



Primjena lidokaina i ketamina u abdominalnoj kirurgiji

The use of lidocaine and ketamine in the setting of abdominal surgery

Helena Ostović^{1,2} , Brankica Šimac³, Jasminka Peršec^{1,4}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴ Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

ABDOMEN; KETAMIN; LIDOKAIN;
OPERACIJA; POSLIJEOPERACIJSKA BOL

Descriptors

ABDOMEN; KETAMINE; LIDOCAINE;
POSTOPERATIVE PAIN; SURGERY

SAŽETAK. Operacijski zahvati u abdominalnoj kirurgiji pripadaju među najčešće izvođene kirurške zahvate. Praćeni su intestinalnim, intraperitonealnim i izraženim sistemskim upalnim odgovorom s akutnom poslijeoperacijskom boli i rizikom nastanka poslijeoperacijskog ileusa. Intenzitet upalnog odgovora, kao posljedice kirurškog stresa, proporcionalan je opsegu kirurške ozljede tkiva, jačini poslijeoperacijske boli i razvoju poslijeoperacijskih komplikacija. Stoga, za oporavak ovih bolesnika, neophodna je učinkovita analgezija uz smanjenu upotrebu opioida i što raniji povratak gastrointestinalne funkcije. Dokazano je da perioperacijske intravenske infuzije lidokaina i ketamina imaju potencijalni imunomodulacijski učinak na kirurški stresni odgovor, poboljšavaju kvalitetu kontrole boli i utječu na gastrointestinalni motilitet. Intravenski primijenjen, lidokain ima protuupalni učinak uz prokinetička, analgetska i antihiperalgetska svojstva. Smanjuje razine interleukina (IL-6, IL-8), C3a komponente komplementa i antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) u serumu. Pokazalo se da najbolje djelovanje ima kod velikih kolorektalnih operacija zbog bolje kontrole poslijeoperacijske analgezije, smanjenja incidencije poslijeoperacijskog ileusa i unaprijeđenja kliničkih ishoda ubrzanog oporavka nakon operacijskog zahvata (ERAS). Ketamin protuupalni učinak ostvaruje u subanestetijskim dozama, djelujući direktno na imunološki sustav i indirektno kao analgetik. Izravno djelovanje ostvaruje smanjujući razine C-reaktivnog proteina (CRP) i IL-6 u serumu i inhibicijom nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) i aktivatora proteina 1 (AP-1) koji reguliraju transkripciju gena odgovornih za produkciju proupalnih čimbenika. Djelujući kao analgetik, ketamin potencira analgeziju s opioidima uz smanjenje ukupne potrošnje opioida. Standardni postupak liječenja u abdominalnoj kirurgiji podrazumijeva korištenje minimalno invazivne kirurške tehnike i ERAS protokola s naglaskom na multimodalnu analgeziju. Lidokain i ketamin čine korisnu adjuvantnu terapiju opioidima, a budući da su jeftini i dugo etablirani lijekovi u anesteziološkoj praksi, jednostavno ih je klinički implementirati.

SUMMARY. Abdominal surgeries are among the most commonly performed surgical operations. They are accompanied by intestinal, intraperitoneal and an exaggerated systemic inflammatory response with acute postoperative pain and risk of postoperative ileus. The intensity of the inflammatory response, as a consequence of surgical stress, is proportional to the extent of surgical tissue injury, severity of postoperative pain and development of postoperative complications. Therefore, effective analgesia with reduced opioid use and early restoration of gastrointestinal function is necessary for the recovery of these patients. It has been shown that perioperative intravenous infusions of lidocaine and ketamine have a potential immunomodulatory effect on the surgical stress response, improve the quality of pain control, and influence gastrointestinal motility. Intravenous lidocaine has an anti-inflammatory effect with prokinetic, analgesic and antihyperalgesic properties. Its use reduces serum levels of interleukins (IL-6, IL-8), complement component C3a and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra). The best effect of lidocaine has been shown in major colorectal surgeries, due to improved control of postoperative analgesia, decreased incidence of postoperative ileus and improvement of clinical outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS). Ketamine exerts an anti-inflammatory effect at subanesthetic doses, acting directly on the immune system and indirectly as an analgesic. Direct action is mediated through reduction of serum levels of C-reactive protein (CRP) and IL-6 and inhibition of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and activator protein 1 (AP-1), which regulate the transcription of genes responsible for production of proinflammatory mediators. Acting as an analgesic, ketamine causes potentiation of opioid analgesia with reduced opioid consumption. Standard treatment procedure in abdominal surgery involves the use of minimally invasive surgical technique and ERAS protocol with an emphasis on multimodal analgesia. Lidocaine and ketamine provide useful adjuvant therapy to opioids, and since they are cheap and long-established drugs in anesthesia practice, it is easy to implement them clinically.

Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Helena Ostović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4521-4366>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-pošta: helenaostovic@gmail.com

Operacijski zahvati u abdominalnoj kirurgiji pripadaju među najčešće izvođene kirurške zahvate¹. Obuhvaćaju kiruršku intervenciju na organima unutar peritonealne šupljine korištenjem otvorenog ili laparoskopskog pristupa. Laparotomija je tradicionalni kirurški pristup koji omogućava direktnu vizualizaciju organa putem velike incizije na abdomenu što podrazumijeva vrlo opsežnu kiruršku ozljedu. Laparoskopija, s druge strane, je minimalno invazivni kirurški pristup koji ima prednost u vidu smanjene veličine incizije, a time i niže učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija i bržeg poslijeoperacijskog oporavka². S napretkom endoskopske kirurgije, laparotomija se sve rjeđe koristi, ali je još uvijek primarni izbor u hitnoći i situacijama kad intraabdominalno stanje nije moguće zbrinuti drugom tehnikom³.

Općenito, kirurška ozljeda tkiva vezana je uz kompleksni niz neuroendokrino-metaboličkih i imunopupalnih promjena koje se zajednički nazivaju „kirurški stresni odgovor“⁴. Uz njega, operacijske zahvate na abdomenu prate dodatno intestinalni i intraperitonealni upalni odgovor. Aktivirani su kirurškom manipulacijom crijeva koja pokreće upalnu kaskadu unutar glatkog mišićja i dovodi do lokalnih morfoloških promjena intestinalne stijenke te pridonosi nastanku poslijeoperacijskog ileusa⁵. Postojeću patofiziologiju motiliteta crijeva pogoršavaju akutna poslijeoperacijska bol, primjena opioidnih analgetika, elektrolitski disbalans i preopterećenost volumenom⁶. Budući da abdominalne operacije pripadaju u izrazito bolne⁷, učinkovita analgezija je preduvjet oporavka gastrointestinalne funkcije.

Velik dio abdominalnih kirurških zahvata pripada onkološkoj kirurgiji. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (*engl. World Health Organization, WHO*) za 2020. godinu, kolorektalni karcinom je najčešća zloćudna bolest probavnog sustava i nalazi se na trećem mjestu sveukupno novodijagnosticiranih slučajeva raka, a po uzroku smrtnosti na drugom mjestu⁸. Po stopi mortaliteta ga slijede hepatocelularni karcinom i rak želuca. Onkološka patologija gastrointestinalnih tumora dodatno pojačava imunološki odgovor zbog produkcije citokina u tumorskom mikrookolišu⁹ i patoloških promjena crijevnog mikrobioma¹⁰. Mehanička resekcija tumorske mase, koja je esencijalni dio onkološke operacije, praćena je perioperacijskom imunosupresijom koja čini podlogu za ponovnu progresiju tumora i nastanak metastaza¹¹.

Kirurški stresni odgovor ima složenu dinamiku i povećan rizik za nastanak komplikacija ukoliko je kirurška ozljeda ekstenzivnija, a trajanje operacije dulje što može rezultirati značajnim morbiditetom i mortalitetom⁴. Danas se nastoje istražiti mehanizmi njegove regulacije i mogućnosti ranog prepoznavanja komplikacija adekvatnim terapijskim i dijagnostičkim modelom kako bi se poboljšali klinički ishodi. Utvrđeno je da uz kirurški zahvat i svi oblici anestezije također

imaju direktno i indirektno djelovanje na imunološki sustav¹². U literaturi postoje dokazi da perioperacijske intravenske infuzije anestetika lidokaina i ketamina imaju potencijalni imunomodulacijski učinak na kirurški stresni odgovor.

Lidokain je amidni lokalni anestetik sa svojstvom blokade natrijevih kanala. Klasično se koristi u lokalnoj i regionalnoj anesteziji te sistemski, kao antiaritmik za ventrikularne poremećaje srčanog ritma. Zahvaljujući svojim analgetskim i antihiperalgetskim učincima, u zadnje vrijeme sve češću primjenu ima kao adjuvant u multimodalnoj analgeziji za liječenje poslijeoperacijske boli. Njegova primjena u obliku kontinuiranih infuzija predstavlja svojevrsni standard suvremenih perioperacijskih analgezijskih protokola, posebno u abdominalnoj kirurgiji te se smatra adekvatnom alternativnom epiduralnoj analgeziji¹³. Unatoč navedenim benefitima, postoje i rizici primjene lidokaina, a podrazumijevaju njegovu toksičnost. Simptomi sistemske toksičnosti su izravno vezani uz koncentraciju lidokaina u plazmi, stoga je od ključne važnosti pridržavati se pravilne aplikacije i doziranja lijeka uzimajući u obzir postojeće kontraindikacije.

Ketamin, antagonist *N*-metil-*D*-aspartat (*engl. N-methyl-D-aspartate, NMDA*) receptora, je intravenski anestetik s analgetskim svojstvima. Za razliku od drugih intravenskih anestetika, tradicionalnu popularnost je stekao zbog svog kardiostimulacijskog učinka, što ga čini najoptimalnijim izborom u hitnim intervencijama bolesnika u šoku. Posljednjih godina, kao i lidokain, dobiva na važnosti kao adjuvant opioidnoj terapiji. Dokazano smanjuje potrebe za opioidnim analgeticima, intenzitet akutne boli i nastanak rezidualne boli narednih 6 mjeseci nakon velikih abdominalnih kirurških zahvata¹⁴. Međutim, loša strana ketamina je što ima psihomimetičku aktivnost s neuropsihijatrijskim manifestacijama što je glavni razlog njegove ograničene upotrebe.

Lidokain

Lidokain je otkriven 1943. god. u Švedskoj od strane dvaju kemičara, Nilsa Löfgrena (1913–1967) i Bengta Lundqvista (1922–1953), pod inicijalnim nazivom LL30¹⁵. 1948. god. patentiran je pod originalnim imenom Xylocaine® i odobren za kliničku primjenu temeljem kliničkih ispitivanja švedskog anesteziologa Torstena Gordha (1907–2010). Od 1951. god. opisuje se njegova intravenska primjena s analgetskim svojstvima¹⁶.

Mehanizam djelovanja lidokaina je vrlo složen. Ranije spomenuti lokalni anestetički učinak ostvaruje prilikom infiltracije u blizini živca, kao blokator natrijevih ionskih kanala uzrokujući reverzibilnu blokadu provođenja akcijskog potencijala¹⁷. Primijenjen intravenski, obuhvaća interakciju kroz nekoliko vrsta receptora, ionskih kanala, medijatora i putova, pri čemu

postizuje različite kliničke učinke. Parenteralna bolus doza lidokaina ublažava bol koja se javlja prilikom injekcije propofola¹⁸, smanjuje odgovor simpatičkog sustava na laringoskopiju¹⁹ i suzbija nastanak poslijeoperacijskih komplikacija vezanih uz reaktivnost dišnih puteva²⁰. Klinička efikasnost lidokaina administriranog putem perioperacijskih intravenskih infuzija razlikuje se ovisno o vrsti kirurškog zahvata²¹. Najbolje djelovanje ima kod bolesnika podvrgnutih velikim kolorektalnim operacijama zbog bolje kontrole poslijeoperacijske analgezije i smanjenja incidencije poslijeoperacijskog ileusa¹⁹.

Lidokain ima jasno dokazano protuupalno djelovanje koje je rezultat utjecaja na polimorfonuklearne granulocite, monocite i makrofage²² i slabljenja neuroupalnog odgovora²³. Inhibira aktivaciju, migraciju i adheziju leukocita na mjestu oštećenja²⁴, smanjuje oslobađanje proupalnih citokina i superoksid aniona iz neutrofila²¹ te reducira otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila²⁵. Protuupalni učinak lidokaina u abdominalnoj kirurgiji je ispitivan do sada u nekoliko prospektivnih kliničkih studija. Herroeder i sur.²⁶ su na ispitanicima u kolorektalnoj kirurgiji dokazali da lidokain smanjuje razinu interleukina (IL-6, IL-8), C3a komponentu komplekta i antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) u serumu. Isti rezultat, koji se odnosi na citokine IL-6 i IL-1ra, potvrđen je i u istraživanju provedenom na transabdominalnim histerektomijama²⁷. Song i sur.²⁸ su izvjestili o smanjenim serumskim razinama IL-6 i IL-8 na bolesnicima podvrgnutim laparoskopskoj kolecistektomiji dok su kod bolesnika kod kojih je učinjena laparoskopjska radikalna gastrektomija, Lv i sur.²⁹ ustanovili inhibicijski učinak lidokaina na produkciju IL-6, IL-10 i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (*engl. tumor necrosis factor α , TNF- α*).

Analgetska svojstva lidokaina posredovana su kombinacijom periferne i centralne komponente živčanog sustava²⁴. Pretpostavka je da nastaju kao rezultat inhibicije natrijevih kanala, NMDA receptora i G protein-spregnutih receptora (*engl. G-protein-coupled channels*) s posljedičnom supresijom ektopičnih izbijanja iz oštećenih živčanih vlakana i ganglija stražnjeg roga kralježnične moždine^{30,31}. Dodatno, dokazan je njegov sinergistički učinak s opioidima kojim potencira antinocicepciju^{17,31}. Smatra se da je podloga antihiperalgetskih karakteristika lidokaina, pomoću kojih uzrokuje prevenciju periferne i centralne senzitivacije, uzrokovana njegovim intrinzičnim protuupalnim djelovanjem, inhibicijom NMDA receptora i utjecajem na glicinergički sustav³⁰. Utvrđeno je da je intenzitet poslijeoperacijske boli, nakon otvorenih i laparoskopjskih abdominalnih kirurških zahvata, smanjen primjenom infuzija lidokaina³². Rezultati Cochrane sustavnog pregleda iz 2018. god. su pokazali da su lidokainske infuzije u usporedbi s placebom značajno smanjile ukupnu potrošnju opioidnih analgetika i poslijeopera-

cijsku bol u prva 24 sata, s najizraženijim učinkom u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju (do 4 sata nakon završetka operacijskog zahvata)³³.

Postoji velik broj *in vitro* i *in vivo* dokaza koji ukazuju da bi lidokain mogao imati korisne učinke u bolesnika podvrgnutih onkološkim operacijama, ali trenutno još uvijek nedostaju čvrsti klinički dokazi koji bi potvrdili poboljšani onkološki ishod. U klinički standardnim koncentracijama, lidokain stimulira citolitičku aktivnost prirodnih stanica ubojica (*engl. natural killer, NK*) odgovornih za eliminaciju tumorskih stanica³⁴. Također, inhibira aktivaciju enzima Src tirozin kinaze čime pridonosi očuvanju integriteta endotelne barijere reducirajući mogućnost ekstravazacije cirkulirajućih tumorskih stanica (*engl. circulating tumor cell, CTC*) za vrijeme kirurškog uklanjanja tumora³⁵. Uz taj potencijalni antimetastatski učinak, perioperacijske infuzije lidokaina dokazano smanjuju potrebu za opioidima i inhalacijskim anestetima, koji se dovode u vezu s imunosupresijom, proliferacijom malignih tumorskih stanica i angiogenezom tumora³⁶.

Opisana su također i gastrointestinalna prokinetička i antibakterijska svojstva lidokaina. Rezultati nedavne meta-analize, koja je uključila ukupno 405 bolesnika u 9 randomiziranih kliničkih istraživanja (4 s laparoskopjskim, a 5 s otvorenim pristupom u kolorektalnoj kirurgiji), potvrdili su da lidokain ima klinički značajan učinak na povrat peristaltike i smanjenje rizika nastanka poslijeoperacijskog ileusa, ali mehanizam njegova djelovanja, optimalna doza i trajanje infuzije još nisu adekvatno precizirani³⁷. Specifičan je po tome što, za razliku od nekih drugih adjuvantnih analgetika, ubrzava kliničke ishode ubrzanog oporavka nakon operacijskog zahvata (*engl. enhanced recovery after surgery, ERAS*): povratak motiliteta crijeva, raniju mobilizaciju i peroralnu nutriciju te veće zadovoljstvo bolesnika³⁸. Antimikrobna aktivnost lidokaina danas postaje sve češći predmetom istraživanja. Smatra se da ima intrinzično antibakterijsko djelovanje kojim ostvaruje potencijal za prevenciju infekcija kirurških rana i infekcija u jedinicama intenzivne medicine³⁹. *In vivo* je dokazano da kontinuirane infuzije lidokaina smanjuju učestalost nastanka infekcija rane uzrokovanih *Staphylococcus aureusom*⁴⁰.

Prilikom intravaskularne primjene lidokaina, vrijednosti njegovih vršnih koncentracija u plazmi ovise o brzini davanja lijeka, duljini trajanja infuzije i ukupnoj primijenjenoj dozi. Prema postojećoj literaturi, uobičajeni režim davanja lidokaina obuhvaćao je inicijalni bolus 1–2 mg/kg s intraoperacijskom infuzijom 1–3 mg/kg/h te nastavkom 1–1,3 mg/kg/h po završetku kirurškog zahvata⁴¹. Ciljne plazmatske koncentracije lidokaina za postizanje terapijske učinkovitosti kreću se u rasponu između 0,5–5 mcg/mL⁴². Koncentracije iznad 5 mcg/mL predstavljaju granicu iznad koje je moguć razvoj toksičnih nuspojava¹⁹. Simptomi

toksičnosti središnjeg živčanog sustava su povezani s plazmatskim razinama >15 mcg/mL, dok su kardiotoksični simptomi vezani uz više koncentracije >21 mcg/mL²⁵. Neurološki simptomi su obilježeni početnom fazom ekscitacije (senzorne i vizualne promjene zajedno s konvulzijama) iza koje slijedi faza depresije (gubitak svijesti, koma), dok su kardiovaskularni simptomi karakterizirani aritmijama, smetnjama provođenja i hemodinamskom nestabilnošću⁴³. Trenutno važeće smjernice za primjenu intravenskog lidokaina u liječenju poslijeoperacijske boli preporučuju inicijalnu dozu lidokaina od 1,5 mg/kg prema idealnoj tjelesnoj masi (engl. *ideal body weight, IBW*) apliciranu tijekom 10 minuta s naknadnom kontinuiranom infuzijom 1,5 mg/kg/h do najduže 24 sata⁴⁴.

Ketamin

Ketamin je 1962. god. sintetizirao kemičar Calvin Stevens (1923–2014) u istraživačkom laboratoriju Parke-Davis u Detroitu savezne američke države Michigan, pod identifikacijskim imenom CI-581⁴⁵. U klinička ispitivanja ulazi 1964. god. pod vodstvom farmakologa Edwarda Domina (1924–2021) i anesteziologa Guentera Corssena (1916–1990)⁴⁶. Kao ketamin hidroklorid, patentiran je pod zaštićenim imenom Ketalar i to je bio prvi preparat ketamina kojeg je 1970. god. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) službeno odobrila za kliničku primjenu kod ljudi. Nakon toga širu je primjenu dobio kao anestetik za liječenje vojnika Vijetnamskog rata, dok se ranije koristio pretežno u veterini.

Na tržištu se pojavljuje kao racemat i kao izolirani S(+)-enantiomer ketamina. Racemična smjesa sadrži jednak udio R(-)-ketamina i S(+)-ketamina te je obilježena simpatomimetskim svojstvima i uzrokovanjem disocijativne anestezije⁴⁷. Karakteristike izoliranog S(+)-ketamina su skoro četverostruko jači afinitet za NMDA receptore i gotovo dvostruko jači analgetski učinak s manje nuspojave vezanih za kognitivnu disfunkciju⁴⁸. Farmakološki gledano, uz primarni NMDA-antagonizam, ketamin ima dodatno polireceptorsko djelovanje koje pridonosi njegovim jedinstvenim učincima. Može se primjeniti različitim načinima, ali u abdominalnoj kirurgiji od izuzetne koristi je njegova aplikacija u subanestezijskim dozama putem kontinuiranih infuzija.

Ketamin posjeduje protuupalna svojstva koja ostvaruje djelujući direktno na imunološki sustav i indirektno kao analgetik. Podloga tom mehanizmu je potencirajuća interakcija imunološkog i neurološkog sustava gdje poslijeoperacijska bol koja nastaje uslijed neuralnog prijenosa incizije somatskog i visceralnog tkiva dovodi do povećane produkcije proupalnih citokina i obratno⁴⁹. Izravni protuupalni učinak ketamina obuhvaća različite segmente imunološkog odgovora,

od kojih su važni njegov inhibitorni utjecaj na stimulirane makrofage, funkciju aktiviranih neutrofila i njihovu diapedezu na mjesto upale te produkciju proupalnih citokina⁵⁰. *Ex vivo* je dokazano da ketamin inhibira nuklearni faktor- κ B (engl. *nuclear factor- κ B, NF- κ B*) i aktivator proteina 1 (engl. *activator protein 1, AP-1*) koji reguliraju transkripciju gena odgovornih za produkciju proupalnih čimbenika⁵¹. U istoj studiji potvrđeno je također da ketamin smanjuje ekspresiju adhezijskih receptora CD11b i CD16 na neutrofilima reducirajući tako njihovu fagocitnu aktivnost. Dvije meta-analize koje su istražile protuupalno djelovanje ketamina na poslijeoperacijski sistemski upalni odgovor, potvrdile su da su njegovom primjenom znatno smanjene serumske razine IL-6 tijekom prvih 6 sati nakon operacije⁵² i C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein, CRP*) 24 sata poslijeoperacijski⁵³. Beilin i sur.⁵⁴ su, u bolesnika podvrnutih abdominalnim operacijama, primjenom malih doza ketamina u usporedbi s placebom dokazali njegov povoljan protuupalni učinak prateći smanjene razine proupalnih citokina IL-6 i TNF- α u serumu, dok su razine IL-2 ostale nepromijenjene.

Uloga ketamina u liječenju akutne poslijeoperacijske boli je nedvojbeno. Uz analgetska svojstva, koja ostvaruje posredstvom NMDA i opioidnih receptora, ketamin posjeduje dodatna antihiperalgetska i antidepresivna obilježja⁵⁵. Koristan je u prevenciji nastanka kroničnog bolnog sindroma na mjestu kirurške rane putem dva mehanizma: slabljenjem centralne senzitivacije boli i smanjenjem razvoja opioidne tolerancije⁵⁶. Također, interferira s ranim stvaranjem bolnog podražaja pa se može koristiti i u svrhu preemtivne analgezije⁵⁴. Podaci iz literature ukazuju da u kombinaciji s opioidima poboljšava kvalitetu analgezije uz smanjenu ukupnu potrošnju opioida i do 40% te produljuje vrijeme do primjene prve doze analgetika što posebno dolazi do izražaja u ekstenzivnim i bolnim operacijama^{57,58}. Uz to, ketamin dokazano smanjuje učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (engl. *post-operative nausea nad vomiting, PONV*), a njegovom primjenom u subanestezijskim dozama nije zabilježen povećan rizik nastanka neželjenih učinaka vezanih uz CNS⁵⁹. Opisani benefit, potvrđeni su i u kliničkom istraživanju na velikim abdominalnim operacijama, s kontinuiranom primjenom ketamina do 48 sati poslijeoperacijski⁶⁰. Ustanovljena je smanjena potrošnja morfija, niža učestalost mučnine uz izostanak psihomimetičkih nuspojava.

U studijama provedenim na abdominalnim kirurškim zahvatima, opisani protokol davanja obuhvaćao je inicijalni bolus 0,5 mg/kg s kontinuiranom infuzijom 0,12–0,25 mg/kg/h¹⁴. Postojeće smjernice za upotrebu ketamina kao dopunske terapije u liječenju akutne poslijeoperacijske boli predlažu bolus dozu do 0,35 mg/kg s infuzijom do 1 mg/kg/h⁶¹.

Zaključak

Bolesnici podvrgnuti abdominalnim kirurškim zahvatima imaju visok rizik za nastanak poslijeoperacijskih komplikacija. Uzrok tome su prijeoperacijska priprema crijeva i primjena antibiotika, postojeća disbioza, mehanička manipulacija na crijevima s mogućim prekidom intestinalnog kontinuiteta, učinak kirurškog stresnog odgovora i anestezije te potreba za parenteralnom prehranom. Kombinacija minimalno invazivne kirurške tehnike i uvođenja ERAS protokola su trenutno standardni postupak u nastojanju da se ubrza i poboljša oporavak te smanji morbiditet i troškovi bolničkog liječenja abdominalnih kirurških bolesnika.

Poznato je da su opioidni analgetici vrlo učinkoviti u liječenju jake poslijeoperacijske boli, ali i da su povezani s mnogim nuspojavama od kojih su najznačajnije gastrointestinalna disfunkcija, mučnina i povraćanje te respiracijska depresija. U nastojanju da se izbjegnu loše strane primjene opioida, cilj suvremenog pristupa je naglasak na multimodalnoj analgeziji koja podrazumijeva primjenu adjuvantnih lijekova. Lidokain i ketamin kao konvencionalni, jeftini i dugo etablirani anestetici u anesteziološkoj praksi omogućuju jednostavnu kliničku implementaciju. Njihov režim primjene u obliku perioperacijskih intravenskih infuzija je dokazano potvrdio poboljšanu kvalitetu kontrole boli, smanjenje kumulativne potrošnje opioidnih analgetika, a lidokain i poboljšan oporavak funkcije crijeva.

LITERATURA

- Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg* 2016;263:1207–12.
- Kong Q, Wei H, Zhang J, Li Y, Wang Y. Comparison of the survival outcomes of laparoscopy versus laparotomy in treatment of early-stage ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2021;14:45.
- Rajaretnam N, Okoye E, Burns B. Laparotomy. *StatPearls* [Internet]. 2021 Sep [pristupljeno 2022 Apr 30]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525961/?report=classic>
- Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ* 2020;20:321–8.
- Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:439–54.
- Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* 2019;32:166–70.
- Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E i sur. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2131–43.
- Svjetska zdravstvena organizacija. *Cancer* [Internet]. Ženeva: Svjetska zdravstvena organizacija; 2022 [ažurirano 03.02.2022.]; pristupljeno 18.04.2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Huang HW, Chang CC, Wang CS, Lin KH. Association between inflammation and function of cell adhesion molecules influence on gastrointestinal cancer development. *Cells* 2021;10:67.
- Smet A, Kupcinkas J, Link A, Hold GL, Bornschein J. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022;13:857–74.
- Piegeler T, Hollmann MW, Borgeat A, Lirk P. Do amide local anesthetics play a therapeutic role in the perioperative management of cancer patients? *Int Anesthesiol Clin* 2016;54:e17–32.
- Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2016;125:399–411.
- Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT i sur. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:28–36.
- Jipa M, Isac S, Klimko A, Simion-Cotorogea M, Martac C, Cobilinschi C i sur. Opioid-sparing analgesia impacts the perioperative anesthetic management in major abdominal surgery. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:487.
- Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. *Anesthesiology* 2010;113:1433–7.
- Nakhli MS, Kahloul M, Guizani T, Zedini C, Chaouch A, Naija W. Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *Libyan J Med* 2018;13:1433418.
- Karnina R, Arif SK, Hatta M, Bukhari A. Molecular mechanisms of lidocaine. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;69:102733.
- Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z. Intravenous lidocaine alleviates the pain of propofol injection by local anesthetic and central analgesic effects. *Pain Med* 2018;19:598–607.
- Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery—measurement of plasma levels. *Perioper Med (Lond)* 2019;8:1.
- Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F i sur. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2020;124:314–23.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 2017;126:729–37.
- Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93:858–75.
- Sarakatsianou C, Perivoliotis K, Tzovaras G, Samara AA, Baloyiannis I. Efficacy of intravenous use of lidocaine in postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis and meta-regression of RCTs. *In Vivo* 2021;35:3413–21.
- Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs* 2018;78:1229–46.
- Chu R, Umukoro N, Greer T, Roberts J, Adekoya P, Odonkor CA i sur. Intravenous lidocaine infusion for the management of early postoperative pain: a comprehensive review of controlled trials. *Psychopharmacol Bull* 2020;50(Suppl 1):216–59.
- Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H i sur. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192–200.
- Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109:1464–9.

28. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy – a randomized controlled trial. *Int J Surg* 2017;45:8–13.
29. Lv X, Li X, Guo K, Li T, Yang Y, Lu W i sur. Effects of systemic lidocaine on postoperative recovery quality and immune function in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:1861–72.
30. Lauder GR. A review of intravenous lidocaine infusion therapy for paediatric acute and chronic pain management. U: Maldonado C, ur. *Pain relief – from analgesics to alternative therapies*. London: IntechOpen; 2017, str. 63–109.
31. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T i sur. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:335–49.
32. Leech J, Oswalt K, Tucci MA, Alam Mendez OA, Hierlmeier BJ. Opioid sparing anesthesia and enhanced recovery after surgery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Cureus* 2021;13: e19558.
33. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K i sur. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD009642.
34. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V i sur. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings. *Anticancer Res* 2017;37:4727–32.
35. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery- potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:235.
36. Soto G, Calero F, Naranjo M. Lidocaine in oncological surgery: the role of blocking in voltage-gated sodium channels. A narrative review. *Braz J Anesthesiol* 2020;70:527–33.
37. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM i sur. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2019;23:15–24.
38. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education* 2016;16:292–8.
39. Kesici S, Demirci M, Kesici U. Antibacterial effects of lidocaine and adrenaline. *Int Wound J* 2019;16:1190–4.
40. Kim HT, Lim SW, Yim KH, Park SH, Choi JH, Bae YM i sur. Antibacterial effect of lidocaine in various clinical conditions. *Anesth Pain Med* 2019;14:165–71.
41. Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I i sur. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2220–34.
42. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4:17–29.
43. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* 2018;11:35–44.
44. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R i sur. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia* 2020;76:238–50.
45. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci* 2016;10:612.
46. Mion G. History of anaesthesia: the ketamine story – past, present and future. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:571–5.
47. Muller J, Pentyala S, Dilger J, Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:185–92.
48. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M i sur. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2004;98:1413–8.
49. Beilin B, Shavit Y, Trabek E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A i sur. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97:822–7.
50. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;62: 47–58.
51. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühling J, Neuhäuser C, Browning P i sur. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg* 2010;110:934–41.
52. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:934–43.
53. Alhayan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci* 2019; 2:1–21.
54. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ i sur. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth* 2007;99:522–7.
55. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2016;37:865–72.
56. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int* 2015;2015:749837.
57. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23.
58. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015;16:383–403.
59. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA i sur. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD012033.
60. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S i sur. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008;106:1856–61.
61. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S i sur. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:456–66.