



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΝΗΨΗ"

υπό

Ισμήνη Πίτσιλλου

Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα: Κασσιανή Θεοδωράκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας Ε.Κ.Π.Α, «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» Νοσοκομείο

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Κασσιανή Θεοδωράκη
3. Κωνσταντίνος Σταμούλης

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘Perioperative lidocaine infusion in oncological surgeries: the effect on postoperative recovery’

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής μου εργασίας που εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική φροντίδα» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερές μου ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωσή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας κ. Κασσιανή Θεοδωράκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας της Α΄

Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας Ε.Κ.Π.Α, για τη στήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση, το ενδιαφέρον και την αρωγή της κατά τη διάρκεια των τελευταίων μηνών.

Επίσης, είναι υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και διδάσκοντες που συμμετείχαν στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική φροντίδα» για την επιστημονικότητα και τον ζήλο που επέδειξαν, ώστε να υλοποιηθεί το συγκεκριμένο πρόγραμμα.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη και την υποστήριξη σε αυτόν τον μικρό αγώνα.

Περίληψη

Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό με αντιαρρυθμικές και αναλγητικές ιδιότητες, το οποίο πλέον χρησιμοποιείται ενδοφλέβια ευρέως από τους αναισθησιολόγους στην εισαγωγή της αναισθησίας, αλλά και στη διατήρησή της. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αρκετή έρευνα όσον αφορά τις αναλγητικές, τις αντιφλεγμονώδεις αλλά και τις αντικαρκινικές ιδιότητές της. Πολλές μελέτες έχουν γίνει ώστε να διερευνηθεί ο ρόλος της λιδοκαΐνης στη μετεγχειρητική ανάνηψη των ασθενών που υποβάλλονται σε διάφορα είδη χειρουργικών επεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων και των ογκολογικών επεμβάσεων.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι, παραθέτοντας αποτελέσματα από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, να εξεταστεί αν η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογικά χειρουργεία μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα και γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία.

Για τα ογκολογικά χειρουργεία μαστού, δύο μεταanalύσεις από τη βιβλιογραφία εξέτασαν την επίπτωση του οξέος μετεγχειρητικού και χρόνιου πόνου μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης, οι οποίες είχαν αντίθετα αποτελέσματα, ενώ ομόφωνα μειώθηκε η απαιτούμενη μετεγχειρητική μορφίνη 24ώρου αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση ναυτίας/εμέτου. Η μια από τις δύο μεταanalύσεις εξέτασε και τις ημέρες νοσηλείας, οι οποίες μειώθηκαν σημαντικά. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν μείωση κάποιων δεικτών φλεγμονής (NK-κύτταρα, CD3⁺ και CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα) και βιοδεικτών μετάστασης (H3Cit, MPO, MMP-3).

Για τα λαπαροσκοπικά ογκολογικά χειρουργεία παχέος εντέρου, δύο μεταanalύσεις είχαν αντίθετα αποτελέσματα για όλους τους παράγοντες που εξέτασαν, δηλαδή, την απαιτούμενη μετεγχειρητική αναλγησία στις 24 ώρες, τον χρόνο κινητοποίησης του εντέρου, τις ημέρες νοσηλείας και την επίπτωση ναυτίας/εμέτου. Στη μια μετανάλυση όπου εξετάστηκε η ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, σημαντική μείωση παρατηρήθηκε με τη χορήγηση λιδοκαΐνης μέχρι τις 12 ώρες σε ηρεμία και μέχρι τις 48 ώρες σε κίνηση. Η μετανάλυση των Rollins et al αφορούσε ανοιχτά και λαπαροσκοπικά χειρουργεία. Οι παράγοντες που είχαν στατιστικά σημαντική μείωση με τη χορήγηση λιδοκαΐνης ήταν οι ημέρες νοσηλείας και ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος μέχρι τις 24 ώρες σε ηρεμία και στις 12 ώρες σε βήχα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην απαιτούμενη μετεγχειρητική μορφίνη, στον χρόνο κινητοποίησης του εντέρου και στην επίπτωση μετεγχειρητικού ειλεού. Η μετανάλυση των Yang et al, στην οποία εξετάστηκε αν η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χορηγείται

για λιγότερο ή περισσότερο από 24 ώρες ώστε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μετεγχειρητική ανάνηψη, έδειξε ότι πρέπει να χορηγείται για πάνω από 24 ώρες. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση στην εξέλιξη της νόσου στον 1 χρόνο, όχι όμως και στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (λευκά αιμοσφαίρια, CRP, IL-6, IL-8) ή της επιβίωσης στον 1 χρόνο.

Για τα ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα με θωρακοσκοπική τεχνική, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών διαφέρουν για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο 24ώρου, τη χορήγηση οπιοειδών μετεγχειρητικά, την επίπτωση ναυτίας/εμέτου και την ποιότητα ανάρρωσης μετεγχειρητικά. Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στη χορήγηση οπιοειδών διεγχειρητικά και στον χρόνο κινητοποίησης του εντέρου, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου στις 48 ώρες. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν μείωση κάποιων δεικτών φλεγμονής 24 ώρες μετεγχειρητικά (IL-6, TNF- α , κορτιζόλη, IL-17, IL-2, IFN- γ), βιοδεικτών μετάστασης (H3Cit, MPO, MMP-3, MMP-9, VEGF) και κυττάρων ανοσίας (λεμφοκύτταρα γενικά, CD4⁺).

Για τα γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία με ανοιχτή και λαπαροσκοπική τεχνική, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών διέφεραν για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο 24ώρου, τη χορήγηση μορφίνης μετεγχειρητικά, τη χορήγηση οπιοειδών διεγχειρητικά, τον χρόνο κινητοποίησης εντέρου, την επίπτωση ναυτίας/εμέτου και την ποιότητα ανάρρωσης μετεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ημέρες νοσηλείας. Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο νόσου στα 3 και 5 χρόνια για τον καρκίνο ωοθήκης, αυξημένα λεμφοκύτταρα και μειωμένη HMBG1 για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διάφορων τυχαιοποιημένων μελετών, συστηματικών ανασκοπήσεων ή μεταanalύσεων, σαφώς η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μετεγχειρητική ανάνηψη αυτών των χειρουργείων. Παρόλ' αυτά, οι απόψεις είναι διστάμενες, εφόσον υπάρχουν και μελέτες που δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στην έκβαση των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη. Συνεπώς, επιπλέον έρευνα πάνω στην επίδραση της λιδοκαΐνης σε ογκολογικά χειρουργεία είναι απαραίτητη, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και περισσότερες μεταanalύσεις, ώστε να αποσαφηνιστεί αν τελικά ωφελεί η ενδοφλέβια χορήγησή της περιεγχειρητικά.

Λέξεις – Κλειδιά: λιδοκαΐνη, καρκίνος, όγκος, χειρουργείο, αναισθησία, μαστός, παχύ έντερο, πνεύμονας, γυναικολογικά

Abstract

Lidocaine is a local anaesthetic with antiarrhythmic and analgesic effects that is widely used intravenously by anaesthesiologists at induction of anaesthesia, as well as during maintenance. Recently, a lot of research has been performed on the analgesic, anti-inflammatory and anticancer effects of lidocaine. Many studies have been conducted to examine the effect of lidocaine on the postoperative recovery of patients undergoing several surgical procedures, including oncological.

The purpose of this narrative review is to examine if lidocaine has beneficial effects on patients undergoing breast cancer, colorectal, lung cancer or gynaecological cancer surgeries, based on the bibliography that already exists.

Regarding breast cancer surgeries, two meta-analyses from the literature have examined the effect of acute postoperative and chronic pain after lidocaine infusion, and came to opposite results, although in both meta-analyses the required postoperative morphine in 24 hours was reduced, whereas the incidence of PONV was not significantly reduced. One of the two meta-analysis also examined the days of hospitalization which were significantly reduced. Several randomized control studies showed a reduction in inflammation markers (NK-cells, CD3⁺ and CD4⁺ T-lymphocytes) and metastasis biomarkers (H3Cit, MPO, MMP-3).

Regarding laparoscopic colorectal cancer surgeries, two meta-analyses have shown opposite results for all the parameters that were tested, which included the required postoperative analgesia in 24 hours, the time of bowel movement, the days of hospitalization and the incidence of POVN. In one meta-analysis where the levels of acute postoperative pain were examined, a significant reduction was found after lidocaine infusion up to 12 hours in rest and up to 48 hours in movement. The meta-analysis of Rollins et al examined both open and laparoscopic surgeries. The parameters that were found significantly reduced after lidocaine infusion were the days of hospitalization and acute postoperative pain up to 24 hours in rest and at 12 hours while coughing. No significant differences were found regarding required postoperative morphine, time of bowel movement and incidence of postoperative ileus. The meta-analysis of Yang et al, which examined whether lidocaine should be administered for less or more than 24 hours for its beneficial effects in postoperative resuscitation, showed that it should be administered form more than 24 hours. Several randomized control trials showed significant reduction in disease progression at 1 year, but not in levels of inflammation markers (WBC, CRP, IL-6, IL-8) or in survival at 1 year.

Regarding lung cancer surgeries performed with thoracoscopic technique, the results of the randomized control studies differed in postoperative pain in 24 hours, the postoperative opioid administration, the incidence of POVN and the quality of postoperative recovery. Significant reduction was shown in intraoperative opioid administration and time of bowel movement, while no statistically significant difference was observed in acute postoperative pain intensity at 48 hours. Several randomized control trials have shown reduction of some inflammatory markers 24 hours postoperatively (IL-6, TNF- α , cortisol, IL-17, IL-2, IFN- γ), biomarkers of metastasis (H3Cit, MPO, MMP-3, MMP-9, VEGF) and immune cells (lymphocytes, CD4⁺).

Regarding gynecological cancer surgeries with open and laparoscopic technique, the results of randomized trials differed in acute postoperative pain in 24 hours, postoperative morphine administration, intraoperative opioid administration, time of bowel movement, incidence of POVN and postoperative quality of recovery. No statistically significant difference was observed in days of hospitalization. Several randomized trials have shown an increase in 3- and 5-year overall survival and disease-free survival for ovarian cancer, elevated lymphocytes and lower HMBG1 for cervical cancer.

According to the outcomes of different randomized controlled trials, systematic reviews or meta-analyses, clearly perioperative intravenous lidocaine infusion has beneficial effects on postoperative resuscitation of these surgeries. Although, opinions differ, since there are studies that did not observe significant differences on the outcome of the patients who received lidocaine. Therefore, more research on the effect of lidocaine on oncological surgeries is necessary, with larger sample sizes and more meta-analyses need to be extracted, so that it can be clarified whether intravenous lidocaine is beneficial perioperatively.

Key words: lidocaine, cancer, tumor, surgery, anaesthesia, breast, colorectal, lung, gynaecological

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Μηχανισμός δράσης λιδοκαΐνης.....	10
1.2 Αναλγητικές και αντι-υπεραλγαισθητικές ιδιότητες λιδοκαΐνης.....	11
1.3 Αντιφλεγμονώδης δράση λιδοκαΐνης.....	13
1.4 Αντινεοπλασματική δράση λιδοκαΐνης.....	14

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΑΠΛΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Επίδραση λιδοκαΐνης στα διάφορα είδη ογκολογικών χειρουργείων

2.1 Στόχος βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	18
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	18
2.3 Ογκολογικά χειρουργεία μαστού.....	18
2.4 Ογκολογικά χειρουργεία παχέος εντέρου.....	22
2.5 Ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα.....	29
2.6 Γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία.....	32

Κεφάλαιο 3 Συζήτηση..... **35** |

Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα..... **38** |

Βιβλιογραφία..... **38** |

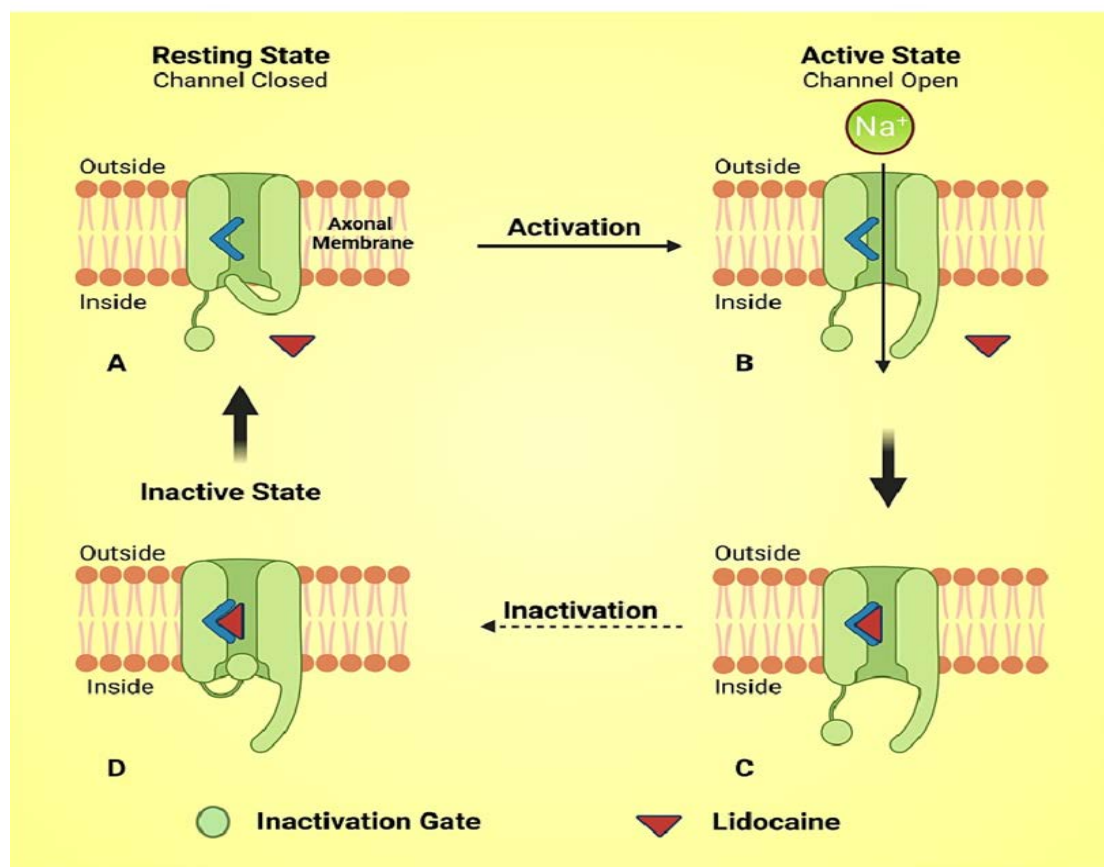
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Μηχανισμός δράσης λιδοκαΐνης

Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό με αντιαρρυθμικές ιδιότητες (κατηγορία 1b).¹ Η σύνθεση του φαρμάκου αυτού έγινε από τον Nils Löfgren το 1942 και μπήκε στην αγορά το 1948.¹

Η λιδοκαΐνη δρα μέσω πρόσδεσής της στους τασοεξαρτώμενους δίαυλους νατρίου και οδηγεί σε αναστρέψιμη κατάργηση μετάδοσης της νευρικής ώσης.¹ Μόνο η μη-ιονισμένη μορφή του φαρμάκου μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, ενώ ενδοκυττάρια, η ιονισμένη μορφή συνδέεται στην α -υποομάδα των δίαυλων νατρίου.¹ Όταν η λιδοκαΐνη συνδέεται στους δίαυλους αυτούς, η ενδοκυττάρια ροή των ιόντων νατρίου διακόπτεται και η δημιουργία και μετάδοση του δυναμικού ενεργείας αναστέλλεται, συνεπώς δεν μπορεί να μεταδοθεί η νευρική ώση.¹ Η λιδοκαΐνη συνδέεται στους δίαυλους νατρίου όταν αυτοί βρίσκονται στην ενεργό ή απενεργοποιημένη κατάσταση, άρα η έναρξη δράσης της είναι πιο γρήγορη σε νευρώνες που εκπολώνονται πιο συχνά.¹



ΕΙΚΟΝΑ 1

1.2 Αναλγητικές και αντι-υπεραλγαισθητικές ιδιότητες λιδοκαΐνης

Οι Lauretti et al διαπίστωσαν ότι η αναλγητική ιδιότητα της λιδοκαΐνης είναι πολυπαραγοντική.² Ο μηχανισμός δράσης της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης για την πρόληψη του οξέος μετεγχειρητικού πόνου έχει αποδοθεί στον αποκλεισμό των δίαυλων νατρίου και καλίου.²

Οι τασοεξαρτώμενοι δίαυλοι νατρίου επιτρέπουν την ηλεκτρική διέγερση και τη μετάδοση του δυναμικού δράσης στα ευερέθιστα κύτταρα.¹ Έτσι, επιτρέπεται η αισθητηριακή μετάδοση συμπεριλαμβανομένης και της αλγαισθησίας.¹ Συνεπώς, οι δίαυλοι νατρίου παίζουν ρόλο στον αλγαισθητικό πόνο, αλλά και στον νευροπαθητικό.¹ Έξι ισόμορφα εκφράζονται στον 1^ο αισθητικό νευρώνα, στα οπίσθια αισθητικά γάγγλια.¹ Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη καταστέλλει τις έκτοπες εκπολώσεις στα τραυματισμένα οπίσθια αισθητικά γάγγλια ή περιφερικά νεύρα, σε δόσεις πολύ χαμηλότερες από αυτές που χρειάζονται για την κατάργηση μετάδοσης του δυναμικού δράσης σε μη τραυματισμένους νευράξονες.¹

Στη σπονδυλική στήλη, η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη μειώνει την αγωγιμότητα των αμύελων ινών τύπου C και μειώνει τη διεγερσιμότητα του νωτιαίου ραχιαίου κέρατος που προκαλείται από τα επώδυνα ερεθίσματα,^{1,2} ενώ η δραστηριότητα που προκαλείται από μη επώδυνα ερεθίσματα παραμένει αναλλοίωτη.¹

Όσον αφορά τους δίαυλους καλίου, αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές του δυναμικού ηρεμίας, της συχνότητας εκπόλωσης και επαναπόλωσης στη νευροδιαβίβαση και συμμετέχουν στη διαμόρφωση του αισθήματος του πόνου.¹ Σε πειραματικές μελέτες, βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη απέκλεισε διάφορους τύπους δίαυλων καλίου, μεταξύ των οποίων και οι δίαυλοι K_{ir} , που είναι σημαντικοί στην αναλγησία προκαλούμενη από οπιοειδή, σε συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες από τις κλινικές.¹ Να σημειωθεί ότι πειραματικές έρευνες έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη δεν αλληλεπιδρά άμεσα με τους υποδοχείς οπιοειδών, αλλά η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων δρα συνεργικά στη μείωση του πόνου, χωρίς να είναι γνωστό το επίπεδο αλληλεπίδρασης.¹

Όμως, υπάρχουν κάποιοι βοηθητικοί μηχανισμοί οι οποίοι δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως.² Έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη συνδέεται και σε άλλους δίαυλους και υποδοχείς.

Οι τασοεξαρτώμενοι δίαυλοι ασβεστίου συμμετέχουν στη ρύθμιση της νευροδιαβίβασης.¹ Σε τραυματισμό ενός νεύρου, η απορρύθμισή τους οδηγεί σε αυξημένη αντίληψη του πόνου.¹ Σε πειραματόζωα, η λιδοκαΐνη απέκλεισε τους δίαυλους ασβεστίου, σε πολύ υψηλότερες δόσεις από αυτές που χρειάζονται για τον αποκλεισμό των δίαυλων νατρίου.¹ Έτσι, ο βαθμός αποκλεισμού των δίαυλων αυτών από τη λιδοκαΐνη είναι περιορισμένος.¹

Οι δίαυλοι ASICs εμπλέκονται στα αλγαισθητικά κυκλώματα.¹ Η λιδοκαΐνη απέκλεισε τους δίαυλους αυτούς σε μεγάλες συγκεντρώσεις.¹

Το γλουταμικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής τους ΚΝΣ.¹ Βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη αναστέλλει την απελευθέρωσή του στις νευρικές απολήξεις σε κλινικές συγκεντρώσεις.¹ Οι NMDA υποδοχείς που είναι υποδοχείς γλουταμικού και εμπλέκονται στην παθολογική σηματοδότηση του πόνου, αποκλείονται από την ενδοφλέβια λιδοκαΐνη με διάφορους μηχανισμούς, χωρίς όμως να έχει βρεθεί η συγκέντρωση που επιφέρει αυτό το αποτέλεσμα.¹

Η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη αυξάνει τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γεγονός που επιτείνει τις κατασταλτικές κατιούσες οδούς ρύθμισης του πόνου, πιθανώς με τη σύνδεσή της στους μουσκαρινικούς και ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.² Βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη προκαλεί αποκλεισμό των μουσκαρινικών υποδοχέων m1 και m3 σε χαμηλές συγκεντρώσεις.¹

Όσον αφορά τον νευροπαθητικό πόνο, σημαντικό ρόλο πιθανών να έχουν οι δίαυλοι TRP, HCN και οι υποδοχείς πουρινών. Οι δίαυλοι TRP συμμετέχουν στην ανίχνευση περιβαλλοντικών ερεθισμάτων.¹ Κάποια μέλη της οικογένειας των δίαυλων αυτών εκφράζονται στους αλγαισθητικούς υποδοχείς και εμπλέκονται στην ανάπτυξη και διατήρηση του χρόνιου πόνου.¹ Αναστολή τους από τη λιδοκαΐνη θα μπορούσε να συμβάλει στην ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου, όμως χρειάζονται δόσεις εκατό φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης.¹

Οι δίαυλοι HCN συμμετέχουν στην αλγαισθητική σηματοδότηση.¹ Οι ανταγωνιστές τους μπορούν να ανακουφίσουν την αλλοδυνία και σε πειραματικές μελέτες βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη αποτελεί έναν από τους ανταγωνιστές, που θα μπορούσε να μειώσει τη διεγερσιμότητα στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού.¹

Οι υποδοχείς πουρινών συμμετέχουν στα μονοπάτια νευροπαθητικού πόνου.¹ Σε πειραματικές μελέτες, η λιδοκαΐνη ανέστειλε τους υποδοχείς P2X7, οι οποίοι βρίσκονται στη μικρογλοία, οπότε η συμβολή της αναστολής τους στην αναλγητική δράση της λιδοκαΐνης μπορεί να αποδίδεται στην ανάμειξη των μηχανισμών φλεγμονής, οι οποίοι θα αναφερθούν στη συνέχεια.¹

Το GABA είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ.¹ Οι υποδοχείς GABA_A μεσολαβούν στην υπεραλγησία.¹ Η ανασταλτική νευροδιαβίβαση παίζει καθοριστικό ρόλο στην επεξεργασία της αντίληψης του πόνου και έτσι ή διατάραξη των ανασταλτικών κυκλωμάτων συμβάλλει στον παθολογικό πόνο.¹ Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη GABA, γεγονός που εξηγεί τις αναλγητικές ιδιότητές της στον χρόνιο πόνο.¹

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η λιδοκαΐνη ανακουφίζει τον παθολογικό πόνο αλληλεπιδρώντας με την γκαμπαεργική νευροδιαβίβαση είναι με τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς.¹ Φυσιολογικά, οι ανασταλτικοί γκαμπαεργικοί νευρώνες διευκολύνουν την κατασταλτική ρύθμιση του πόνου στις κατιούσες οδούς.¹ Έτσι, *in vivo* πειράματα έδειξαν ότι η έγχυση λιδοκαΐνης στην περιοχή rostral ventromedial medulla ανακουφίζει τον νευροπαθητικό πόνο, ενεργοποιώντας τις κατιούσες οδούς.¹ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γκαμπαεργικών, σεροτονινεργικών και αδρενεργικών μηχανισμών στο επίπεδο του οπίσθιου κέρατος.¹

1.3 Αντιφλεγμονώδης δράση λιδοκαΐνης

Η νευροφλεγμονή σχετίζεται με την πρόκληση χρόνιου πόνου, με μη-νευρικά κύτταρα (λευκοκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα) και φλεγμονώδεις παράγοντες να παίζουν σημαντικό ρόλο, ενεργοποιώντας τελικά τους αλγαισθητικούς υποδοχείς.¹

Όπως και οι αναλγητικές ιδιότητες, η αντιφλεγμονώδης δράση της λιδοκαΐνης είναι πολυπαραγοντική.² *In vitro*, η λιδοκαΐνη αναστέλλει δοσοεξαρτώμενα τα πολυμορφοπύρηνα και τα μονοπύρηνα και επίσης, μειώνει την απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων όπως IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α , LTB4.^{1,2} Επιπλέον, η λιδοκαΐνη μειώνει την απελευθέρωση ισταμίνης από ανθρώπινα βασεόφιλα και μαστοκύτταρα, δράση η οποία εξαρτάται από την δόση.² Έχει βρεθεί ότι η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη αυξάνει τα NK T-λεμφοκύτταρα, μειώνοντας τις σηπτικές επιπλοκές.² Ακόμα, βρέθηκε ότι μειώνει τη σύνθεση προσταγλανδινών.²

Για τον νευροπαθητικό πόνο, έχει βρεθεί ότι η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη ανακουφίζει την αλλοδυνία, διαμορφώνοντας το μονοπάτι p38 στην μικρογλοία του νωτιαίου μυελού.² In vitro, η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη δρα άμεσα στη μικρογλοία καταστέλλοντας την ενδοκυττάρια ροή ιόντων ασβεστίου επαγόμενων από το ATP και την ενεργοποίηση του μονοπατιού p38-MAP κινάσης.¹

1.4 Αντινεοπλασματική δράση λιδοκαΐνης

Ο υποδοχέας EGFR ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων και των όγκων, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα.³ Όταν ενεργοποιηθεί από διάφορους συνδέτες (EGF, TGF-β), ενεργοποιούνται διάφορα μονοπάτια μεταγωγής σήματος (MAPK, Akt, JNK) που οδηγούν τελικά στη σύνθεση DNA και πολλαπλασιασμό κυττάρων.³ Σε μελέτη των Sakaguchi et al, βρέθηκε ότι η τοπικά χορηγούμενη λιδοκαΐνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον καρκίνο της γλώσσας (CAL27), παρεμβαίνοντας στις αλληλουχίες που ενεργοποιούνται από τον υποδοχέα EGFR.³ Επίσης, η αναστολή του μονοπατιού MAPK μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθησία των θυρεοειδικών καρκινικών κυττάρων.³

Οι Chang et al υποστηρίζουν σε μελέτη τους ότι τα τοπικά αναισθητικά επηρεάζουν το μονοπάτι του EGFR στα καρκινικά κύτταρα του μαστού (MCF-7) και όχι στα μη ογκογόνα επιθηλιακά κύτταρα.³ Αυτό συμβαίνει γιατί τα MCF-7 κύτταρα εκφράζουν τον EGFR σε μεγαλύτερο βαθμό.³ Η ενεργοποίηση του EGFR οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κασπασών 8 και 9 που προκαλούν απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού.³

Το μονοπάτι Wnt ενεργοποιεί τον EGFR, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί το μονοπάτι β-κατενίνης/p13K/Akt που είναι σημαντικό στην καρκινογένεση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.³ Σε μελέτη των Le Gac et al βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο αύξησε τα επίπεδα των APC και DKK1 κατά δέκα φορές, παράγοντες που αποτελούν ανταγωνιστές του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης, η αναστολή του οποίου μειώνει την εξάπλωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.³

Οι τασοεξαρτώμενοι διάλυτοι Na_v1.5 εκφράζονται στους ενεργούς καρκίνους του μαστού και του παχέος εντέρου.³ Κύτταρα μη ογκογόνα ή χωρίς μεταστατική διάθεση δεν εκφράζουν λειτουργικούς δίαυλους Na_v1.5.³ Σε μελέτη των Fraser et al, βρέθηκε ότι η έκφραση του Na_v1.5 mRNA σχετίστηκε με χίλιες φορές μεγαλύτερο αριθμό δίαυλων Na_v1.5 σε μεταστατικά κύτταρα στους λεμφαδένες σε καρκίνο του μαστού.³ Η λιδοκαΐνη απέκλεισε

τους δίαυλους $\text{Na}_v1.5$ (περισσότερο στον τύπο MDA-MB-231 που έχει πιο πολλούς δίαυλους $\text{Na}_v1.5$) και ίσως να βοηθά στη μείωση της εξάπλωσης του καρκίνου³

Ο μεταβολισμός των μιτοχονδρίων έχει κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου, την επιβίωση και τη διασπορά, διαμέσου αλλαγών στα επίπεδα ATP.³ Σε μελέτη των Chang et al βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη επηρεάζει τα μιτοχόνδρια οδηγώντας σε μείωση της ανάπτυξης μεταστάσεων σε καρκινικά κύτταρα θυρεοειδούς και μαστού.³ Η λιδοκαΐνη αύξησε την έκφραση του Bax και μείωσε την έκφραση του Bcl-2, μεταβάλλοντας τον λόγο των προ- και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών στο κυτόχρωμα C.³ Αυτό οδήγησε στην ενεργοποίηση της αλληλουχίας της κασπάσης που διασπά την ADP-ριβόζη-πολυμεράση σε ανενεργά μόρια, κάτι το οποίο ίσως σχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων ATP.³

Το ασβέστιο είναι κύριος ρυθμιστής της κυτταρικής μετάστασης στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη και των ωοθηκών.³ Ελέγχει την εξέλιξη και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων μέσω του δίαυλου TRVP6, ο οποίος παίζει ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου.³ Σε μελέτη των Jiang et al βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη μειώνει την έκφραση του TRVP6, και κατά συνέπεια και η ενδοκυττάρια ροή των ιόντων ασβεστίου, κατά 50-80% στα καρκινικά κύτταρα του μαστού.³ Έτσι, μειώνεται η επιβίωση των κυττάρων, η μετάσταση και η κυτταρική διαίρεση.³

Τα κανάλια TRPM7 λειτουργούν ανεξέλεγκτα στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, μαστού, προστάτη, ωοθηκών και πνεύμονα.³ Οι Leng et al αξιολόγησαν την επίδραση της λιδοκαΐνης στο κακοήθες γλοίωμα, όπου κατέστειλε δοσοεξαρτώμενα τα κανάλια TRPM7 και μείωσε σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των γλοιικών κυττάρων.³ Η δόση όμως ήταν μεγαλύτερη από αυτήν που μπορεί να χορηγηθεί κλινικά.³

Σε μελέτη των Arai et al στα κύτταρα του λεμφώματος, σε παρουσία υπερθερμίας, τα κύτταρα U937 παρουσίασαν κάποιου βαθμού κατακερματισμό του DNA.³ Όταν προστέθηκε η λιδοκαΐνη, ο κατακερματισμός βελτιστοποιήθηκε.³ Η υπερθερμία αρχικά οδήγησε στην απελευθέρωση ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου από τα κυτταρικά διαμερίσματα και στη συνέχεια με τη λιδοκαΐνη, ενισχύθηκε η μείωση ATP και η αύξηση στη συγκέντρωση ενδοκυττάρου ασβεστίου, λόγω αλλαγών στη λιπιδική μεμβράνη.³ Επίσης, σχηματίστηκε υπεροξειδίο, το οποίο προκαλεί μείωση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και ενεργοποίηση της κασπάσης-3, κάτι το οποίο οδήγησε στη μείωση των λεμφικών κυττάρων.³

Ο TNF- α αυξάνει την έκφραση του ICAM-1, υποδοχέα απαραίτητου για την ανάπτυξη του όγκου.³ Το ICAM-1 βοηθά στην εξαγγείωση των κυττάρων του καρκίνου του πνεύμονα με

την προσκόλλησή του στα λευκοκύτταρα.³ Επίσης, ο TNF-α ενεργοποιεί την Src κινάση που είναι ρυθμιστής της ενδοθηλιακής διαπερατότητας.³ Η Src συμμετέχει στην εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων, που είναι απαραίτητη για τη μετάσταση των συμπαγών όγκων, και στη διαμόρφωση του κυτταροσκελετού που απαιτείται για τη μετανάστευσή τους.³ Όταν ενεργοποιούνται, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να προσκολληθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του ICAM-1 και μετά να περάσουν στους ιστούς.³ Το Src είναι ένα πρωτοογκογονίδιο που ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων και όταν ενεργοποιείται προωθεί την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό τους.³ Οι Piegeler et al υποστηρίζουν ότι με τη χορήγηση λιδοκαΐνης μειώνεται σημαντικά η ενεργοποίηση της Src και η φωσφορυλίωση του ICAM-1 από τον TNF-α.³

Για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο πρώιμου σταδίου, οι Lucchinetti et al απέδειξαν ότι η λιδοκαΐνη αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G1/S.³ Η λιδοκαΐνη οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη μείωση της βιωσιμότητας των κυττάρων HuH7 και HepaGR περισσότερο από 50%, και συγκεκριμένα στα λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα είχε μεγαλύτερη επίδραση σε σχέση με τα καλά διαφοροποιημένα.³ Όταν χορηγούνταν για περισσότερες από 72 ώρες, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην απόπτωση των κυττάρων αυτών.³

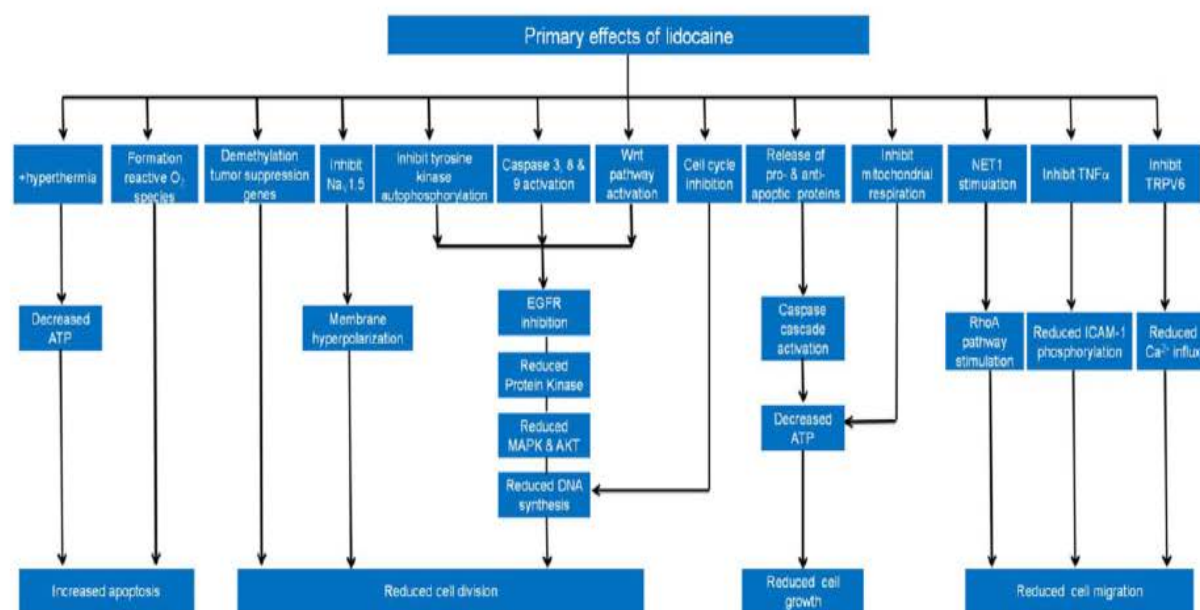
Σε μελέτη των Zang et al βρέθηκε ότι στον καρκίνο του πνεύμονα (A549 και H1299), η λιδοκαΐνη μείωσε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω του GOLT1A, που σχετίζεται με κακή πρόγνωση και έχει αυξημένα επίπεδα στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα.³ Η προς τα κάτω ρύθμισή του από τη λιδοκαΐνη μείωσε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και διέκοψε την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου.³ Επιπλέον, η λιδοκαΐνη χορηγούμενη για πάνω από 24 ώρες οδήγησε σε μείωση της κυκλίνης D1 και E1, εμποδίζοντας τα κύτταρα να προχωρήσουν από τη φάση G1 στη φάση S.³

Στην εξέλιξη του καρκίνου, η υπερμεθυλίωση οδηγεί στην προς τα κάτω ρύθμιση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p16, hMLH1 και BRCA1, είναι μια αντιστρεπτή διαδικασία και οδηγεί στην ανάπτυξη του όγκου.³ Η επανέκφραση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων οδηγεί στην αποκατάσταση της λειτουργίας τους και στην καταστολή της ανάπτυξης του όγκου.³

Σε μελέτη των Lirk et al, βρέθηκε ότι η λιδοκαΐνη μετέβαλε την κατάσταση μεθυλίωσης στον καρκίνο του μαστού (MCF-7 και BT-20).³ Στον τύπο BT-20, η μεθυλίωση ήταν εκατό φορές μεγαλύτερη από αυτήν των φυσιολογικών κυττάρων, ενώ όταν προστέθηκε η λιδοκαΐνη παρουσιάστηκε σημαντική μείωση στη μεθυλίωση του DNA.³ Η απομεθυλίωση των BT-20

κυττάρων ήταν παροδική και επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 120 ώρες.³ Μικρότερες αλλαγές έγιναν στα κύτταρα MCF-7, αλλά ήταν στατιστικά σημαντικές.³ Να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις της λιδοκαΐνης ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται όταν χορηγείται συστηματικά, αλλά δεν μπόρεσαν να προκαλέσουν κυτταροτοξικότητα, κάτι που μπορεί να επιτευχθεί με άμεση εφαρμογή του φαρμάκου στον όγκο.³

Στην Εικόνα 2 φαίνονται σχηματικά οι δράσεις της λιδοκαΐνης που οδηγούν στην καταστολή της δραστηριότητας των καρκινικών κυττάρων.



ΕΙΚΟΝΑ 2³

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΑΠΛΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Επίδραση λιδοκαΐνης στα διάφορα είδη ογκολογικών χειρουργείων

2.1 Στόχος βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Ο στόχος αυτής της απλής βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να εξεταστεί, με βάση την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, αν η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μετεγχειρητική ανάνηψη των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο αφαίρεσης όγκου. Οι καρκίνοι που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση αφορούν τέσσερα από τα πιο συχνά είδη: μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα και γυναικολογικοί καρκίνοι.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση έγινε στη βάση δεδομένων PUBMED. Όλα τα άρθρα που επιλέχθηκαν είχαν δημοσιευτεί από το 2000-2024, οι παρεμβάσεις που έγιναν και τα αποτελέσματα που διεξάχθηκαν αφορούσαν ανθρώπους, το είδος των άρθρων ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, αναδρομικές μελέτες κοόρτης, συστηματικές ανασκοπήσεις ή μεταanalύσεις και η γλώσσα ήταν η αγγλική με το πλήρες κείμενο των άρθρων διαθέσιμο. Επίσης, στα άρθρα η σύγκριση γινόταν ανάμεσα σε μια ομάδα ασθενών που λάμβανε μια συγκεκριμένη δόση λιδοκαΐνης και μια ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo ή και άλλες επιπλέον ομάδες με άλλη παρέμβαση.

Αρχικά, η αναζήτηση έγινε με τη φράση ‘Perioperative lidocaine infusion in cancer patients’. Στη συνέχεια, για τα ογκολογικά χειρουργεία μαστού, η αναζήτηση έγινε με τους όρους (lidocaine) AND (breast cancer), για τα ογκολογικά χειρουργεία παχέος εντέρου, η αναζήτηση έγινε με τους όρους (lidocaine) AND (colorectal), για τα ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα, η αναζήτηση έγινε με τους όρους (lidocaine) AND (lung cancer) και για τα γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία, η αναζήτηση έγινε με τους όρους (lidocaine) AND (gynecologic cancer).

2.3 Ογκολογικά χειρουργεία μαστού

Στη μετανάλυση των Li et al, σκοπός ήταν να εξεταστεί η επίδραση της περιεγχειρητικής χορήγησης λιδοκαΐνης στον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο, στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, στην κατανάλωση οπιοειδών διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, στη χορήγηση επιπλέον

αναλγητικών, στην επίπτωση ναυτίας/εμέτου και στις ημέρες νοσηλείας.⁴ Στη μετανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν 12 μελέτες με 879 ασθενείς σύνολο.⁴

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου στον τελευταίο επανέλεγχο (7 μελέτες, $p=0.0005$).⁴ Όσον αφορά τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, με βάσει τις κλίμακες VAS και NRS σε ηρεμία, μειώθηκε επίσης σημαντικά στις 2 ώρες (3 μελέτες, $p<0.00001$), στις 4 ώρες (3 μελέτες, $p<0.00001$), στις 48 ώρες (4 μελέτες, $p<0.0001$) και στις 72 ώρες (3 μελέτες, $p<0.003$) στις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου.⁴ Ο πόνος ήταν σημαντικά μειωμένος σε κίνηση στις 2 ώρες μετεγχειρητικά (2 μελέτες, $p<0.00001$).⁴ Παρόλο που ανάμεσα στις ομάδες δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, παρατηρήθηκε μια τάση καλύτερου ελέγχου του πόνου στις ομάδες που έλαβαν λιδοκαΐνη.⁴

Στις ομάδες λιδοκαΐνης, η κατανάλωση ρεμφαιντανύλης διεγχειρητικά ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p<0.00001$), όπως σημαντικά μειωμένη ήταν και η κατανάλωση μορφίνης στις 24 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.00001$).⁴ Δεν υπήρξε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση μορφίνης διεγχειρητικά ανάμεσα στις ομάδες ασθενών.⁴

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μετεγχειρητικής ναυτίας/εμέτου ανάμεσα στους ασθενείς ($p=0.75$) και στη χορήγηση επιπλέον αναλγητικών φαρμάκων στο πρώτο 24ωρο μετεγχειρητικά ($p=0.33$).⁴ Στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά στις ημέρες νοσηλείας ανάμεσα στις ομάδες ασθενών ($p<0.003$).⁴

Ανεπιθύμητες ενέργειες της λιδοκαΐνης παρατηρήθηκαν σε 4 από τις μελέτες που εξετάστηκαν, εκ των οποίων σε 1 (Toner et al.) αναφέρθηκε και τοξικότητα -μεταλλική γεύση σε 3 ασθενείς από την ομάδα λιδοκαΐνης και σε 1 ασθενή από την ομάδα ελέγχου.⁴ Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης αυτής φαίνονται στον Πίνακα 1.

Σε μια πιο πρόσφατη μετανάλυση που συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες με 1039 ασθενείς, τα αποτελέσματα διέφεραν.

Σε 6 μελέτες, εξετάστηκε η επίδραση της λιδοκαΐνης στον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο στους

Outcomes	No of patients	No of studies	Effect SMD/ RR (95%CI)	P
CPSP	682	7	RR 0.62(0.48-0.81)	0.0005
Pain scores at movement at 2h	160	2	SMD -0.63(-0.91 to -0.35)	0.00001
Pain scores at rest at 2h	198	3	SMD -0.73; (-1.00, -0.46)	0.00001
Pain scores at rest at 4h	138	3	SMD -1.03(-1.40, -0.65)	0.00001
Pain scores at rest at 48h	276	4	SMD -0.45(-0.67, -0.23)	0.0001
Pain scores at rest at 72h	196	3	SMD -0.59(-0.99, -0.20)	0.003
Remifentanyl consumption	376	4	SMD -187.40(-238.37, -136.44)	0.00001
Morphine consumption at 24h after breast surgery	450	5	SMD -0.78(-1.04 to -0.52)	0.00001

CPSP, chronic post-surgical pain; SMD, standard mean difference; RR, risk ratio; CI, confidence interval.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1⁵

3 μήνες.⁵ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ($p=0.08$).⁵ Στις 4 μελέτες, εξετάστηκε η επίδραση της λιδοκαΐνης στον χρόνιο πόνο 6 μήνες μετεγχειρητικά, όπου δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωσή του ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ($p=0.08$).⁵

Στην μονάδα μετεγχειρητικής ανάνηψης, 8 μελέτες εξέτασαν την ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε ηρεμία ανάμεσα στους ασθενείς των ομάδων, όπου ήταν μειωμένη στις ομάδες λιδοκαΐνης ($p<0.02$).⁵ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στις 6 ($p=0.06$), 12 ($p=0.29$) και 24 ($p=0.63$) ώρες μετεγχειρητικά.⁵

Η επίδραση της λιδοκαΐνης στη χορήγηση αναλγητικών τις ώρες 0-24 εξετάστηκε σε 8 μελέτες, όπου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά την κατανάλωση μορφίνης ($p=0.029$).⁵ Το αποτέλεσμα αυτό εξετάστηκε σε 3 μελέτες για τις ώρες 25-48, όμως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.17$).⁵

Η επίπτωση της ναυτίας και του έμετου αναφέρθηκε σε 5 μελέτες, όμως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ($p=0.18$).⁵ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της λιδοκαΐνης αναφέρθηκαν σε 8 μελέτες με σύνολο 344 ασθενείς, εκ των οποίων μόνο ένας ανέφερε ζάλη, οπτικές διαταραχές και μεταλλική γεύση.⁵

Συγκρίνοντας τις δύο μεταanalύσεις όσον αφορά την επίπτωση του χρόνιου και του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, τα αποτελέσματα διαφέρουν, εφόσον η πρώτη μετανάλυση υποστηρίζει ότι η λιδοκαΐνη έχει σημαντική επίδραση στη μείωσή του, ενώ η δεύτερη

αντικρούει αυτή την άποψη.^{4,5} Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι στις μεταanalύσεις συμπεριλαμβάνονται μελέτες με διαφορετικές αναισθητικές τεχνικές, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.^{4,5} Επίσης, η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται και στο ότι υπήρξε μια ποικιλία στον τρόπο χορήγησης της λιδοκαΐνης (χρόνος, δόση)^{4,5} και ότι πολλοί άλλοι ψυχολογικοί και περιεγχειρητικοί παράγοντες συνέβαλαν στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου, οι οποίοι όμως δεν λήφθηκαν υπόψιν.⁵ Ας σημειωθεί ότι στη μετανάλυση των Hussain et al χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης του χρόνιου πόνου, που πιθανώς να επηρέασε τα αποτελέσματα, και ότι το δείγμα ήταν μεγαλύτερο, άρα τα αποτελέσματα ίσως να έχουν μεγαλύτερη ισχύ.⁵

Παρόλα αυτά, και οι δύο μεταanalύσεις υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση μορφίνης είναι σημαντικά μικρότερη το πρώτο 24ωρο μετεγχειρητικά, όταν χορηγείται λιδοκαΐνη, όπως επίσης και ότι η επίπτωση ναυτίας/εμέτου δεν μειώνεται σημαντικά.^{4,5}

Μεμονωμένα, υπάρχουν κάποιες τυχαιοποιημένες μελέτες με μικρά δείγματα οι οποίες εξέτασαν μερικούς παράγοντες που αφορούν την αντικαρκινική δράση της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης περιεγχειρητικά.

Για παράδειγμα, η μελέτη των Wei et al μέτρησε τα επίπεδα των NK-κυττάρων και διάφορων τύπων T-λεμφοκυττάρων προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.⁶ Η ανοσία των συγκεκριμένων κυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην αντικαρκινική ανοσιακή απάντηση.⁶ Άλλωστε, η ανάπτυξη των μεταστάσεων εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της ικανότητας ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων και της ικανότητας του ασθενούς να καταπολεμήσει τον όγκο και έτσι, η μετεγχειρητική ‘άνανηψη’ της ανοσολογικής λειτουργίας του ασθενούς είναι κρίσιμη για την πρόγνωση του καρκίνου.⁶

Ξεκινώντας με τα NK-κύτταρα, το ποσοστό τους στην ομάδα λιδοκαΐνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο γενικά ($p=0.008$), όπως επίσης και στις 24 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.001$) και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά ($p=0.012$).⁶ Να σημειωθεί ότι τα μετεγχειρητικά επίπεδά τους στην ομάδα λιδοκαΐνης έφτασαν τα προεγχειρητικά, ενώ στην ομάδα ελέγχου όχι.⁶ Συνεχίζοντας με τα T-λεμφοκύτταρα, η διαφορά στις τιμές των $CD3^+$ ($p<0.001$), $CD4^+$ ($p=0.038$), $CD4^+/CD8^+$ ($p=0.04$), ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική γενικά, όπως επίσης και για όλους τους χρόνους μετεγχειρητικά (λήξη χειρουργείου, 24 ώρες, 48 ώρες, $p<0.05$).⁶ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες για τα $CD8^+$ ($p=0.169$).⁶

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη που ασχολήθηκε με βιοδείκτες επανεμφάνισης και μετάστασης στον καρκίνο του μαστού ήταν αυτή των Galos et al, στην οποία μετρήθηκαν στο αίμα προεγχειρητικά και 24 ώρες μετεγχειρητικά τα επίπεδα των NETs, έμμεσα μέσω των επιπέδων H3Cit και MPO, των VEGF-A, της MMP-3 και MMP-9.⁷ Τα μετεγχειρητικά επίπεδα των H3Cit, MPO και MMP-3 ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς που είχαν λάβει λιδοκαΐνη, σε αντίθεση με τα επίπεδα MMP-9 που είχαν αυξηθεί σε αυτούς τους ασθενείς περισσότερο από τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει λιδοκαΐνη.⁷ Όσον αφορά τα επίπεδα VEGF-A, η προσθήκη λιδοκαΐνης προκάλεσε σημαντική άμβλυνση στη μείωσή τους μετεγχειρητικά.⁷

2.4 Ογκολογικά χειρουργεία παχέος εντέρου

Στη μετανάλυση των Rollins et al σκοπός ήταν να μελετηθεί η επίδραση της λιδοκαΐνης στον πόνο (VAS score) μέχρι 48 ώρες μετεγχειρητικά, η κινητοποίηση του εντέρου, η κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά και οι ημέρες νοσηλείας.⁸ Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 10 μελέτες με 508 ασθενείς.⁸ Η σύγκριση έγινε και για τα ανοιχτά και λαπαροσκοπικά χειρουργεία ξεχωριστά.⁸

Η ένταση του πόνου αξιολογήθηκε με το VAS score σε ηρεμία.⁸ Στις 4 ώρες μετεγχειρητικά (8 μελέτες), η ένταση του πόνου με βάση το VAS score ήταν σημαντικά μειωμένη στις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου γενικά ($p=0.02$), όπως επίσης και στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη και υποβλήθηκαν σε ανοιχτό χειρουργείο (4 μελέτες, $p<0.00001$).⁸ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία (4 μελέτες, $p=0.17$).⁸ Στις 12 ώρες μετεγχειρητικά (6 μελέτες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον πόνο για τις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου γενικά ($p<0.00001$), όπως και στα λαπαροσκοπικά χειρουργεία (3 μελέτες, $p<0.0001$) και στα ανοιχτά (3 μελέτες, $p=0.04$).⁸ Ομοίως, στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου παρατηρήθηκε και στις 24 ώρες μετεγχειρητικά γενικά (10 μελέτες, $p=0.002$), στα λαπαροσκοπικά ($p=0.02$) και στα ανοιχτά χειρουργεία ($p=0.01$).⁸ Στις 48 ώρες μετεγχειρητικά (9 μελέτες), δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες.⁸

Η ένταση του πόνου αξιολογήθηκε με το VAS score και σε βήχα.⁸ Στις 4 ώρες μετεγχειρητικά (6 μελέτες), δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες.⁸ Στις 12 ώρες μετεγχειρητικά (4 μελέτες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου στις ομάδες λιδοκαΐνης γενικά ($p<0.00001$), όπως επίσης και στα

λαπαροσκοπικά (2 μελέτες, $p=0.0001$) και στα ανοιχτά χειρουργεία (2 μελέτες, $p=0.002$).⁸ Στις 24 ώρες μετεγχειρητικά (7 μελέτες: 4 λαπαροσκοπικά, 3 ανοιχτά) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου ανάμεσα στις ομάδες, όπως ούτε και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά (6 μελέτες: 3 λαπαροσκοπικά, 3 ανοιχτά).⁸

Ο χρόνος πρώτης κινητοποίησης του εντέρου (first flatus) εξετάστηκε σε 8 μελέτες.⁸ Γενικά, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο αυτό ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου γενικά ($p=0.09$), όπως ούτε και στα λαπαροσκοπικά χειρουργεία (4 μελέτες, $p=0.42$).⁸ Παρόλα αυτά, όταν έγινε ανάλυση στα ανοιχτά χειρουργεία (4 μελέτες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον χρόνο πρώτης κινητοποίησης για τις ομάδες λιδοκαΐνης ($p=0.002$).⁸

Σε 7 μελέτες, εξετάστηκε ο χρόνος πρώτης αφόδευσης.⁸ Γενικά, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στον χρόνο αυτό στις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0.0001$), όπως επίσης και στα λαπαροσκοπικά χειρουργεία (5 μελέτες, $p=0.0001$).⁸ Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα ανοιχτά χειρουργεία (2 μελέτες, $p=0.08$).⁸

Σε 4 μελέτες (3 λαπαροσκοπικά, 1 ανοιχτά) εξετάστηκε η επίπτωση του μετεγχειρητικού ειλεού, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά.⁸

Η μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης εξετάστηκε σε 7 μελέτες (3 λαπαροσκοπικά, 4 ανοιχτά).⁸ Γενικά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και τις ομάδες ελέγχου ($p=0.18$), όπως ούτε και στα λαπαροσκοπικά ($p=0.58$) ή στα ανοιχτά χειρουργεία ($p=0.22$).⁸

Σε 8 μελέτες (5 λαπαροσκοπικά, 3 ανοιχτά) εξετάστηκαν οι μέρες νοσηλείας.⁸ Γενικά, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση για τις ομάδες λιδοκαΐνης ($p=0.009$), όπως και για τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία ($p=0.03$).⁸ Όμως, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ανοιχτά χειρουργεία ($p=0.12$).⁸

Όσον αφορά την τοξικότητα της λιδοκαΐνης, σε μια μελέτη αναφέρθηκε μόνο ένα περιστατικό με μεταλλική γεύση και εμβόες.⁸

Να σημειωθεί ότι οι θετικές επιδράσεις της λιδοκαΐνης ήταν πιο εμφανείς στα λαπαροσκοπικά χειρουργεία.⁸

Η μετανάλυση των Sarakatsianou et al είχε αντικείμενο μόνο τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία εκτομής του παχέος εντέρου και είχε στόχο να εξετάσει την επίδραση της λιδοκαΐνης στην κατανάλωση μορφίνης, στις ημέρες νοσηλείας, στη λειτουργία του εντέρου και στις γενικές επιπλοκές του χειρουργείου.⁹ Συμπεριλήφθηκαν 8 μελέτες με 407 ασθενείς σύνολο.⁹ Σε κανέναν όμως παράγοντα που εξετάστηκε δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Για την κατανάλωση μορφίνης (2 μελέτες), δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ($p=0.96$).⁹ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ημέρες νοσηλείας (7 μελέτες) ανάμεσα στις ομάδες ($p=0.23$).⁹ Η λειτουργία του εντέρου δεν επηρεάστηκε θετικά από τη χορήγηση λιδοκαΐνης (first flatus: $p=0.4$, αφόδευση: $p=0.13$, ανοχή δίαιτας: $p=0.16$).⁹ Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε στην επίπτωση των επιπλοκών: μετεγχειρητική ναυτία/έμετος, κατακράτηση ούρων και ουρολοίμωξη ($p=1$), λοίμωξη χειρουργικού τραύματος ($p=0.54$), ειλεός ($p=0.32$).⁹

Μια προηγούμενη μετανάλυση του 2020 ασχολήθηκε επίσης μόνο με τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία και είχε σκοπό να εξετάσει την επίδραση της λιδοκαΐνης στην ένταση του μετεγχειρητικού πόνου (VAS score), στην ανάγκη για μετεγχειρητική αναλγησία, στην κινητοποίηση του εντέρου, στις ημέρες νοσηλείας και στην επίπτωση ναυτίας/εμέτου.¹⁰ Συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες με 527 ασθενείς σύνολο.¹⁰

Η ένταση του πόνου εξετάστηκε σε ηρεμία με το VAS score.¹⁰ Στις 2 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες), υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στον πόνο για τις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0.002$), όπως επίσης και στις 4 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες, $p<0.0001$) και στις 12 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες, $p<0.00001$).¹⁰ Μετέπειτα όμως, στις 24 ώρες μετεγχειρητικά (6 μελέτες) και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά (4 μελέτες), δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου ανάμεσα στις ομάδες.¹⁰

Η ένταση του πόνου εξετάστηκε και σε κίνηση με το VAS score.¹⁰ Στις 2 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες), στις 4 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες), στις 12 ώρες μετεγχειρητικά (3 μελέτες), στις 24 ώρες μετεγχειρητικά (7 μελέτες) και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά (5 μελέτες) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην ένταση του πόνου για τις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου.¹⁰ Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

Outcomes	NO. studies	L (n)	P (n)	Effect estimate, WMD (95% CI)	P	I ² test (%)
Pain at rest						
2 h postoperative	21, 23, 26	70	70	-0.95 (-1.55, -0.35)	.002	71
4 h postoperative	20, 23, 26	59	59	-0.57 (-0.82, -0.32)	<.0001	0
12 h postoperative	20, 23, 26	59	59	-1.07 (-1.44, -0.71)	<.00001	0
24 h postoperative	3, 19-21, 23, 24	158	131	-0.38 (-1.02, 0.25)	.24	91
48 h postoperative	3, 20, 21, 24	78	76	-0.19 (-0.85, 0.47)	.58	90
Pain on movement						
2 h postoperative	18, 21, 23	75	75	-1.47 (-1.91, -1.03)	<.00001	5
4 h postoperative	18, 20, 23	64	64	-0.89 (-1.64, -0.14)	.02	74
12 h postoperative	18, 20, 23	64	64	-0.87 (-1.17, -0.56)	<.00001	0
24 h postoperative	3, 18-23	195	172	-0.43 (-0.76, -0.09)	.01	90
48 h postoperative	3, 18, 20-22	115	117	-0.52 (-1.00, -0.04)	.03	89

Abbreviations: L, lidocaine; P, placebo; WMD, weighted mean difference.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2¹⁰

Όλες οι μελέτες εξέτασαν την ανάγκη για μετεγχειρητική αναλγησία τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες, όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ($p=0.02$).¹⁰

Η κινητοποίηση του εντέρου αξιολογήθηκε με βάσει το first flatus (6 μελέτες), την πρώτη αφόδευση (7 μελέτες) και την ανοχή στην από του στόματος διαίτα (3 μελέτες), όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στους δύο πρώτους χρόνους στις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p<0.00001$, $p=0.006$ αντίστοιχα), ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανοχή διαίτας ($p=0.13$).¹⁰

Όσον αφορά τις ημέρες νοσηλείας (8 μελέτες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ($p=0.01$).¹⁰

Η επίπτωση ναυτίας/εμέτου που εξετάστηκε σε 8 μελέτες ήταν σημαντικά μειωμένη για τις ομάδες λιδοκαΐνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0.03$).¹⁰

Στη μετανάλυση αυτή αξιολογήθηκε επίσης και η τοξικότητα της λιδοκαΐνης.¹⁰ 2 ασθενείς από μια μελέτη ανέφεραν υποκειμενικά συμπτώματα συστηματικής τοξικότητας, που όμως

υποχώρησαν από μόνα τους και σε μια άλλη μελέτη 75 ασθενείς παραπονέθηκαν για μεταλλική γεύση.¹⁰

Τα αποτελέσματα από τις δύο μεταanalύσεις που ασχολήθηκαν μόνο με τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία είναι αντίθετα μεταξύ τους, όμως πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι τα αποτελέσματα της μετανάλυσης των Sarakatsianou et al δεν έχουν μεγάλη ισχύ λόγω του μικρού δείγματος ασθενών.⁹ Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μετανάλυσης των Wei et al συμφωνούν μερικώς με την μετανάλυση των Rollins et al που αναφέρθηκε πιο πάνω.^{8,10}

Στη μετανάλυση του 2020, έγινε μια επιπλέον ανάλυση υποομάδων ανάλογα με τη διάρκεια χορήγησης της λιδοκαΐνης (<24 ώρες/ >24 ώρες).¹⁰ Στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, στην υποομάδα χορήγησης λιδοκαΐνης για >24 ώρες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του VAS score σε κίνηση ($p=0.01$), ενώ το VAS score σε κίνηση δεν διέφερε ανάμεσα στην υποομάδα χορήγησης λιδοκαΐνης για <24 ώρες και στην ομάδα ελέγχου ($p=0.68$).¹⁰ Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι για να έχουμε κλινική αναλγησία χρειάζεται διάρκεια έγχυσης >8,5 ώρες.¹⁰ Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις υποομάδες στην κατανάλωση οπιοειδών.¹⁰

Οι Yang et al εκπόνησαν μια μετανάλυση με διαφορετικό σκοπό· να καθορίσουν την κατάλληλη διάρκεια χορήγησης της λιδοκαΐνης στα χειρουργεία εκτομής παχέος εντέρου.¹¹ Για να το πετύχουν αυτό, συμπεριέλαβαν 11 μελέτες με 548 ασθενείς συνολικά, οι οποίες χωρίστηκαν στην ομάδα μακράς χορήγησης λιδοκαΐνης (>24 ώρες) και στην ομάδα σύντομης χορήγησης λιδοκαΐνης (<24 ώρες).¹¹ Αξιολογήθηκε ο πόνος (VAS score) σε ηρεμία και κίνηση σε διάφορες χρονικές στιγμές, η κατανάλωση αναλγητικών, η κινητοποίηση του εντέρου, οι ημέρες νοσηλείας και οι επιπλοκές της επέμβασης.¹¹

Η αξιολόγηση του VAS score σε κίνηση στις 24 ώρες μετεγχειρητικά έγινε σε 7 μελέτες.¹¹ Γενικά, οι ομάδες λιδοκαΐνης δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά από τις ομάδες ελέγχου ($p=0.29$), όμως η μακράς διάρκειας χορήγηση λιδοκαΐνης μείωσε σημαντικά την ένταση του πόνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0.001$), ενώ η σύντομης διάρκειας όχι ($p=0.3$).¹¹ Σημαντική ήταν και η μείωση του VAS score στη μακράς συγκριτικά με τη σύντομης διάρκειας χορήγηση ($p<0.001$).¹¹

Η αξιολόγηση του VAS score σε ηρεμία στις 24 ώρες μετεγχειρητικά έγινε σε 10 μελέτες.¹¹ Γενικά, οι ομάδες λιδοκαΐνης μείωσαν σημαντικά την ένταση του πόνου σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0.03$), όπως επίσης και η μακράς διάρκειας χορήγηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.005$), όχι όμως και η σύντομης διάρκειας ($p=0.32$).¹¹ Σημαντική ξανά

ήταν και η μείωση του VAS score στη μακράς συγκριτικά με τη σύντομης διάρκειας χορήγηση ($p<0.02$).¹¹

Η αξιολόγηση του πόνου σε κίνηση στις 12, 48 και 72 ώρες μετεγχειρητικά με βάση το VAS score έγινε σε 4 μελέτες (3 μακράς χορήγησης, 1 σύντομης χορήγησης), 6 μελέτες (2 μακράς χορήγησης, 4 σύντομης χορήγησης) και 3 μελέτες (1 μακράς χορήγησης, 2 σύντομης χορήγησης) αντίστοιχα.¹¹ Γενικά, οι ομάδες λιδοκαΐνης μείωσαν σημαντικά την ένταση του πόνου στις 12 και 72 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.001$, $p<0.001$ αντίστοιχα), ενώ στις 48 ώρες όχι ($p=0.32$).¹¹ Συγκρίνοντας με τις ομάδες ελέγχου, η μακράς χορήγησης λιδοκαΐνη μείωσε τον πόνο στις 12 ($p<0.001$) και 48 ώρες ($p=0.007$), ενώ η σύντομης χορήγησης μείωσε τον πόνο μόνο στις 72 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.001$).¹¹ Σε αυτούς τους χρόνους δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη μακράς και σύντομης διάρκειας χορήγησης.¹¹

Η αξιολόγηση του πόνου σε ηρεμία στις 12, 48 και 72 ώρες μετεγχειρητικά με βάση το VAS score έγινε σε 5 μελέτες (3 μακράς χορήγησης, 2 σύντομης χορήγησης), 7 μελέτες (4 μακράς χορήγησης, 3 σύντομης χορήγησης) και 2 μελέτες (1 μακράς χορήγησης, 1 σύντομης χορήγησης) αντίστοιχα.¹¹ Γενικά, οι ομάδες λιδοκαΐνης μείωσαν σημαντικά την ένταση του πόνου στις 12 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.001$), ενώ στις 48 και 72 ώρες όχι ($p=0.82$, $p=0.1$ αντίστοιχα).¹¹ Συγκρίνοντας με τις ομάδες ελέγχου, η μακράς χορήγησης λιδοκαΐνη μείωσε τον πόνο στις 12 ώρες ($p<0.001$), ενώ η σύντομης χορήγησης δεν μείωσε τον πόνο σε κανέναν από αυτούς τους χρόνους.¹¹ Συγκρίνοντας τη μακρά με τη σύντομη χορήγηση λιδοκαΐνης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου σε κανένα από αυτούς τους χρόνους.¹¹

Οι ημέρες νοσηλείας αξιολογήθηκαν σε 9 μελέτες (4 μακράς χορήγησης, 5 σύντομης χορήγησης), όπου γενικά στις ομάδες λιδοκαΐνης ήταν σημαντικά μειωμένες σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p<0.001$), όπως επίσης μειωμένες ήταν και στην ομάδα μακράς χορήγησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0.001$).¹¹ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα σύντομης χορήγησης λιδοκαΐνης και ομάδας ελέγχου ($p=0.1$), ούτε ανάμεσα στη μακρά και σύντομη χορήγησης ($p=0.17$).¹¹

Η ανάγκη για μετεγχειρητική χορήγηση μορφίνης το πρώτο 24ωρο μετεγχειρητικά αξιολογήθηκε σε 7 μελέτες (4 μακράς χορήγησης, 3 σύντομης χορήγησης).¹¹ Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ή μεταξύ της μακράς και σύντομης χορήγησης.¹¹

Όσον αφορά την κινητοποίηση του εντέρου, το πρώτο flatus αξιολογήθηκε σε 7 μελέτες (4 μακράς χορήγησης, 3 σύντομης χορήγησης) και η πρώτη αφόδευση σε 9 μελέτες (5 μακράς χορήγησης, 4 σύντομης χορήγησης).¹¹ Για το πρώτο flatus δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ή μεταξύ της ομάδας μακράς και σύντομης χορήγησης.¹¹ Για την πρώτη αφόδευση, γενικά οι ομάδες λιδοκαΐνης μείωσαν σημαντικά τον χρόνο σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0.002$), όπως επίσης και η μακράς διάρκειας χορήγηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.02$) και η σύντομης διάρκειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.008$).¹¹ Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα μακράς και σύντομης χορήγησης ($p=0.22$).¹¹

Η επίπτωση ναυτίας/εμέτου αξιολογήθηκε σε 9 μελέτες (4 μακράς χορήγησης, 5 σύντομης χορήγησης).¹¹ Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες λιδοκαΐνης και στις ομάδες ελέγχου ή μεταξύ της ομάδας μακράς και σύντομης χορήγησης.¹¹ Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.

Table 2. Summary of Meta-Analysis Results on IVL Versus Placebo in Different Groups				
Outcome measure	Overall effect (MD [95% CI]; P)	Prolonged IVL versus placebo (MD [95% CI]; P)	Short IVL versus placebo (MD [95% CI]; P)	Test for subgroup differences (P value)
Pain at rest, 12 h	-0.62 (-0.97 to -0.26); $P < .001$	-1.00 (-1.32 to -0.67); $P < .001$	-0.36 (-0.96 to 0.24); $P = .24$	.07
Pain at rest, 24 h	-0.42 (-0.81 to -0.04); $P = .03$	-0.91 (-1.54 to -0.28); $P = .005$	-0.12 (-0.35 to 0.11); $P = .32$	.03
Pain at rest, 48 h	0.07 (-0.50 to 0.63); $P = .82$	0.00 (-1.23 to 1.24); $P = .99$	-0.02 (-0.46 to 0.42); $P = .92$	.97
Pain at rest, 72 h	-0.54 (-1.18 to 0.10); $P = .10$	-0.90 (-2.10 to 0.30); $P = .14$	-0.40 (-1.16 to 0.36); $P = .30$	.49
Pain on movement, 12 h	-0.94 (-1.37 to -0.51); $P < .001$	-0.93 (-1.40 to -0.46); $P < .001$	-1.00 (-2.10 to 0.10); $P = .07$	.91
Pain on movement, 24 h	-0.53 (-1.52 to 0.45); $P = .29$	-1.69 (-2.15 to -1.22); $P < .001$	0.26 (-0.23 to 0.75); $P = .30$	< .001
Pain on movement, 48 h	-0.53 (-1.58 to 0.52); $P = .32$	-1.36 (-2.34 to -0.38); $P = .007$	-0.19 (-1.61 to 1.22); $P = .79$	.19
Pain on movement, 72 h	-1.19 (-1.64 to -0.74); $P < .001$	-1.10 (-2.80 to 0.60); $P = 0.21$	-1.20 (-1.67 to -0.73); $P < .001$	.91
Length of hospital stay (d)	-1.16 (-1.54 to -0.79); $P < .001$	-1.30 (-1.72 to -0.88); $P < .001$	-0.67 (-1.47 to 0.14); $P = .10$	.17
Time to first of flatus (h)	-4.78 (-10.83 to 1.27); $P = .12$	-6.17 (-15.11 to 2.77); $P = .18$	-2.09 (-7.92 to 3.74); $P = 0.48$	.45
Time to first defecation (h)	-9.98 (-16.37 to -3.59); $P = .002$	-12.51 (-22.67 to -2.34); $P = .02$	-5.59 (-9.70 to -1.49); $P = .008$	.22
Morphine requirement within 24 h postoperatively (mg)	-3.20 (-8.50 to 2.09); $P = .24$	-5.77 (-12.77 to 1.23); $P = .11$	0.29 (-9.12 to 9.70); $P = .95$	.31
Incidence of PONV	RR 0.71 (0.50 to 1.02); $P = .07$	RR 0.66 (0.30 to 1.44); $P = .29$	RR 0.72 (0.47 to 1.11); $P = .14$	.83

ΠΙΝΑΚΑΣ 3¹¹

Από το σύνολο των ασθενών, δύο υπέφεραν από ντελίριο, ένας ανέφερε εμβοές, ένας μεταλλική γεύση και ένας ήταν παροδικά συγχυτικός μετά από την αναισθησία.¹¹ Οι παρενέργειες αυτές λύθηκαν σταδιακά χωρίς κάποια παρέμβαση.¹¹

Συμπερασματικά, προτείνεται ότι η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τις επεμβάσεις παχέος εντέρου για να είναι η δράση της αποτελεσματική.¹¹

Άλλωστε, ο πόνος φτάνει το μέγιστο της έντασής του στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ η αναλγητική δράση της λιδοκαΐνης διαρκεί για $\leq 8,5$ ώρες.¹¹ Τα αποτελέσματα αυτής της μετανάλυσης συμφωνούν με αυτά της μετανάλυσης του 2020 στην δεύτερη ανάλυση που έγινε.^{10,11}

Όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, υπάρχουν κάποιες τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν τα μετεγχειρητικά επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων και της CRP.^{12,13} Στη μια από αυτές, τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων είχαν μειωθεί σημαντικά στην ομάδα λιδοκαΐνης, ενώ στην άλλη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ για τα επίπεδα της CRP δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δύο μελέτες.^{12,13} Οι Ostović et al εξέτασαν επίσης και τα μετεγχειρητικά επίπεδα της IL-6 και IL-8, χωρίς όμως να παρατηρήσουν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹²

Ένα ακόμα ενδιαφέρον αλλά ενδεικτικό εύρημα από την τυχαιοποιημένη μελέτη των Alexa et al ήταν η σημαντική μείωση στην εξέλιξη της νόσου στον 1 χρόνο μετεγχειρητικά στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση στον 1 χρόνο.¹⁴

2.5 Ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί ώστε να εξεταστεί η επίδραση της λιδοκαΐνης στα χειρουργεία εκτομής καρκίνου του πνεύμονα με θωρακοσκοπική τεχνική, είτε με λοβεκτομή είτε με τμηματεκτομή είτε με ριζική πνευμονεκτομή. Στην ενότητα αυτή θα γίνει αναφορά σε έξι μελέτες, στις οποίες υπήρχε μια ομάδα που έλαβε λιδοκαΐνη και μια ομάδα ελέγχου. Οι συνηθέστεροι παράγοντες που εξετάστηκαν ήταν η ένταση του πόνου σε διάφορες χρονικές στιγμές μετεγχειρητικά, η ποσότητα των οπιοειδών που καταναλώθηκαν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, οι προσπάθειες PCA, οι ημέρες νοσηλείας, η κινητοποίηση του εντέρου, η επίπτωση ναυτίας/εμέτου, η ποιότητα της ανάρρωσης και η θνητότητα εντός 30 ημερών.

Σε τέσσερις μελέτες εξετάστηκε η ένταση του πόνου αξιολογώντας διάφορα σκορ πόνου. Σε μια από αυτές η ένταση του πόνου στην αίθουσα ανάνηψης ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁵ Δύο μελέτες εξέτασαν τον πόνο στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, στη μια εκ των οποίων βρέθηκε σημαντική μείωση στην ομάδα λιδοκαΐνης, ενώ στην άλλη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.^{16,17} Οι τρεις μελέτες που εξέτασαν την ένταση του πόνου στις 48 ώρες

μετεγχειρητικά δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹⁶⁻¹⁸ Μια μελέτη εξέτασε τον πόνο στις 72 ώρες μετεγχειρητικά, όμως δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.¹⁶

Σε τέσσερις μελέτες έγινε σύγκριση της χορήγησης οπιοειδών διεγχειρητικά, όπου σε όλες υπήρξε σημαντική μείωση στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^{16,17,19,20} Η μετεγχειρητική συνολική χορήγηση οπιοειδών εξετάστηκε από πέντε μελέτες, όπου οι τρεις ανέδειξαν σημαντική μείωση στην ομάδα λιδοκαΐνης,^{16,17,19} ενώ στις δύο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.^{18,20}

Οι προσπάθειες για PCA εξετάστηκαν σε δύο μελέτες, στη μια στις 24 ώρες μετεγχειρητικά όπου δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά,²⁰ και στην άλλη στις 48 ώρες μετεγχειρητικά όπου βρέθηκε σημαντική μείωση στις προσπάθειες PCA στην ομάδα λιδοκαΐνης.¹⁷ Σε μια μελέτη εξετάστηκε ο χρόνος πρώτης προσπάθειας PCA όπου βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹⁶

Οι ημέρες νοσηλείας εξετάστηκαν σε μια μόνο μελέτη όπου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά,¹⁶ όμως το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί εφόσον δεν υπάρχει άλλη μελέτη που να ερευνά αυτό τον παράγοντα.

Ο χρόνος κινητοποίησης του εντέρου εξετάστηκε σε δύο μελέτες, στις οποίες βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^{16,19}

Η επίπτωση ναυτίας/εμέτου εξετάστηκε σε τρεις μελέτες, η μια εκ των οποίων έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες,²⁰ ενώ οι δύο όχι.^{15,18}

Η ποιότητα ανάρρωσης στις 24 ώρες μετεγχειρητικά εξετάστηκε σε τρεις μελέτες, δύο εκ των οποίων έδειξαν σημαντική βελτίωση στην ομάδα λιδοκαΐνης^{16,19} ενώ στην τρίτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.¹⁸ Στις 48 ώρες μετεγχειρητικά, εξετάστηκε σε δύο μελέτες οι οποίες είχαν αντίθετο αποτέλεσμα· σε αυτήν των Ren et al βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά,¹⁶ ενώ στη μελέτη των Yao et al όχι.¹⁸ Οι Ren et al μελέτησαν την ποιότητα ανάρρωσης και στις 72 ώρες μετεγχειρητικά, χωρίς όμως να βρεθεί κάποια σημαντική διαφορά.¹⁶

Σε δύο μελέτες αξιολογήθηκε η θνητότητα εντός 30 ημερών, όπου δεν υπήρξε κανένας θάνατος.^{15,16}

Τα αποτελέσματα αυτά επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες και γι' αυτό δεν είναι όμοια για όλες τις παραμέτρους. Για παράδειγμα, το δείγμα της κάθε μελέτης είναι μικρό¹⁵⁻²⁰ και σε κάποιες τα αποτελέσματα επηρεάζονται και από τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης^{16,20} ή η μετεγχειρητική αναλγησία ήταν πολυπαραγοντική.¹⁸ Επιπλέον, η δόση και ο χρόνος χορήγησης της λιδοκαΐνης δεν ήταν ίδια στις διάφορες μελέτες,¹⁵⁻²⁰ ενώ στην μελέτη των Lai et al συμμετείχαν μόνο ηλικιωμένοι ασθενείς από 65 ετών και άνω.²⁰

Οι Lu et al μελέτησαν την επίπτωση του χρόνιου πόνου στους 3 μήνες και στους 6 μήνες, όπου στην ομάδα λιδοκαΐνης ήταν σημαντικά μειωμένη στους 3 μήνες, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους 6 μήνες.¹⁷

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που μελετήθηκε σε τρεις μελέτες ήταν οι δείκτες φλεγμονής στις 24 ώρες μετεγχειρητικά.^{15,16,20} Στις δύο μελέτες που μέτρησαν τα επίπεδα της IL-6 και TNF-α βρέθηκε σημαντική μείωση ανόδου των επιπέδων τους την 1^η μετεγχειρητική μέρα στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^{16,20} Να σημειωθεί ότι η IL-6 συμβάλλει στο μετεγχειρητικό stress και στον καρκινικό πόνο.¹⁶ Στις δύο μελέτες που μέτρησαν τα επίπεδα κορτιζόλης βρέθηκε επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων της.^{15,20} Επιπλέον, στη μια μελέτη που μετρήθηκαν τα επίπεδα της IL-17 βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα στην ομάδα λιδοκαΐνης, αποτέλεσμα ευεργετικό αφού τα υψηλά επίπεδα IL-17 σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση του NSCLC και μεταστάσεις.¹⁵ Οι Ren et al μελέτησαν τα επίπεδα της IL-2 και IFN-γ, όπου βρέθηκε επιβράδυνση της μείωσης των επιπέδων τους την 1^η μετεγχειρητική ημέρα στην ομάδα λιδοκαΐνης, κάτι το οποίο είναι ευεργετικό εφόσον οι κυτοκίνες αυτές σχετίζονται με καλύτερη επιβίωση στο NSCLC.¹⁶ Ακόμα, μελέτησαν τα επίπεδα της IL-4 και IL-11, όπου δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹⁶ Η μείωση του IFN-γ:IL-4 ήταν σημαντικά επιβραδυνόμενη στην ομάδα λιδοκαΐνης, κάτι το οποίο ήταν ευεργετικό εφόσον η αναλογία αυτή είναι δείκτης Th1:Th2 που διατηρεί την κυτταρική ανοσία και κατά συνέπεια καταστέλλει τις μεταστάσεις.¹⁶

Οι Ren et al μελέτησαν τα επίπεδα των βιοδεικτών μετάστασης την 1^η μετεγχειρητική ημέρα (NETs, MMP-3, MMP-9, VEGF).¹⁶ Τα NETs αξιολογήθηκαν έμμεσα με τα επίπεδα MPO και H3Cit, όπου βρέθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των παραγόντων αυτών στην ομάδα που έλαβε λιδοκαΐνη.¹⁶ Πιθανός μηχανισμός είναι ότι η λιδοκαΐνη αναστέλλει την ενεργοποίηση του μονοπατιού TLR2/NF-κB/NLRP3, την υψηλή κινητικότητα της HMGB-1 και τον G-CSF που είναι μεσολαβητές στον σχηματισμό NETs.¹⁶ Να σημειωθεί ότι ο

παράγοντας H3Cit προβλέπει τη θνητότητα στους καρκινοπαθείς.¹⁶ Επίσης, τα επίπεδα των MMP-3, MMP-9, VEGF ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁶

Στην ίδια μελέτη, αξιολογήθηκε η επίδραση της λιδοκαΐνης και στην κυτταρική ανοσία.¹⁶ Τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων γενικά και της υποομάδας CD4⁺ ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα λιδοκαΐνης και η μείωση των επιπέδων των NK κυττάρων ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα λιδοκαΐνης από την ομάδα ελέγχου, το οποίο ήταν ευεργετικό εφόσον η διατήρηση των NK κυττάρων παίζει ρόλο στην καλύτερη επιβίωση σε NSCLC.¹⁶ Στα επίπεδα των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των CD8⁺ λεμφοκυττάρων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹⁶

Άρα, σύμφωνα με τους Ren et al, η λιδοκαΐνη παίζει ρόλο στην επίπτωση των μεταστάσεων και στην επανεμφάνιση NSCLC, αφού μειώνει τα επίπεδα των βιοδεικτών μετάστασης, μειώνει την φλεγμονή και προστατεύει την κυτταρική ανοσία.¹⁶

Οι Lai et al μελέτησαν την επίπτωση του μετεγχειρητικού ντελiriού την 7^η μετεγχειρητική ημέρα, όμως δε βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.²⁰ Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-6 και TNF-α στην ομάδα λιδοκαΐνης. Οι συγκεκριμένες κυτοκίνες σχετίζονται με την εμφάνιση ντελiriού.²⁰ Άρα, η λιδοκαΐνη μειώνει την απάντηση στο χειρουργικό στρες αλλά όχι την επίπτωση ντελiriού.²⁰

Οι Wang et al μελέτησαν τον αερισμό 20 λεπτά μετά την αποκατάσταση του αερισμού και των δύο πνευμόνων, συγκρίνοντας διάφορες παραμέτρους ανάμεσα στις δύο ομάδες.¹⁹ Η PaO₂ και ο δείκτης οξυγόνωσης ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα λιδοκαΐνης, ενώ η P_{peak}, η P_{plateau} και η A-aDO₂ ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα λιδοκαΐνης.¹⁹ Άρα η λιδοκαΐνη ασκεί προστατευτική δράση στον αερισμό των πνευμόνων.¹⁹

2.6 Γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορες μελέτες που εξετάζουν τις επιδράσεις της λιδοκαΐνης σε γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία, είτε αυτά αφορούν καρκίνο ωοθηκών, καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή γενικά γυναικολογικούς καρκίνους, με ανοιχτή ή λαπαροσκοπική τεχνική. Στην παρούσα ενότητα θα γίνει αναφορά σε 8 μελέτες. Σε κάθε μελέτη που θα αναφερθεί, η σύγκριση έγινε μεταξύ δύο ομάδων ασθενών· την ομάδα που έλαβε λιδοκαΐνη περιεγχειρητικά και την ομάδα ελέγχου. Οι συνηθέστεροι παράγοντες που εξετάστηκαν ήταν

η ένταση του πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, η ποσότητα των οπιοειδών που χορηγήθηκε διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, οι ημέρες νοσηλείας, η κινητοποίηση του εντέρου, η επίπτωση ναυτίας/έμετου και η ποιότητα ανάρρωσης με το ερωτηματολόγιο QoR-40.

Σε 6 μελέτες (2 λαπαροσκοπικά, 4 ανοιχτά) εξετάστηκε η ένταση του πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, της οποίας η αξιολόγηση έγινε με διάφορα σκορ πόνου.²¹⁻²⁶ Οι 3 μελέτες (2 λαπαροσκοπικά, 1 ανοιχτά) έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη μειώνει σημαντικά την ένταση του πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά²²⁻²⁴, ενώ οι άλλες 3 μελέτες δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα αυτό ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και την ομάδα ελέγχου.^{21,25,26}

Σε 5 μελέτες (1 λαπαροσκοπικά, 4 ανοιχτά) εξετάστηκε η χορήγηση οπιοειδών (μορφίνης) για μετεγχειρητική αναλγησία.^{21,22,25-27} Οι 3 μελέτες (2 ανοιχτά, 1 λαπαροσκοπικά) υποστηρίζουν ότι η διεγχειρητική χορήγηση λιδοκαΐνης μειώνει σημαντικά την ανάγκη για χορήγηση μορφίνης μετεγχειρητικά,^{22,26,27} ενώ οι 2 (ανοιχτά) δε συμφωνούν με αυτό το αποτέλεσμα, αφού δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και στην ομάδα ελέγχου.^{21,25}

Σε 4 μελέτες (1 λαπαροσκοπικά, 3 ανοιχτά) έγινε σύγκριση και στην ποσότητα οπιοειδών που χορηγήθηκε διεγχειρητικά.^{23-25,27} Οι 3 μελέτες (2 ανοιχτά, 1 λαπαροσκοπικά) έδειξαν ότι χρειάστηκε σημαντικά λιγότερη ποσότητα οπιοειδών στην ομάδα που έλαβε λιδοκαΐνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου,^{23,24,27} ενώ δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και την ομάδα ελέγχου στη 1 από αυτές τις μελέτες.²⁵

Σε 3 μελέτες (2 ανοιχτά, 1 λαπαροσκοπικά) εξετάστηκε ο χρόνος κινητοποίησης του εντέρου.²⁴⁻²⁶ Οι 2 μελέτες (1 ανοιχτά, 1 λαπαροσκοπικά) υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς που λαμβάνουν λιδοκαΐνη, μειώνεται ο χρόνος κινητοποίησης του εντέρου μετά το χειρουργείο, αφού παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και την ομάδα ελέγχου,^{24,26} ενώ η 1 μελέτη διαφωνεί με το αποτέλεσμα αυτό, αφού δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.²⁵

Σε 3 μελέτες (2 λαπαροσκοπικά, 1 ανοιχτά) εξετάστηκε η επίπτωση ναυτίας/έμετου.^{21,22,24} Στη μελέτη των Wang T. et al βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και στην ομάδα ελέγχου στις 6 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, όπως ούτε και στη μελέτη των Grady et

al.^{21,24} Στη μελέτη των Awal et al βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στην αίθουσα ανάνηψης.²²

Σε 3 μελέτες (2 λαπαροσκοπικά, 1 ανοιχτά) εξετάστηκε η ποιότητα ανάρρωσης με το ερωτηματολόγιο QoR-40.^{22,24,25} Οι 2 μελέτες (λαπαροσκοπικά) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και την ομάδα ελέγχου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά^{22,24} και στις 72 ώρες.²⁴ Η μελέτη των Bryson et al δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.²⁵

Οι 5 μελέτες (4 ανοιχτά, 1 λαπαροσκοπικά) εξέτασαν την επίδραση της λιδοκαΐνης όσον αφορά τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών.²³⁻²⁷ Σε καμία από τις μελέτες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα λιδοκαΐνης και την ομάδα ελέγχου.²³⁻²⁷

Τα αποτελέσματα των παραγόντων που εξετάστηκαν δεν συμφωνούν σε όλες τις μελέτες (με εξαίρεση τις ημέρες νοσηλείας), πιθανώς γιατί το δείγμα στις περισσότερες από αυτές ήταν μικρό,^{21,22,24-27} οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις έχουν εξ ορισμού λιγότερο πόνο και μικρότερο τραύμα και οι μελέτες δεν καθορίζουν αν αναφέρονται μόνο σε ογκολογικά χειρουργεία.^{22,24} Στη μελέτη των Zhang et al δε λήφθηκε υπόψιν ο χρόνος χημειοθεραπείας και όλες οι ασθενείς είχαν επισκληρίδιο²³ και τα αποτελέσματα της μελέτης των Grady et al επηρεάζονται από τη χορήγηση κεταμίνης.²¹

Στην αναδρομική μελέτη των Zhang et al, που ασχολήθηκε αποκλειστικά με τον καρκίνο ωοθήκης, μελετήθηκε επίσης η επιβίωση (συγκρίνοντας το διάστημα ελεύθερο νόσου-DFS και τη συνολική επιβίωση-OS) και η συσχέτιση του SCN9A με την πρόγνωση του ωοθηκικού καρκίνου.²³

Η συνολική επιβίωση, δηλαδή το διάστημα από το χειρουργείο μέχρι τον θάνατο ή το τελευταίο follow-up, στα 3 και 5 χρόνια ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την άλλη ομάδα (3 χρόνια: 45.2% vs 37.5%, $p<0.001$, 5 χρόνια: 35.2% vs 25.6%, $p=0.011$).²³ Το διάστημα ελεύθερο νόσου, δηλαδή ο χρόνος από το χειρουργείο μέχρι την επανεμφάνιση του καρκίνου, στα 3 και στα 5 χρόνια ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα λιδοκαΐνης (3 χρόνια: 42.5%, vs 34.6%, $p<0.001$, 5 χρόνια: 32.6% vs 21.3%, $p=0.011$).²³

Το γονίδιο SCN9A εκφράζεται στους ωοθηκικούς καρκίνους.²³ Η λιδοκαΐνη ίσως έχει ευεργετικό αποτέλεσμα σε αυτούς του καρκίνους, διότι εφόσον ανταγωνίζεται τους τασσεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου, ανταγωνίζεται και τον δίαυλο Nav1.7 που

κωδικοποιείται από το SCN9A.²³ Έτσι, ίσως να επάγει την απόπτωση σε ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο.²³

Οι Wang H. et al ασχολήθηκαν με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τη μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή που προκαλείται από το στρες του χειρουργείου, η οποία εμπλέκεται στη μετεγχειρητική σήψη και στον σχηματισμό μεταστάσεων, μελετώντας την επίδραση της λιδοκαΐνης στην κυτταρική ανοσία.²⁸

Η ομάδα λιδοκαΐνης είχε σημαντικά αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων, ενώ ο ρυθμός απόπτωσης των λεμφοκυττάρων ήταν σημαντικά μειωμένος.²⁸ Επίσης, μελετήθηκαν τα επίπεδα της IFN-γ και IL-4, όπου ο λόγος IFN-γ/IL-4 στην ομάδα λιδοκαΐνης ήταν διατηρημένος 48 ώρες μετά το χειρουργείο, ενώ η IFN-γ ήταν σημαντικά μειωμένη 48 ώρες μετά το χειρουργείο στην ομάδα ελέγχου.²⁸ Επιπλέον, μελετήθηκαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMBG1, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της ογκογένεσης και τη δημιουργία μεταστάσεων.²⁸ Τα επίπεδά της είχαν μειωθεί σημαντικά 48 ώρες μετά το χειρουργείο στην ομάδα λιδοκαΐνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.²⁸ Άρα, η διεγχειρητική έγχυση λιδοκαΐνης στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει ευεργετική δράση στην κυτταρική ανοσία.²⁸

Κεφάλαιο 3 Συζήτηση

Η λιδοκαΐνη είναι ένα φάρμακο το οποίο τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως από τους αναισθησιολόγους στο σχήμα αναισθησίας, εφόσον είναι γνωστές οι αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Μεγάλη συζήτηση γίνεται για τις επιδράσεις της στη μετεγχειρητική ανάνηψη ασθενών μετά από ογκολογικές επεμβάσεις. Στην παρούσα απλή βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες που έγιναν όσον αφορά το θέμα αυτό, συγκεκριμένα για τα χειρουργεία καρκίνου μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα και γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία.

Για τα ογκολογικά χειρουργεία μαστού, αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα δύο μεταanalύσεων με αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών. Τα αποτελέσματα για την επίπτωση του οξέος και χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης περιεγχειρητικά ήταν αντίθετα στις δύο μελέτες.^{4,5} Υπήρξαν όμως και αποτελέσματα που ήταν ομόφωνα και αφορούσαν τη μείωση χορήγησης μετεγχειρητικής μορφίνης το πρώτο 24ωρο και την επίπτωση ναυτίας/έμετου, στην οποία δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.^{4,5} Επίσης, στη μελέτη των Li et al παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στις ημέρες νοσηλείας στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη.⁴ Οι μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που

έδειξαν μείωση κάποιων δεικτών φλεγμονής (NK-κύτταρα, CD3⁺ και CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα) και κάποιων βιοδεικτών μετάστασης (H3Cit, MPO, MMP-3) δεν μπορούν να αξιολογηθούν, εφόσον τα αποτελέσματα αυτά δεν προκύπτουν από κάποια μετανάλυση.^{6,7}

Για τα ογκολογικά χειρουργεία παχέος εντέρου, οι μελέτες που αφορούσαν τη λαπαροσκοπική τεχνική είχαν ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα για τους παράγοντες που εξέτασαν, δηλαδή, τη μειωμένη ανάγκη για αναλγησία στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, τη μείωση του χρόνου κινητοποίησης του εντέρου, τη μείωση των ημερών νοσηλείας και την μείωση ναυτίας/εμέτου.^{9,10} Η μια εκ των δύο μελετών αυτών εξέτασε και την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, η οποία ήταν μειωμένη σε ηρεμία μέχρι τις 12 ώρες, ενώ σε κίνηση μέχρι τις 48 ώρες στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη.¹⁰

Η μετανάλυση που συμπεριέλαβε τη λαπαροσκοπική και την ανοιχτή τεχνική έδειξε σημαντική μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου στις 24 ώρες σε ηρεμία αλλά όχι σε κίνηση, ενώ στις 48 ώρες δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά ούτε σε κίνηση ούτε σε ηρεμία, σημαντική μείωση στον χρόνο πρώτης αφόδευσης και στις ημέρες νοσηλείας.⁸ Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον χρόνο κινητοποίησης του εντέρου, στον μετεγχειρητικό ειλεό και στη μετεγχειρητική χορήγηση μορφίνης.⁸

Μια μετανάλυση μελέτησε τις διαφορές στην επίδραση της λιδοκαΐνης όταν αυτή χορηγείται για >24 ώρες ή <24 ώρες.¹¹ Οι παράγοντες που είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά με χορήγηση λιδοκαΐνης για >24 ώρες, όχι όμως με τη χορήγηση λιδοκαΐνης για <24 ώρες ήταν η μείωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου σε ηρεμία και σε κίνηση στις 24 ώρες, σε κίνηση στις 12, 24 και 48 ώρες και η μείωση των ημερών νοσηλείας.¹¹ Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε κανένα γκρουπ όσον αφορά τη χορήγηση μορφίνης τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, το first flatus και την επίπτωση ναυτίας/εμέτου.¹¹

Τα αποτελέσματα που αφορούν τους δείκτες φλεγμονής (λευκά αιμοσφαίρια, CRP, IL-6, IL-8) και την εξέλιξη και επιβίωση στον 1 χρόνο μετεγχειρητικά, τα οποία προκύπτουν από μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν μπορούν να αξιολογηθούν εφόσον δεν προκύπτουν από κάποια μετανάλυση.¹²⁻¹⁴

Για τα ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα με θωρακοσκοπική τεχνική, για τη μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου στις 24 ώρες οι απόψεις ήταν αντίθετες,^{16,17} ενώ στις 48 ώρες ομόφωνα δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στη μείωσή του.¹⁶⁻¹⁸ Ομόφωνα ήταν και η σημαντική μείωση στη χορήγηση οπιοειδών διεγχειρητικά,^{16,17,19,20} όχι όμως και για τη συνολική χορήγηση οπιοειδών μετεγχειρητικά.¹⁶⁻²⁰ Ο χρόνος κινητοποίησης του εντέρου

ήταν σημαντικά μειωμένος και στις δύο μελέτες που εξετάστηκε,^{16,19} ενώ τα αποτελέσματα για τη μείωση ναυτίας/εμέτου δε συμφωνούσαν σε όλες τις μελέτες.^{15,18,20} Όσον αφορά την ποιότητα ανάρρωσης στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά, τα αποτελέσματα διέφεραν ξανά.^{16,18,19} Τέλος, τα επίπεδα διάφορων δεικτών φλεγμονής, βιοδεικτών μετάστασης και κυττάρων ανοσίας, η επίπτωση του χρόνιου πόνου, το μετεγχειρητικό ντελίριο και ο αερισμός των πνευμόνων εξετάστηκαν από κάποιες μελέτες μεμονωμένα.^{15-17,19,20} Τα αποτελέσματα που αφορούν τα χειρουργεία του πνεύμονα δεν μπορούν να είναι καθόλου αξιόπιστα εφόσον δεν προκύπτουν από κάποια στατιστική ανάλυση.

Για τα γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία με ανοιχτή και λαπαροσκοπική τεχνική, κανένας παράγοντας από αυτούς που μελετήθηκαν δεν είχε ομόφωνο αποτέλεσμα σε όλες τις μελέτες που αναφέρονται, με εξαίρεση τις ημέρες νοσηλείας, όπου δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση σε καμία από αυτές.²³⁻²⁷ Οι απόψεις δίστανται για τη μείωση του πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά,²¹⁻²⁶ για την ανάγκη χορήγησης μορφίνης μετεγχειρητικά,^{21,22,25-27} για την ποσότητα οπιοειδών που χορηγήθηκαν διεγχειρητικά,^{23-25,27} για τον χρόνο κινητοποίησης του εντέρου,²⁴⁻²⁶ για την επίπτωση ναυτίας/εμέτου^{21,22,24} και για την ποιότητα ανάρρωσης.^{22,24,25} Μεμονωμένα, μελετήθηκε η επιβίωση μετά από χειρουργείο εξαίρεσης καρκίνου ωοθηκών, η συσχέτιση του SCN9A με την πρόγνωση του ωοθηκικού καρκίνου, τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων, της IFN-γ, της IL-4 και της πρωτεΐνης HMBG1.^{23,28} Ομοίως με τα αποτελέσματα για τα ογκολογικά χειρουργεία πνεύμονα, τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα αφού δεν προκύπτουν από κάποια στατιστική ανάλυση και είναι απλώς ενδεικτικά των επιδράσεων της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης.

Είναι σαφές η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης έχει ευεργετικές επιδράσεις στη μετεγχειρητική ανάνηψη των χειρουργείων που αναφέρθηκαν. Παρόλ' αυτά, οι απόψεις δίστανται αφού υπάρχουν και μελέτες που δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στην ανάνηψη των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη. Αδιαμφισβήτητα, χρειάζονται ακόμα πολλά χρόνια ερευνών, ώστε να αποσαφηνιστεί η ευεργετική επίδραση της λιδοκαΐνης στα ογκολογικά χειρουργεία. Για να γίνει αυτό θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες με μεγάλο δείγμα ασθενών, τα αποτελέσματα των οποίων θα αναλυθούν σε μεγάλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις σε δεύτερο χρόνο. Απαραίτητη είναι η εκπόνηση μεταanalύσεων για τα χειρουργεία πνεύμονα και γυναικολογικών καρκίνων, ώστε τα αποτελέσματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες που ήδη υπάρχουν να γίνουν αξιόπιστα.

Οι μελέτες που θα εκπονηθούν θα πρέπει να έχουν πιο αυστηρό σχεδιασμό και κριτήρια. Για παράδειγμα, οι ηλικιακές ομάδες των ασθενών θα πρέπει να ομαδοποιηθούν και όχι να συμπεριλαμβάνεται μεγάλο εύρος ηλικιών στην ίδια μελέτη. Η αναισθησιολογική τεχνική, συμπεριλαμβανομένου και της αναλγησίας, θα πρέπει να είναι ακριβώς η ίδια για τις μελέτες που θα συμπεριληφθούν σε μια μετανάλυση, όπως επίσης η διάρκεια, η δόση, η έναρξη και η λήξη χορήγησης της λιδοκαΐνης. Επίσης, οι μετανalύσεις θα πρέπει να αναλύουν μελέτες που αφορούν ίδια χειρουργική τεχνική, ίδιο είδος χειρουργείου και τα εργαλεία αξιολόγησης πόνου να είναι τα ίδια. Επιπλέον, θα ήταν δόκιμο αν οι μελέτες που περιλαμβάνονται σε μια μετανάλυση εξετάζουν τους ίδιους παράγοντες, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο.

Τέλος, αφού πλέον είναι γνωστές και οι αντικαρκινικές ιδιότητες της λιδοκαΐνης, είναι απαραίτητο να εκπονηθούν πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετανalύσεις που να εξετάζουν τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, των κυττάρων ανοσίας και των βιοδεικτών μετάστασης μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης σε ογκολογικά χειρουργεία.

Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, η λιδοκαΐνη έχει θετικές επιδράσεις στην ανάνηψη από ογκολογικά χειρουργεία, όμως οι απόψεις συνεχίζουν να είναι διίστανται. Τα επόμενα χρόνια θα πρέπει να γίνει ευρύτερη έρευνα, ώστε να αποσαφηνιστεί αν τελικά ωφελεί η ενδοφλέβια χορήγησή της περιεγχειρητικά ή αν δεν έχει κάποια ουσιαστική θετική επίδραση στην μετεγχειρητική ανάνηψη των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. Vol. 123, British Journal of Anaesthesia. Elsevier Ltd; 2019. p. 335–49.
2. Robert Chu B, Umukoro N, Greer T, Roberts J, Adekoya P, Odonkor CA, et al. Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Early Postoperative Pain: A Comprehensive Review of Controlled Trials Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Early Postoperative Pain. Vol. 216, PsychoPharmacology Bulletin.
3. Grandhi RK, Perona B. Mechanisms of Action by Which Local Anesthetics Reduce Cancer Recurrence: A Systematic Review. Pain Med. 2020 Feb 1;21(2):401–14.

4. Li J, Huang J, Yang JT, Liu JC. Perioperative intravenous lidocaine for postoperative pain in patients undergoing breast surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Vol. 13, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA; 2023.
5. Hussain N, Brull R, Weber L, Garrett A, Werner M, D'Souza RS, et al. The analgesic effectiveness of perioperative lidocaine infusions for acute and chronic persistent postsurgical pain in patients undergoing breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2024.
6. Wei Q, Xia M, Zhang Q, Wang Z. Effect of intravenous lidocaine infusion on perioperative cellular immunity and the quality of postoperative recovery in breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Gland Surg*. 2022 Mar 1;11(3):599–610.
7. Galoş E V., Tat TF, Popa R, Efrimescu CI, Finnerty D, Buggy DJ, et al. Neutrophil extracellular trapping and angiogenesis biomarkers after intravenous or inhalation anaesthesia with or without intravenous lidocaine for breast cancer surgery: a prospective, randomised trial. *Br J Anaesth*. 2020 Nov 1;125(5):712–21.
8. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Scott MJ, Lobo DiN. The impact of perioperative intravenous lidocaine on postoperative outcome after elective colorectal surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Aug 1;37(8):659–70.
9. 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 (Brooklyn)*. 2021 Dec 1;35(6):3413–21.
10. Wei S, Yu-han Z, Wei-wei J, Hai Y. The effects of intravenous lidocaine on wound pain and gastrointestinal function recovery after laparoscopic colorectal surgery. *Int Wound J*. 2020 Apr 1;17(2):351–62.
11. Yang W, Yan S, Yu F, Jiang C. Appropriate Duration of Perioperative Intravenous Administration of Lidocaine to Provide Satisfactory Analgesia for Adult Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 136, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 494–506.

12. Ostović H, Šimac B, Pražetina M, Bradić N, Peršec J. E ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT Acute Pain Medicine The Effect of Intravenous Lidocaine, Ketamine, and Lidocaine-Ketamine Combination in Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. 2023;0. Available from: www.anesthesia-analgesia.org
13. Wang X xue, Dai J, Wang Q, Deng H wei, Liu Y, He G fan, et al. Intravenous lidocaine improves postoperative cognition in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2023 Dec 1;23(1).
14. Alexa AL, Ciocan A, Zaharie F, Valean D, Sargarovschi S, Breazu C, et al. The Influence of Intravenous Lidocaine Infusion on PostoperatiOutcome and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer Patients. A Pilot Study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2023 Jun 1;32(2):156–61.
15. Hou YH, Shi WC, Cai S, Liu H, Zheng Z, Qi FW, et al. Effect of intravenous lidocaine on serum interleukin-17 after video-assisted thoracic surgery for non-small-cell lung cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3379–90.
16. Ren B, Cheng M, Liu C, Zheng H, Zhang J, Chen W, et al. Perioperative lidocaine and dexmedetomidine intravenous infusion reduce the serum levels of NETs and biomarkers of tumor metastasis in lung cancer patients: A prospective, single-center, double-blinded, randomized clinical trial. *Front Oncol*. 2023;13.
17. Lu Y, Ding H, Shao C, Wang N, Shi J, Lian C, et al. Effect of lidocaine perioperative infusion on chronic postsurgical pain in patients undergoing thoracoscopic radical pneumonectomy. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 1;22(1).
18. Yao Y, Jiang J, Lin W, Yu Y, Guo Y, Zheng X. Efficacy of systemic lidocaine on postoperative quality of recovery and analgesia after video-assisted thoracic surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2021 Aug 1;71.
19. Wang L, Sun J, Zhang X, Wang G. The effect of lidocaine on postoperative quality of recovery and lung protection of patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1485–93.

20. Lai Y, Chen Q, Xiang C, Li G, Wei K. Comparison of the Effects of Dexmedetomidine and Lidocaine on Stress Response and Postoperative Delirium of Older Patients Undergoing Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Clin Interv Aging*. 2023;18:1275–83.
21. Grady M V., Mascha E, Sessler DI, Kurz A. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2012 Nov;115(5):1078–84.
22. Awal S, Bhalotra A, Sharma S. Effects of intra-operative infusion of lidocaine on postoperative pain and quality of recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022;38(2):300.
23. Zhang H, Gu J, Qu M, Sun Z, Huang Q, Cata JP, et al. Effects of Intravenous Infusion of Lidocaine on Short-Term Outcomes and Survival in Patients Undergoing Surgery for Ovarian Cancer: A Retrospective Propensity Score Matching Study. *Front Oncol*. 2022 Jan 6;11.
24. Wang T, Liu H, Sun J, Wang L, Zhang J. Efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery. *Exp Ther Med*. 2019 Apr 17;
25. Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, Taljaard M, Reid D. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2010 Aug;57(8):759–66.
26. Kutay Yazici K, Kaya M, Aksu B, Ünver S. The Effect of Perioperative Lidocaine Infusion on Postoperative Pain and Postsurgical Recovery Parameters in Gynecologic Cancer Surgery. *Clinical Journal of Pain*. 2021 Feb 1;37(2):126–32.
27. Taiym D, Cowan M, Nakamura B, Azad H, Strohl A, Barber E. Effect of continuous post-operative lidocaine infusion in an enhanced recovery program on opioid use following gynecologic oncology surgery. *J Gynecol Oncol*. 2023 Sep 1;34(5).
28. Wang HL, Yan HD, Liu YY, Sun BZ, Huang R, Wang XS, et al. Intraoperative intravenous lidocaine exerts a protective effect on cell-mediated immunity in patients undergoing radical hysterectomy. *Mol Med Rep*. 2015 Sep 1;12(5):7039–44.