

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах  
рукопису

**ЗАЦАРИННИЙ РОМАН АНДРІЙОВИЧ**

УДК: 616.36-089.87-031.82-089.166-085.211-032.14-089.168.1-089.5-039.72-  
035-036.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**«Ефективність та безпечність безперервного внутрішньовенного  
введення лідокаїну, як компонента інтраопераційного знеболення та  
післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях  
печінки»**

Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.30 – «Анестезіологія та  
інтенсивна терапія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня: доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на  
відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Зацаринний Р.А.

Науковий керівник:

Біляєв Андрій Вікторович

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії,  
анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету  
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

Зацаринний Р.А. Ефективність та безпечність безперервного внутрішньовенного ведення лідокаїну, як компонента інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.30 – «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2023.

Метою даного дослідження було підвищити ефективність інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки шляхом внутрішньовенного ведення лідокаїну.

Для досягнення поставленої мети обстежено та проаналізовано 108 хворих, яким виконувалась обширна резекція печінки з 2020 по 2021 роки у відділенні хірургії та трансплантації печінки у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Критерії включення: пацієнти, яким призначено планову резекцію печінки в об'ємі більше 3-х сегментів печінки (обширна резекція); вік від 18 до 80 років; фізичний статус I – III за шкалою Американського товариства анестезіологів (ASA). Критерії виключення: маса тіла < 40 кг або > 120 кг; метастази в інших віддалених органах; тяжка печінкова недостатність (аспартатамінотрансфераза або аланінтрансaminaза або білірубін > 2,5 рази вище верхньої межі норми); ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); порушення серцевого ритму або систолічна серцева недостатність (блокада серця II – III ступеня, фракція викиду < 50%); алергія на будь-який з досліджуваних препаратів; хронічне вживання опіоїдів; нездатність зрозуміти числову шкалу оцінок; вік менше ніж 18 років і понад 80 років; відсутність згоди на проведенні методи знеболення.

Досліджені хворі в залежності від вибору інтра- і післяопераційного знеболення розділено на три групи. I група (22 пацієнти) – досліджувана група (група внутрішньовенного (в/в) введення лідокаїну). Таким хворим у якості ад'юванту при багатокomпонентній анестезії (багатокomпонентна анестезія з інтубацією трахеї + фентаніл 0,005% в дозі 2–3 мкг/кг·год + рокуроній 0,2 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–1,0)) призначали лідокаїн в/в за наступною методикою: інтраопераційно – навантажувальна доза 1,5 мг/кг 1,5%-го розчину і одночасно початок підтримуючого введення зі швидкістю 1,0 мг/кг·год, ранній післяопераційний період впродовж 2–3 діб – підтримуюче введення 0,7–1 мг/кг·год. Протягом зазначеного часу післяопераційного використання всі пацієнти перебували в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) для забезпечення догляду високого рівня. II група (73 пацієнти) – група порівняння (група епідуральної анестезії (ЕДА) в торакальному відділі хребта). В таких випадках класичну багатокomпонентну анестезію (багатокomпонентна анестезія з інтубацією трахеї + фентаніл 0,005% в дозі 1 – 2 мкг/кг·год в/в + рокуроній 0,15 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–0,9)) доповнювали епідуральним знеболенням через катетер, введений в торакальному відділі хребта на рівні Th8–Th9. Для анестезії також використовували лідокаїн 1,5%-й розчин, який вводили як інтра-, так і після операції, зі швидкістю 70–80 мг/год (впродовж 2–3 діб). III група (13 пацієнтів) – контрольна група, в якій застосоване класичне багатокomпонентне (багатокomпонентна анестезія з інтубацією трахеї + фентаніл 0,005% в дозі 4 – 5 мкг/кг·год + рокуроній 0,2 – 0,3 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,8–1,0)). Інтраопераційне знеболення та анестезії наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді так усі групи отримували за однією схемою: парацетамол 3 г/добу + декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу, та за вимогою наркотичне знеболення.

У процесі проведення дослідження на доопераційному етапі всім пацієнтам виконувались загальноживані обстеження, як інструментальні (ЕКГ; комп'ютерну томографію органів грудної, черевної порожнин та малого тазу; ультрасонографію органів черевної порожнини; фіброгастродуоденофіброскопію; фіброколоноскопію; магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією), так і загально-лабораторні (загальний аналіз крові, коагулометрію (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення INR, вміст фібриногену), вміст у сироватці крові електролітів, загального білку, альбуміну, білірубіну, глюкози, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужної фосфатази)). Всім пацієнтам забезпечили інтра- і післяопераційний (під час госпіталізації у ВРІТ) моніторинг інвазивного артеріального тиску (ІАТ), неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) за допомогою моніторів (апаратури Gamma та Gamma XL («Draeger Medical», Німеччина, 2008 р.).

Ефективність аналгетичного ефекту досліджуваних методів знеболення аналізували за станом хворого під час оперативного втручання, а також за динамікою больового синдрому у післяопераційний період (оцінювали візуальною аналоговою шкалою – ВАШ), за часом до першого введення наркотичного анальгетика після закінчення втручання.

Враховуючи те, що печінка є головним органом метаболізму лідокаїну в організмі людини і при обширній резекції печінки можна очікувати накопичення препарату вище за токсичний рівень, визначали концентрацію зазначеного місцевого анестетика у крові оригінальним методом, розробленим разом з Науковим центром превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України.

Приймаючи до уваги попередні дані про наявність у лідокаїну протизапальної активності, визначали вміст у крові маркерів запалення – інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10.

У результаті досліджень встановлено, що інтра- та післяопераційна анальгетична ефективність в/в введення лідокаїну як ад'юванта за запропонованою методикою при обширних резекціях печінки не менш ефективна за комбінацію загальноприйнятого загального знеболення і ЕДА лідокаїном і перевищує таку при класичному багатоконпонентному наркозі та традиційних наркотичних і ненаркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді, що проявляється збільшенням проміжку після закінчення оперативного втручання до першого введення наркотичного анальгетика до  $553,2 \pm 528,5$  хв порівняно з  $394,3 \pm 666,5$  хв при епідуральному і  $86,9 \pm 68,2$  хв – традиційному багатоконпонентному наркозі ( $P < 0,05$ ), зменшенням інтенсивності больового синдрому протягом чотирьох перших діб після операції в середньому в 1,46 разів порівняно з традиційним знеболенням та без суттєвої різниці ( $P > 0,05$ ) з епідуральним шляхом введення препарату. Водночас, концентрація лідокаїну в крові при його в/в введенні оригінальним методом, незважаючи на обширну резекцію печінки, в більшості випадків становить менше за загальновизнаний токсичний рівень і в середньому коливається  $1,84 \pm 1,16$  мкг/мл через 2 години і  $2,62 \pm 2,56$  мкг/мл – через 14 годин після закінчення оперативного втручання, і навіть менше відповідних значень при епідуральному введенні препарату ( $2,37 \pm 1,08$  і  $2,85 \pm 1,25$  мкг/мл відповідно,  $P > 0,05$ ). Проте можливість в поодиноких випадках перевищення концентрації лідокаїну в крові токсичного рівня як при в/в, так і при епідуральному введенні препарату, вимагає знаходження пацієнтів з обширною резекцією печінки на період використання лідокаїну у відділенні з можливістю моніторингу стану хворого, а через відсутність типових клінічних проявів токсичності доцільна безпосередня реєстрація вмісту лікарської сполуки в крові.

Зміна шляху введення лідокаїну з часто вживаного при обширних резекціях печінки епідурального на в/в супроводжується більш стабільним станом гемодинаміки, зменшенням потреби у симпатоміметичній підтримці норадреналіном з  $203,4 \pm 85,6$  нг до  $162,3 \pm 71,9$  нг ( $P = 0,22$ ) та зменшенням об'єму інтраопераційної інфузійної терапії з  $9,4 \pm 2,5$  мл/кг·год при епідуральному введенні ( $P < 0,05$ ) та  $8,6 \pm 1,8$  мл/кг·год ( $P > 0,05$ ) – традиційному багатоконпонентному знеболенні до  $7,4 \pm 1,3$  мл/кг·год при в/в введенні лідокаїну.

На додаток до аналгетичного ефекту лідокаїн володіє протизапальним ефектом і зменшує ступінь синдрому системної запальної відповіді, що проявляється зменшенням концентрації ІЛ-1 через 24 год після операції у 1,96 разів порівняно з багатоконпонентним знеболенням, ІЛ-4 – на 63,1 %, ІЛ-10 – з  $33,5 \pm 12,2$  нг/мл до  $8,52 \pm 2,4$  нг/мл без статистичної різниці з епідуральним шляхом введення препарату.

Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження та обробки даних поглиблено уявлення про безпеку та ефективність застосування лідокаїну в складі багатоконпонентного наркозу. Вперше визначена анальгетична ефективність застосування лідокаїну шляхом в/в інфузії за запропонованим алгоритмом, а також отримали подальший розвиток уяви про ефективність епідуральної анестезії зазначеним місцевим анестетиком при обширних резекціях печінки. Запропонована і апробована оригінальна методика визначення вмісту лідокаїну в крові. Вперше зазначено, що вміст лідокаїну в крові при в/в ін'єкції запропонованою методикою при обширних резекціях печінки навіть менше, ніж при епідуральному шляху його введення. В роботі отримали подальший розвиток уяви про можливість токсичного впливу лідокаїну при операціях на печінці. При цьому констатовано, що за звичай вміст препарату у крові менше за токсичний рівень, проте в поодиноких випадках може його перевищувати без відповідної клінічної симптоматики. В результаті

досліджень отримали подальший розвиток уяви про протизапальний ефект лідокаїну. Констатовано, що в/в введення зазначеного місцевого анестетика при обширних резекціях печінки супроводжується меншою ймовірністю інтраопераційних розладів гемодинаміки та зменшенням об'єму інфузійної терапії.

Проведення даного дослідження дозволило розробити та впровадити в практику алгоритм раціонального застосування лідокаїну як ад'юванту при багатокомпонентному знеболенні та післяопераційній інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки різними шляхами.

**Ключові слова:** багатокомпонентний наркоз, в/в введення лідокаїну, концентрація лідокаїну в крові, епідуральна анестезія, больовий синдром, протизапальний ефект лідокаїну, алгоритм використання в/в лідокаїну.

## SUMMARY

Zatsarynny R.A. Efficacy and safety of continuous administration of lidocaine as a component of intraoperative anesthesia and postoperative intensive care for extensive liver resections. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Science” in specialty 222 “Medicine” (specialization 14.01.30 – “Anesthesiology and intensive care”). – National Medical Academy of Post-Graduate Education Named After P.L. Shupik, Kyiv, 2018 – 2022.

The purpose of this study was to increase the effectiveness of intraoperative anesthesia and postoperative intensive care in extensive liver resections by intravenous administration of lidocaine.

To achieve the purpose, 108 patients who underwent extensive liver resection from 2020 to 2021 in the Department of Surgery and Liver Transplantation at the National Institute of Surgery and Transplantology named

after O. O. Shalimov had been examined and analyzed. Inclusion criteria: patients scheduled for elective liver resection of more than 3 segments of the liver (extensive resection); age from 18 to 80 years; physical status I–III according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) scale. Exclusion criteria: body weight < 40 kg or > 120 kg; metastases in other distant organs; severe hepatic impairment (aspartate aminotransferase or alanine transaminase or bilirubin > 2,5 times the upper limit of normal); renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min); cardiac arrhythmias or systolic heart failure (II – III degree heart block, ejection fraction <50%); allergy to any of the study drugs; chronic use of opioids; inability to understand the numerical scale of assessments; age less than 18 years and over 80 years; lack of consent to the use of methods of anesthesia.

The investigated patients were divided into three groups depending on the choice of intra- and postoperative anesthesia. The first group (22 patients) was the study group (intravenous lidocaine group). These patients were prescribed intravenous lidocaine as an adjuvant during multicomponent anesthesia (endotracheal anesthesia + phentani 0.005% 2 – 3  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  + rocuronium 0,2 mg/kg·h + sevoflurane inhalation anesthetic (MAC 0,7–1,0)) according to the following method: intraoperatively – a loading dose of 1,5 mg/kg of a 1,5% solution and the start of maintenance administration of 1,0 mg/kg·h, early postoperative period for 2–3 days – maintenance administration of 0,7–1 mg/kg·h. During the indicated time of postoperative use, all patients were in the conditions of the intensive care unit (ICU) to ensure a high level of care. Group II (73 patients) – comparison group (group of epidural anesthesia (EDA) in the thoracic spine). In such cases, classical multicomponent anesthesia (endotracheal anesthesia + phentani 0,005% 1–2  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  IV + rocuronium 0,15 mg/kg·h + sevoflurane inhalation anesthetic (MAC 0,7–0,9 )) was supplemented with epidural analgesia through a catheter inserted in the thoracic spine at the level of Th8–Th9. For analgesia, lidocaine 1,5% solution was also used, which was administered both intra- and postoperatively at a rate of 70–80 mg/h (for 2–3 days). Group III (13 patients) – the control group, in which the classic



multicomponent (endotracheal anesthesia + phentanioli 0,005% 4–5  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  + rocuronium 0,2–0,3  $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{h}$  + sevoflurane inhalation anesthetic (MAC 0,8–1,0)). Intraoperative analgesia and anesthesia with narcotic and non-narcotic analgesics in the postoperative period, so all groups received the same scheme: paracetamol 3 g/day + dexketoprofen trometamol 50 mg three times a day, and narcotic analgesia as required.

During the study at the preoperative stage, all patients underwent commonly used examinations, both instrumental (ECG; computed tomography of the chest, abdominal cavity and small pelvis organs; ultrasonography of the abdominal cavity organs; fibrogastroduodenofibroskopy; fibrocolonoskopy; magnetic resonance imaging of organs by resonant cholangiopancreatography), and general laboratory - complete blood count, coagulometry (prothrombin time, prothrombin index, international normalized ratio INR, fibrinogen content), electrolytes, total protein, albumin, bilirubin, glucose, creatinine, urea, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase in blood serum)). All patients were provided with intra- and postoperative (during hospitalization in the ICU) monitoring of invasive blood pressure (IBP), non-invasive blood pressure (NIBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR) using Gamma and Gamma XL monitoring equipment (Draeger Medical, Germany).

The effectiveness of the analgesic effect of the investigated methods of anesthesia was analyzed by the condition of the patient during the surgical intervention, as well as by the dynamics of the pain syndrome in the postoperative period (assessed by the visual analogue scale – VAS), by the time until the first administration of narcotic analgesic after the end of the intervention.

Considering that the liver is the main organ of lidocaine metabolism in the human body, and that with extensive liver resection, one can expect the accumulation of the drug above the toxic level, the concentration of the specified local anesthetic in the blood was determined by an original method developed

together with L.I. Medved Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine.

Considering previous data on the presence of anti-inflammatory activity in lidocaine, the content of inflammatory markers in the blood – interleukins (IL) IL-1, IL-4, IL-10 – was determined.

We have established that the intra- and postoperative analgesic effectiveness of intravenous lidocaine as an adjuvant according to the proposed method in extensive liver resections is no less effective than the combination of generally accepted general anesthesia and EDA with lidocaine and exceeds that in classical multicomponent anesthesia and traditional narcotic and non-narcotic analgesics in the postoperative period, which is manifested by an increase in the interval from the end of the surgical intervention to the first administration of a narcotic analgesic to  $553,2 \pm 528,5$  min compared to  $394,3 \pm 666,5$  min for epidural and  $86,9 \pm 68,2$  min for traditional multicomponent anesthesia ( $P < 0,05$ ), reducing the intensity of pain during the first four days after surgery by an average of 1,46 times compared to traditional anesthesia and without a significant difference ( $P > 0,05$ ) with epidural administration of the drug. At the same time, the concentration of lidocaine in the blood when administered intravenously by the original method, despite extensive liver resection, in most cases was less than the generally recognized toxic level and ranged on average from  $1,84 \pm 1,16$   $\mu\text{g/ml}$  after 2 hours and  $2,62 \pm 2,56$   $\mu\text{g/ml}$  – 14 hours after the end of the surgical intervention, and even less than the corresponding values with epidural administration of the drug ( $2,37 \pm 1,08$  and  $2,85 \pm 1,25$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively,  $P > 0,05$ ). However, in single cases, the possibility of exceeding the toxic level of lidocaine blood concentration, both with intravenous and epidural administration of the drug, requires finding patients with extensive liver resection for the period of lidocaine use in the care unit with the possibility of monitoring the patient's condition, and due to the absence of typical clinical signs of toxicity, direct registration of the drug blood level is advisable.

A change in the lidocaine administration route from epidural, often used in extensive liver resections, to IV was accompanied by a more stable state of hemodynamics, a decrease in the need for sympathomimetic support with norepinephrine from  $203,4 \pm 85,6$  ng to  $162,3 \pm 71,9$  ng ( $P = 0,22$ ) and a decrease in the volume of intraoperative infusion therapy from  $9,4 \pm 2,5$  ml/kg·h during epidural administration ( $P < 0,05$ ) and  $8,6 \pm 1,8$  ml/kg·h ( $P > 0,05$ ) – traditional multicomponent anesthesia up to  $7,4 \pm 1,3$  ml/kg·h when lidocaine was administered intravenously.

In addition to the analgesic effect, lidocaine has an anti-inflammatory effect and reduces the degree of the systemic inflammatory response syndrome, which is manifested by a decrease in IL-1 concentration 24 hours after surgery by 1,96 times compared to multicomponent anesthesia, IL-4 by 63,1%, IL-10 – from  $33,5 \pm 12,2$  ng/ml to  $8,52 \pm 2,4$  ng/ml with no statistical difference with the epidural route of drug administration.

Thanks to the use of modern highly informative methods of research and data processing, the insight into the safety and effectiveness of the use of lidocaine as part of multicomponent anesthesia has been increased. For the first time, the analgesic efficiency of the use of lidocaine by intravenous infusion according to the proposed algorithm was determined, and further development of the awareness on the effectiveness of epidural analgesia with the specified local anesthetic during extensive liver resections was obtained. An original method for determining the lidocaine blood level was suggested and tested. For the first time, it was noted that the lidocaine blood level during IV administration by the proposed method during extensive liver resections is even less than during epidural administration route. In the course of the works, further development of the awareness on the possibility of toxic effects of lidocaine during liver surgeries was obtained. At the same time, it was established that, as a rule, the drug blood level was less than the toxic level, but in single cases it could exceed it without corresponding clinical symptoms. As a result of the study, the insight into the anti-inflammatory effect of lidocaine was further developed. It was established that IV

administration of the specified local anesthetic during extensive liver resections was accompanied by a lower probability of intraoperative hemodynamic disorders and a reduction in the volume of infusion therapy.

Conducting this study enabled the development and practical application of the algorithm for the rational use of intravenous lidocaine as a component of anesthesia and postoperative intensive therapy in extensive liver resections.

**Key words:** multicomponent anesthesia, intravenous lidocaine administration, lidocaine blood concentration, epidural analgesia, pain syndrome, anti-inflammatory effect of lidocaine, intravenous lidocaine application algorithm.

### Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Зацаринний, Р. А., А. В. Біляєв, А. П. Мазур, і О. Ю. Хоменко. «Роль та проблематика епідуральної анестезії при обширних резекціях печінки». Pain, Anaesthesia & Intensive Care, вип. 2(95), Червень 2021, с. 76-82, doi:10.25284/2519-2078.2(95).2021.238325.
2. Зацаринний, Р. А., О. О. Підпригора і А.Ю. Лисенко. «Анестезіологічне забезпечення та післяопераційне знеболювання пацієнтів з обширними резекціями печінки: місце внутрішньовенного лідокаїну». Запорізький медичний журнал.. Т. 24, № 3(132), 2022, с. 310-316, doi:10.14739/2310-1210.2022.3.239692
3. Zatsarynnyi, R. A., і О. О. Pidopryhora. «Концентрація лідокаїну в крові при внутрішньовенному та епідуральному Введенні при обширних резекціях печінки». Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, по 3, Жовтень 2022, pp 20-26, doi:10.11603/2414-4533.2022.3.13259.
4. Зацаринний, Р. А., О. Є. Сидюк, і О. О. Підпригора. «Безпечність та ефективність внутрішньовенного введення лідокаїну при обширній резекції печінки». Клінічна хірургія, вип. 89, вип. 3-4, Грудень 2022, с. 63-68, doi:10.26779/2522-1396.2022.3-4.63.

### Апробація матеріалів дисертації

1. 24–25 вересня 2021 р. I науково-практична конференція з міжнародною участю по судинному доступу. Доповідь: «Венозні доступи та профілактика КАК»
2. 21–24 квітня 2021 року Британо-Український Симпозіум – 13. Доповідь: «Епідуральна анестезія при обширних резекціях печінки як золотий стандарт знеболення. Чи є альтернатива?»

3. 22 жовтня 2021 року VIII Національного Конгресу анестезіологів України  
Постерна доповідь: Зацаринний Р.А. Лисенко А.Ю. «Альтернативні методи знеболення пацієнтів з обширними резекціями печінки».
4. 3–4 вересня 2021 року Міжнародна науково-практична конференція  
«Компас анестезіолога». Доповідь: «Альтернативні методи знеболення пацієнтів з обширними резекціями печінки».
5. 28.10.2021 Асоціація анестезіологів м. Києва. Локальна конференція:  
"Лідокаїн в анестезіології та інтенсивній терапії". Доповідь: «Місце внутрішньовенного лідокаїну для періопераційного знеболення при обширних резекціях печінки».
6. 30.04.2021 Асоціація анестезіологів м. Києва. Локальна конференція:  
"Анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія при трансплантації нирок, печінки". Доповідь: «Анестезіологічне забезпечення трансплантації печінки».
7. A.V. Biliaiev, A. Mazur, A. Lysenko, O. Khomenko, R. Zatsarynnyu.  
Intravenous lidocaine as an alternative analgesia method for the patients undergoing liver resection. Intensive Care Medicine Experimental Journal 2021, 9 (Suppl 1):50. P. 206-207. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00415-6>

### **Додаткові праці**

1. Zatsarynnyi R. A. "Analysis of Modern Methods of Analgesia in Wide Hepatic Resection". *Klinicheskaia Khirurgiia*, Vol. 88, no. 9-10, Nov. 2021, pp. 80-85, doi:10.26779/2522-1396.2021.9-10.80.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

<b>АЛТ</b>	Аланінамінотрансфераза
<b>АСТ</b>	Аспартатамінотрансфераза
<b>АЧТЧ</b>	Активований частковий тромбопластиновий час
<b>ВАШ</b>	Візуально-аналогова шкала
<b>ВРІТ</b>	Відділення реанімації та інтенсивної терапії
<b>В/В</b>	Внутрішньовенно
<b>ЕДА</b>	Епідуральна анестезія
<b>ІАТ</b>	Інвазивний артеріальний тиск
<b>ЛФ</b>	Лужна фосфатаза
<b>НІАТ</b>	Неінвазивний артеріальний тиск
<b>НПЗП</b>	Нестероїдні протизапальні препарати
<b>ОІГ</b>	Опіоїд-індукована гіпералгезія
<b>ПОД</b>	Післяопераційний день
<b>ПОНБ</b>	Післяопераційна нудота та блювання
<b>ПОКД</b>	Післяопераційна когнітивна дисфункція
<b>ПЧ</b>	Протромбіновий час
<b>САТ</b>	Середній артеріальний тиск
<b>СЗП</b>	Свіжозаморожена плазма
<b>ЧД</b>	Частота дихання
<b>ЧСС</b>	Частота серцевих скорочень
<b>ЦВТ</b>	Центральний венозний тиск

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b>	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b>	15
<b>ВСТУП</b>	18
<b>РОЗДІЛ 1 Аналіз сучасних методів анестезії при проведенні обширної резекції печінки (огляд літератури)</b>	26
1.1. Обширна резекція печінки – ефективність сучасного загального знеболення.	26
1.2. Негативні ефекти наркотичних анальгетиків при абдомінальних хірургічних втручаннях.	28
1.3. Епідуральна анестезія як варіант вирішення негативних ефектів загального знеболення при обширних резекціях печінки.	31
1.4. Внутрішньовенне введення лідокаїну при абдомінальних операціях.	37
1.4.1. Протизапальні ефекти лідокаїну	38
1.4.2. Анальгетичні ефекти в/в введення лідокаїну та вплив цього на клінічні результати у періопераційний період	40
1.5. Резюме	44
<b>РОЗДІЛ 2 Матеріали і методи досліджень. Клінічна характеристика хворих</b>	45
2.1. Характеристика досліджених хворих, анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії	45
2.2. Характеристика методів дослідження	52
2.3. Методи статистичної обробки даних	55



<b>РОЗДІЛ 3</b>	<b>Результати власних досліджень</b>	<b>57</b>
3.1.	Динаміка концентрації лідокаїну в плазмі при внутрішньовенному та епідуральному шляхах введення	57
3.2.	Безпека використання лідокаїну у хворих, яким виконується обширна резекція печінки	61
3.3.	Аналгетичний ефект досліджуваних методів знеболення	63
3.4.	Аналіз інтраопераційної інфузійної терапії та частоти виникнення гіпотензії при застосуванні досліджуваних методів знеболення	68
3.5.	Протизапальний ефект лідокаїну при різних шляхах введення	72
<b>РОЗДІЛ 4</b>	<b>Обґрунтування алгоритму раціонального в/в введення лідокаїну як компонента знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки.</b>	<b>75</b>
	<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>88</b>
	<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>101</b>
	<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>103</b>
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>106</b>

## ВСТУП

Обширна резекція печінки відноситься до групи найскладніших оперативних втручань, що, відповідно, супроводжується інтенсивною ноцицептивною стимуляцією. З урахуванням цього, а також з метою зменшення використання наркотичних анальгетиків, які володіють низкою негативних ефектів, під час оперативного втручання і після нього, продовжується пошук ад'ювантних методів знеболення і препаратів. Золотим стандартом збільшення ефективності традиційного знеболення є епідуральна анестезія (ЕДА). Але при обширних резекціях печінки вона має певні обмеження. Останні роки характеризуються інтенсивним дослідженням ефективності використання в якості додаткового метода знеболення інтра- і післяопераційно внутрішньовенного (в/в) введення лідокаїну. Зафіксована можливість позитивного ефект від такого кроку при оперативних втручаннях в колоректальній хірургії, гінекології, при лапароскопічних втручаннях та операціях на шлунково-кишковому тракті. Проте дослідження доцільності його призначення при операціях на печінці обмежена. Отримані позитивні результати від призначення лідокаїну в/в в інтраопераційний період при лапароскопічних холецистектоміях [Кучин Ю. Л., Бабич В. П., Белка К. Ю., 2017]. Роботи щодо оцінки такого кроку при обширних резекціях печінки, порівняння з традиційними підходами до знеболення та їх поєднання з епідуральним шляхом введення лідокаїну відсутні через те, що печінка є головним органом метаболічного перетворення лідокаїну. Це обумовлює актуальність дослідження ефективності та безпеки використання препарату в якості ад'ювантного метода інтра- і післяопераційного знеболення різними шляхами його введення.

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки шляхом внутрішньовенного ведення лідокаїну.

**Завдання дослідження:** При обширних резекціях печінки:

1. Оцінити знеболюючу ефективність лідокаїну при його інтра- і післяопераційному в/в введенні обраною методикою.
2. Визначити безпеку в/в використання лідокаїну.
3. Дослідити протизапальний ефект препарату.
4. Порівняти інфузійну терапію та гемодинамічні ефекти при в/в введенні лідокаїну в інтраопераційний період з його епідуральним призначення та традиційною багатокомпонентною анестезією.
5. Обґрунтувати алгоритм раціонального використання лідокаїну як ад'юванту при багатокомпонентному знеболенні та у післяопераційний період як компонента анестезії та інтенсивної терапії.

**Об'єкт дослідження** – періопераційний період у хворих, яким виконується обширна резекція печінки.

**Предмет дослідження** – алгоритм раціонального застосування лідокаїну як ад'юванту різними шляхами введення при багатокомпонентному знеболенні при обширних резекціях печінки.

**Методи дослідження.**

Методи дослідження стратифікували в три групи: загальноновживані, рідковживані, оригінальні.

Доопераційно за класичною схемою всім пацієнтам виконували загальноновживані обстеження, як інструментальні: електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях (апаратом Biomedica BE 300, «Biomedica», США, 2018 р.), комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнин та малого тазу (КТ ОГП, ОЧП, МТ – на комп'ютерному томографі (апаратом Aquilion One «Toshiba Medical System», Японія, 2012 р.), ультрасонографію органів черевної порожнини (УЗД ОЧП – MyLab 40 GP, «Esaote S.p.A.», Італія, 2018 р.), фіброгастродуоденофіброскопію (ФГДС – відеосистема Pentax EPK-p, ендоскопом Pentax EG-2990k, «Pentax Medical», Японія, 2013 р.), фіброколоноскопію (ФКС - відеосистема: Olympus EVIS EXERA III cf-H190L, ендоскоп: Olympus CIF-190HQ,

«Olympus», Японія, 2015 р.), магнітно-резонансну томографію (МРТ – на Avanto, «Siemens» 1,5 Т, Німеччина, 2012 р.) органів черевної порожнини з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень; так і загальнолабораторні: за допомогою коагулометру (СС 3003, «Bio-Ksel», Польща 2010 р.) визначали протромбіновий час (сек), протромбіновий індекс (%), INR (міжнародне нормалізоване відношення), фібриноген (г/л), на біохіманалізаторі газів та електролітів крові (апаратом Radiometer ABL 800 Flex/805, «Radiometer», 2006 р.) та за допомогою біохімічного аналізатору (апаратом Prestige 24i, «Prestige», Японія, 2006 р.) визначали білок загальний, білірубін прямий, альбумін, глюкозу, креатинін, сечовина, калій, натрій, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), та за допомогою гематологічного аналізатору (апаратом Swelab, «Boule», Швеція, 2009 р.) – гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити. Всім пацієнтам забезпечили інтра- і післяопераційний (під час госпіталізації у ВРІТ) моніторинг інвазивного артеріального тиску (ІАТ), неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) за допомогою моніторів (апаратури Gamma та Gamma XL, «Draeger Medical», Німеччина, 2008 р.).

До рідковживаних лабораторних методів дослідження відносили визначення маркерів запалення в крові до та після оперативного втручання, а саме інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10 – визначали за допомогою імуноферментного аналізатору (апаратом Sunrise, «Tecan», Австралія, 2004 р.)

Враховуючи те, що печінка є головним органом метаболізму лідокаїну в організмі людини, в роботі був застосований оригінальний метод визначення концентрації препарату в крові, який був розроблений разом з Науковим центром превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України. Метод полягає у виявленні та

кількісному визначенні лідокаїну в плазмі людини з використанням очищення коагуляцією та ультрацентрифугуванням при температурі 4,0°C, та з подальшим кількісним визначенням методом BEPX Orbitrap HRMS.

Статистичний аналіз варіаційних рядів виконували відповідно до алгоритмів, наведених [Cleophas T. J., Zwinderman A. H. (2016). SPSS for Starters and 2nd Levelers. doi:10.1007/978-3-319-20600-4]. Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квантилі [Q1–Q3]. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості  $P < 0,05$ . При альтернативному аналізі користувалися алгоритмами, наведеними [Cleophas T. J., Zwinderman A. H. (2016). SPSS for Starters and 2nd Levelers. doi:10.1007/978-3-319-20600-4]. Встановлювали похибку проценту варіант, а також перераховували 0 і 100 % вибірових сукупностей варіант на величини, характерні генеральній сукупності, які й наводяться у таблицях. При варіаційному і альтернативному аналізі відмінності вважали достовірними при вірогідності альтернативної гіпотези не менше як 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

**Наукова новизна дослідження.** Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження та обробки даних поглиблено уявлення про безпечність та ефективність застосування лідокаїну в складі багатокомпонентного наркозу. Вперше визначена анальгетична ефективність застосування лідокаїну шляхом в/в інфузії за запропонованим алгоритмом, а також отримали подальший розвиток уяви про ефективність епідуральної анальгезії зазначеним місцевим анестетиком, при обширних резекціях печінки. Запропонована і апробована оригінальна методика

визначення вмісту лідокаїну в крові. Вперше зазначено, що вміст лідокаїну в крові при в/в введенні запропонованою методикою при обширних резекціях печінки навіть менше, ніж при епідуральному шляху його введення, що дозволяє припускати – ефективність епідурального використання місцевого анестетика (принаймні при обширних резекціях печінки) пов'язане з всмоктуванням лідокаїну у кров. В роботі отримали подальший розвиток уяви про можливість токсичного впливу лідокаїну при операціях на печінці. При цьому констатовано, що за звичай вміст препарату у крові менше за токсичний рівень, проте в поодиноких випадках може його перевищувати без відповідної клінічної симптоматики. В результаті досліджень отримали подальший розвиток уяви про протизапальний ефект лідокаїну. Констатовано, що в/в введення зазначеного місцевого анестетика при обширних резекціях печінки супроводжується меншою ймовірністю інтраопераційних розладів гемодинаміки та зменшенням об'єму інфузійної терапії. В результаті виконання роботи розроблено та впроваджено в практику алгоритм раціонального використання лідокаїну як ад'юванту різними шляхами введення як компонента знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки.

**Особистий внесок автора.** Дисертація є самостійною роботою автора. Ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, завдань та вибір методів дослідження належать здобувачу. Автором самостійно проведений науково-патентний пошук та узагальнено дані літератури. Здобувач провів набір клінічного матеріалу та проаналізував його з використанням сучасних методів статистичної обробки. Згідно результатів проведених досліджень, автором було розроблено алгоритм раціонального введення лідокаїну як ад'юванту різними шляхами введення як компонента знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки, обґрунтовані висновки та надані практичні рекомендації. Дисертант особисто забезпечував анестезіологічний супровід та ранній

післяопераційний період усім пацієнтам, яким у складі багатокomпонентної анестезії застосовувався в/в лідокаїн.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами досліджень поглиблено уявлення про безпечність та ефективність застосування лідокаїну як ад'юванта в складі багатокomпонентного наркозу та як компоненту інтенсивної терапії в ранньому післяопераційному періоді. Вперше визначена анальгетична ефективність застосування лідокаїну шляхом в/в інфузії за запропонованим алгоритмом при обширній резекції печінки. Розроблено, апробовано та введено в клінічну практику оригінальну методику визначення вмісту лідокаїну в крові. Вперше встановлено, що концентрація лідокаїну в крові при в/в введенні (за умов застосування за розробленим алгоритмом) при обширних резекціях печінки навіть менше, ніж при епідуральному шляху його призначення. При оцінці та обробці результатів роботи отримали бачення про можливість розвитку токсичного впливу лідокаїну при операціях на печінці, при цьому встановлено, що навіть в поодиноких випадках перевищення безпечного рівня в крові останнього побічної відповідної симптоматики не спостерігається. Додатково вивчено та розширено уявлення про протизапальний ефект лідокаїну. Статистично достовірно підтверджено, що в/в введення зазначеного місцевого анестетика при обширних резекціях печінки супроводжується меншою ймовірністю інтраопераційних розладів гемодинаміки та зменшенням об'єму інфузійної терапії. В результаті виконання роботи розроблено та впроваджено в практику алгоритм раціонального використання лідокаїну як ад'юванту різними шляхами введення як компонента знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати досліджень впроваджено в клінічну практику у пацієнтів, яким виконувалися обширні (понад 3 сегменти) резекції печінки в базовій установі кафедри хірургії та трансплантології НУОЗ імені П.Л. Шупика та в ДУ НІХТ імені

О. О. Шалімова. Результати досліджень використовувалися в лекційному матеріалі для слухачів циклів кафедри хірургії та трансплантології, слухачів кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології.

#### **Апробація матеріалів дисертації.**

1. 24–25 вересня 2021 р. I науково-практична конференція з міжнародною участю по судинному доступу. Доповідь: «Венозні доступи та профілактика КАІК»
2. 21–24 квітня 2021 року Британо-Український Симпозіум – 13. Доповідь: «Епідуральна анестезія при обширних резекціях печінки як золотий стандарт знеболення. Чи є альтернатива?»
3. 22 жовтня 2021 року VIII Національного Конгресу анестезіологів України Постерна доповідь: Зацаринний Р.А. Лисенко А.Ю. «Альтернативні методи знеболення пацієнтів з обширними резекціями печінки».
4. 3–4 вересня 2021 року Міжнародна науково-практична конференція «Компас анестезіолога». Доповідь: «Альтернативні методи знеболення пацієнтів з обширними резекціями печінки».
5. 28.10.2021 Асоціація анестезіологів м. Києва. Локальна конференція: "Лідокаїн в анестезіології та інтенсивній терапії". Доповідь: «Місце внутрішньовенного лідокаїну для періопераційного знеболення при обширних резекціях печінки».
6. 30.04.2021 Асоціація анестезіологів м. Києва. Локальна конференція: "Анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія при трансплантації нирок, печінки". Доповідь: «Анестезіологічне забезпечення трансплантації печінки».
7. A.V. Biliaiev, A. Mazur, A. Lysenko, O. Khomenko, R. Zatsarynnyu. Intravenous lidocaine as an alternative analgesia method for the patients undergoing liver resection. Intensive Care Medicine Experimental Journal 2021, 9 (Suppl 1):50. P. 206-207. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00415-6>

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт.



4 статі у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базах даних Web of Science Core Collection. Опубліковано сумарно 7 доповідей та тез на науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота виконана українською мовою на 120 сторінках друкованого тексту, з яких 105 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (120 джерел), додатків. Робота ілюстрована 6 рисунками, містить 14 таблиць та 1 схематичний алгоритм.

## РОЗДІЛ 1.

### АНАЛІЗ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОБШИРНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ПЕЧІНКИ

(Огляд літератури)

#### 1.1. Обширна резекція печінки – ефективність сучасного загального знеболення

Операція резекції печінки зазнала значних змін за останні два десятиліття. До 70% об'єму печінка може бути видалено з летальністю менше 5% [1]. Наразі обширна резекція печінки стала рутинним етапом лікування певних захворювань печінки, таких як первинні чи вторинні злоякісні новоутворення. Про значення хірургічного лікування в таких випадках свідчать те, що у разі відмови з боку пацієнтів від такого вектору надання допомоги їх виживаність становить приблизно 30% від такої у хворих, яким виконували резекцію печінки [2]. Варто зазначити, що пацієнти з захворюваннями печінки, які потребують хірургічного втручання, мають вищий ризик виникнення хірургічних та анестезіологічних ускладнень, ніж пацієнти з відносно здоровим органом [3, 4]. Величина ризику залежить від типу захворювання печінки та ступеня його тяжкості, об'єму резекції печінки та виду анестезії. Зокрема, наявність цирозу значно підвищує ризик ускладнень та смертності навіть при частковій гепатектомії.

Зважаючи на те, що печінка має надзвичайну здатність до регенерації, це дає можливість виконувати обширні резекції. Більшість світових печінкових центрів рекомендують, щоб залишковий об'єм печінки, за виключенням циротично зміненого органу, становив щонайменше 30% від вихідного об'єму печінки. Печінкова недостатність, що виникає внаслідок часткової гепатектомії є поганим прогностичним фактором щодо

післяопераційної летальності. Недостатній залишковий об'єм функціонуючої паренхіми призводить до стійкого зниження функції печінки, нездатності до регенерації та прогресування печінкової недостатності. У зв'язку з чим було розроблено багато методів кількісної оцінки функціонального печінкового резерву. Так за наявності цирозу частковій гепатектомії рекомендовані лише пацієнтам з класом А за Чайлд-Пью та певній когорті пацієнтів класу В з мінімальними ризиками [5]. Тоді як у пацієнтів з класом С за Чайлд-Пью, навіть незначні за об'ємом резекційні операції на печінці, можуть, спровокувати печінкову недостатність. Так наприклад, енуклеація гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з класом С за Чайлд-Пью, що за об'ємом гепатектомії не перевищує 10–15 % від загальної маси печінки, стає масивною хірургічною операцією, з летальним результатом у післяопераційному періоді приблизно у 30% хворих [6].

У той же час позитивні результати при обширних резекціях печінки призвели до розширення показів до оперативного втручання, що в свою чергу обумовило проведення більш складних процедур [7]. Таким чином, все більшій і більшій кількості пацієнтів пропонується хірургічне втручання і, в кінцевому підсумку, їм проводять більш обширні резекції печінки.

Традиційно хірургічний доступ для обширної резекції печінки здійснюється через поперечний і вертикальний (J-подібний) розріз у правому підребер'ї, який можна розширити лівим поперечним подовженням, особливо коли потрібна велика експозиція (розріз Мерседес). Достовірно частіше використовують саме доступ за типом Мерседеса, що значно підвищує потребу в анальгетиках в післяопераційному періоді [8, 9].

Больовий синдром після резекції печінки є багатофакторним і виникає в результаті: травматичності від самого операційного доступу (розріз шкіри та пересічення м'язів), значної дисекції внутрішніх органів, мобілізації судинного ложа печінки, і часто через наявність крові або інших рідинних скупчень в черевній порожнині в післяопераційному періоді [10].

Традиційним є застосування комбінованої анестезії разом із епідуральною чи з опіоїд-контрольованою анестезією як найбільш ефективних способів знеболювання [11]. Проте інші методи активно набирають популярності, наразі особлива увага приділяється в/в введення лідокаїну при абдомінальних втручаннях [12, 13, 14].

## **1.2. Негативні ефекти наркотичних анальгетиків при абдомінальних хірургічних втручаннях**

За останні 20 років відбувся стрімкий перехід від фаст-трек хірургії до програм з прискореного відновлення після операції (ERAS). Основою філософії ERAS вважається зменшення фізіологічної стресової відповіді на оперативне втручання та пов'язаної з нею катаболічної відповіді. Крім того, існує достатньо даних про зменшення після використання ERAS кількості післяопераційних ускладнень, які впливають не лише на короткострокове виживання, а й на довгострокове [15].

Незважаючи на те, що ERAS включає у себе багато компонентів, значну частину при цьому відіграє власне методика анестезії, особливо при масивних абдомінальних втручаннях [16]. При цьому ефективний контроль над болем є важливим компонентом попередження післяопераційних ускладнень і прискорення загального одужання [17].

Другим важливим компонентом методики ERAS є мінімізація або запобігання побічних ефектів, пов'язаних з використанням опіоїдних анальгетиків, серед яких найбільш серйозним є депресія дихання. Більше того, опіоїд-індукована депресія дихання являється важливим фактором ураження мозку та смерті в післяопераційному періоді. Так, у метааналізі Cashman J.N. та Dolin S.J., 2004 р., що охоплював майже 20 000 пацієнтів, яким виконували торакальні, колоректальні, масивні гінекологічні чи ортопедичні хірургічні втручання з використанням схожої періопераційної

методики анестезії, проводився аналіз побічних явищ протягом щонайменше першої післяопераційної доби. Автори повідомили, що частота депресії дихання після масивних операцій за даними потреби у налоксоні, частоти гіповентиляції та кисневої десатурації становила 0,3 %, 1,1 %, 17 % відповідно до наведеного переліку типу втручань, навіть у тих, хто використовував контрольовану пацієнтом анестезією [18].

Lee L.A. та співавт., 2015 р., проаналізувавши базу даних проекту «Претензії до анестезії» та виявили, що понад 88% випадків депресії дихання відбулося протягом 24 годин після хірургічної процедури, а 13% – після виписки пацієнтів із ВРІТ до палати [19]. Найпоширенішим наслідком депресії дихання були летальні результати (55 %), наступні за частотою виникнення – відновні пошкодження (23 %) та ураження мозку (22 %).

Варто зазначити, що коагулопатія, порушення функції печінки та неможливість перорального шляху введення знеболюючих препаратів ускладнюють контроль болю при таких видах операцій [20, 21].

Перші кілька днів після обширної резекції печінки мають вирішальне значення для успішного результату оперативного втручання. Метаболічні та функціональні зміни після резекції печінки є унікальними і викликають суттєві проблеми, що значно ускладнюють ведення таких пацієнтів. За даними ряду досліджень зменшення об'єму печінки призводить до підвищення біодоступності опіоїдних анальгетиків [22, 23]. У той же час, відповідно до результатів дослідження Soleimanpour H. та співавт., 2015 р., [24] та Rudin A. та співавт., 2007 р., [25] у когорті пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю метаболізм наркотичних анальгетиків суттєво від норми не відрізняється через компенсаторні реакції з боку сечовидільної системи і шлунково-кишкового тракту.

У більшості випадків для інтраопераційного знеболення при обширних резекціях печінки як опіоїдний анальгетик використовується фентаніл. Цей препарат більшою мірою метаболізується печінкою і виводиться через нирки [26, 27, 28]. Фентаніл розподіляється у м'язах і

жировій тканині відразу після введення. За даними, Murphy E.J. та співавт., 2015 р., [29] період напіввиведення фентанілу при печінковій недостатності подовжується, однак фармакокінетика препарату при одноразовому його введенні у пацієнтів з печінковою недостатністю не змінюється [29].

Навіть за умови, що фармакокінетика фентанілу та інших препаратів даної групи наркотичних анальгетиків (суфентаніл, реміфентаніл тощо) при печінковій недостатності не змінюється, такі лікарські сполуки можуть індукувати печінкову недостатність та енцефалопатію й поглиблювати їх інтенсивність [30].

Останні 5 років характеризуються збільшенням обсягу дискусій щодо опіоїд-індукованої гіпералгезії (ОІГ), оскільки при застосуванні останньої спостерігається парадоксальний ефект від опіоїдів, причому подальше їх введення збільшує, а не зменшує відчуття больового синдрому. ОІГ є складним багатофакторним феноменом, точний механізм дії якої залишається неясним, проте запропоновані теорії включають інгібування нервових імпульсів за допомогою блокади натрієвих каналів, рецепторів N-метил-d-аспартату і рецепторів, пов'язаних з G-білком [31].

Використання опіоїдних анальгетиків також може призводити до низки інших небажаних побічних ефектів: післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ), шкірного зуду, погіршення печінкової енцефалопатії, затримки сечі та суттєво сповільнює відновлення перистальтичної функції шлунково-кишкового тракту (ілеус) [23, 32].

Післяопераційний ілеус – добре відоме ускладнення абдомінальних хірургічних втручань, що призводить до збільшення частоти дискомфорту та, як наслідок, невдоволення пацієнта. Більш серйозними ускладненнями ілеусу є перфорація шлунково-кишкового тракту, приєднання нозокоміальної інфекції, диспепсія та м'язова атрофія [33]. Саме з вищенаведених причин післяопераційний ілеус є одним з найважливіших факторів тривалої госпіталізації після абдомінальних операцій. Розвиток і наслідки післяопераційного ілеусу після абдомінальних хірургічних

втручань ще більше ускладнюються підвищеною потребою у застосуванні опіоїдних анальгетиків для пацієнтів з обширними абдомінальними втручаннями, що зумовлено розвитком значного больового синдрому. Нещодавній метааналіз показав, що серед 138068 пацієнтів, яким проводили абдомінальні хірургічні втручання, післяопераційний ілеус виявлявся у 10,3 % пацієнтів, які отримували опіоїди [34]. Окрім того, збільшення доз наркотичних анальгетиків призводило до зростання частоти післяопераційного ілеусу.

Опіоїдні анальгетики є одним із факторів ризику післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД). Так, за даними Wang Y. та співавт., 2007 р., [35] пацієнти, які отримували періопераційно опіоїди, характеризувалися значно вищою частотою розвитку ПОКД.

Зважаючи на значну кількість ускладнень, що зумовлена використанням опіоїдних анальгетиків, виникла потреба у пошуку нових схем і методів знеболення при обширних резекціях печінки, спрямованих на попередження післяопераційних ускладнень і прискорення загального одужання.

### **1.3. Епідуральна анестезія як варіант вирішення негативних ефектів загального знеболення при обширних резекціях печінки**

Негативні ефекти великих доз опіоїдних анальгетиків у абдомінальній хірургії зумовили пошук альтернативних методів знеболення, особливо при обширних резекціях печінки. Так, все частіше у таких випадках для зменшення дози опіоїдних анальгетиків використовуються мультимодальні підходи до знеболення, що включають у себе малі дози опіоїдів з можливою комбінацією з кетаміном, нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), лідокаїном або поєднанні їх з регіонарними методами анестезії, такими як епідуральна анестезія [9, 36].

Проведення епідуральної анестезії забезпечує якісне знеболення та сприяє ранній мобілізації після операції за рахунок зниження частоти серцево-судинних та респіраторних ускладнень [37]. Дана методика також успішно застосовується як частина мультимодальних підходів для забезпечення швидкого відновлення в післяопераційному періоді (ERAS), включаючи відновлення пацієнтів, яким проводили резекцію печінки [23, 38].

Незважаючи на те, що епідуральна анестезія при резекціях печінки використовується рутинно у багатьох медичних установах, однак при цьому існує ряд невирішених питань щодо її безпечності та ефективності [39, 40, 41]. Загалом, ускладнення, пов'язані з епідуральними катетерами, трапляються рідко і включають епідуральні гематоми, епідуральні абсцеси або пошкодження спинного мозку [42]. Крім того, після резекції печінки можуть виникати порушення гемостазу, незважаючи на цілком нормальну передопераційну функцію згортання, що значно підвищує ризик розвитку епідуральної гематоми [43].

Таким чином, з одного боку до переваг використання торакальної епідуральної анестезії можна віднести якісне знеболення, зменшення частоти легеневих ускладнень та скорочення тривалості ілеусу [44, 45], тоді як з іншого боку присутні потенційні ризики, такі як епідуральна гематома та збільшення об'єму рідини, що вводиться в/в, для корекції гіпотензії, яка виникає внаслідок симпатичної денервації [46, 47].

Зміни у системі згортання крові після резекції печінки є поширеним явищем, їх інтенсивність проявів пов'язана зі станом передопераційної синтетичної функцією печінки та внутрішньоопераційними факторами, такими як тривалість операції, використання припливних методів оклюзії, ступенем внутрішньоопераційної кровотечі та, що найголовніше, технікою і об'ємом видаленої тканини печінки [48].

Переважає більшість резекцій печінки проводиться у пацієнтів, які мають нормальний доопераційний профіль згортання крові та нормальну



функцію печінки, наприклад у хворих з колоректальними метастазами у печінку [21]. Незважаючи на це, у більшості таких випадків на першу і другу добу після операції протромбіновий час (ПЧ) подовжується і залишається аномальним у деяких пацієнтів до 5-ї післяопераційної доби.

Так, у ретроспективному дослідженні Jackson Su та співавт., 2020 р., серед 124 пацієнтів, яким проводили резекцію печінки, понад 70 % пацієнтів мали значно підвищений ПЧ на 1-у добу, а у 40 % подовження ПЧ зберігалось ще й на 3-ю добу [43].

У проспективному дослідженні Matot I. та співавт., 2002 р., повідомили, що серед 136 пацієнтів із обширними резекцією печінки спостерігалось значне подовження ПЧ (об'єм резекції печінки становив  $894 \pm 365$  г), причому повернення до нормальних значень було досягнуто лише на 5-у післяопераційну добу [41]. У всіх цих дослідженнях зміни ПЧ у післяопераційному періоді часто призводили до затримки видалення епідурального катетера до етапу досягнення співвідношення ПЧ до INR нижче 1,5 та / або призводило до трансфузії свіжозамороженої плазми для корекції аномальних значень ПЧ.

Lim H.J. та співавт., 2006 р., у невеликій серії з 12 пацієнтів із епідуральною анестезією при резекції печінки відзначали, що зазвичай вони рутинно видаляють епідуральні катетери на 3-ю або 4-у післяопераційну добу, та у даному дослідженні при резекціях печінки у 50% спостерігалася затримка видалення катетера до 5-ї або до 6-ї післяопераційної доби [49]. Варто зазначити, що з метою корекції ПЧ перед видаленням катетера у 50% пацієнтів використовувалася трансфузія свіжозамороженої плазми (СЗП), що у одного хворого супроводжувалося посттрансфузійною реакцією зі свербінням, висипом та гіпотензією.

Післяопераційна коагулопатія, яка розвивається у пацієнтів з обширними резекціями печінки, викликає питання щодо безпеки торакальної епідуральної анестезії у даній когорті пацієнтів. Як зазначає

Walia A., 2006 p., основне побоювання полягає в тому, що ризик розвитку епідуральної гематоми збільшується, якщо катетер видалено (навмисно чи випадково) при співвідношенні ПЧ / INR > 1,5 [50].

Згідно даних Neuenfeldt F. S. та співавт., 2021 p., випадкове видалення епідурального катетера зустрічається у 7 % пацієнтів [51]. Незважаючи на те, що трансфузія СЗП часто використовується для корекції незначно подовженого ПЧ, переливання СЗП несе ризики розвитку гострої травми легень, перевантаження об'ємом та анафілаксії [52].

Найбільш серйозними ускладненнями епідуральної анестезії вважаються епідуральна гематома або утворення абсцесу і пов'язані з ними неврологічні наслідки. Хоча загальний ризик виникнення спінальної гематоми після епідуральної анестезії вкрай низький (1:150 000), він збільшується у результаті використання антикоагулянтної терапії або при порушенні гемостазу [53].

Так, Но А. М. та співавт., 2007 p., повідомляють про випадки спінальної гематоми у пацієнта з цирозом печінки після епідуральної анестезії. Це пов'язано з тим, що саме у даної когорти пацієнтів значно частіше мають місце тромбоцитопенії, і, крім того, більш розширені епідуральні вени [54]. Отже, будь-яке співвідношення ризику та користі значно змінюється у пацієнтів навіть з цирозом класу А за Чайлд-Пью.

У ретроспективному дослідженні серед 229 пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу раку, відмічались помітні післяопераційні порушення INR, ПЧ, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та кількості тромбоцитів [54]. Ступінь передопераційної дисфункції печінки, обширність резекції печінки та модель оцінки кінцевої стадії хвороби печінки були істотними предикторами збільшення INR до 1,5 і більше у післяопераційному періоді.

Водночас, Stewart J. W. та співавт., 2022 p., зауважили, що не існує жодного зареєстрованого випадку епідуральної гематоми як наслідку введення або видалення епідурального катетера після селективної

гепатектомії [20]. В той же час, жодне дослідження не мало достатньої достовірності для виявлення рідкісних ускладнень, тому наразі завжди слід враховувати загальні ризики та переваги для кожного окремого пацієнта [49].

Matot I. та співавт., 2002 р., [41] і Su J. та співавт., 2020 р., [43] наголошують на тому, що за умови обширної резекції печінки та очікуваного подовженого значення ПЧ у післяопераційному періоді необхідно використовувати альтернативні методики для анестезії.

Наразі рекомендації щодо термінів введення або видалення епідурального катетера існують лише для пацієнтів, які отримують антитромботичну терапію, але немає жодних вказівок щодо ситуацій збільшення співвідношення ПЧ / INR після резекційних операцій на печінці [55, 56]. Це викликає занепокоєння, оскільки до 50 % всіх епідуральних гематом пов'язані з видаленням епідурального катетера [57, 58].

Практично у всіх дослідженнях, що публікуються, після селективної гепатектомії післяопераційне збільшення співвідношення ПЧ до INR призводило до незапланованих затримок видалення епідурального катетера у статистично значимої кількості пацієнтів. Так за даними ряду досліджень, спостерігається затримка видалення епідурального катетера у 15-30 % пацієнтів на 1-3 дні відповідного до звичайного протоколу [59].

Максимальне порушення співвідношення ПЧ до INR зазвичай відбувається на першу та другу післяопераційну добу, а у деяких пацієнтів таке ускладнення може зберігатися до п'ятої чи шостої післяопераційної доби [60]. Як зазначають Каракос D. та співавт., 2010 р., пацієнтам, які перенесли обширну резекцію печінки, крім стандартних тестів на визначення стану згортання крові, для кращої оцінки гемостазу необхідні додаткові методи дослідження [61]. Зокрема Оо J. та співавт., 2020 р., у таких випадках рекомендують проводити тромбоеластографію [62].

Наявний ряд досліджень, у яких вивчається вплив епідуральної анестезії на розвиток післяопераційного пошкодження нирок при резекціях

печінки. Так, у ретроспективному дослідженні Kambakamba P. та співавт., 2015 р., продемонстрували, що серед 1153 пацієнтів, яким проводили резекцію печінки, у 8,2 % спостерігалось гостре пошкодження нирок, причому у групі пацієнтів, яким застосовували епідуральну анестезію, частота розвитку даного ускладнення виявлялась достовірно вищою, ніж у групі, де не використовувалась епідуральна анестезія (10,1 проти 3,7 %;  $P = 0,003$ ) [63]. Хоча автори не спостерігали суттєвої різниці у частоті гострого пошкодження нирок при проведенні епідуральної анестезії у хворих з не обширними резекцією печінки (5,2 проти 2,7 %;  $P = 0,421$ ), однак істотна різниця у частоті гострого пошкодження нирок виявлялася у пацієнтів, які перенесли саме обширну резекцію печінки (13,8 проти 5,0 %;  $P = 0,025$ ). Окрім того, при проведенні багатофакторного аналізу встановлено, що епідуральна анестезія виступала незалежним фактором ризику гострого пошкодження нирок після резекції печінки ( $P = 0,040$ ).

Можливою причиною розвитку гострого пошкодження нирок може виступати поєднання низки факторів, таких як підтримка низького центрального венозного тиску (ЦВТ) під час операції, обмеження інтраопераційних інфузій та гіпотензія, зумовлена впливом епідуральної анестезії, що в кінцевому рахунку призводило до порушення здатності нирок до авторегуляції [64].

При аналізі національної бази оперативних втручань США, яка відображає 20 % усіх медичних закладів, визначено, що використання епідуральної анестезії (ЕДА) при резекціях печінки забезпечувалось лише у 6% з 24349 випадках [65]. Пацієнти з епідуральною анестезією характеризувались меншою частотою хірургічних та респіраторних ускладнень, однак достовірної різниці щодо летальності між групами не спостерігалось (ЕДА 2,3 % проти без ЕДА в 3,0 %,  $P = 0,14$ ). Про якість анестезії та ускладнення пов'язаних з ЕДА та опіоїдами не повідомлялося.

Незважаючи на широке використання ЕДА при резекціях печінки, досліджень щодо її негативних наслідків обмаль; більшість робіт є

ретроспективними і зосереджені на періопераційному лікуванні болю, тривалості госпіталізації або коагулопатії [45, 47, 66].

З огляду на наведені дані, використання торакальної епідуральної анестезії у пацієнтів, які перенесли резекцію печінки, залишається дещо суперечливим, оскільки, незважаючи на нормальну функцію печінки та задовільний стан системи гемостазу, у великої кількості хворих розвивається коагулопатія у ранній післяопераційний період. Незважаючи на те, що не існує жодних повідомлень щодо спінальних гематом, пов'язаних із постановкою чи видаленням епідурального катетера із раніше нормальними профілями печінки та згортання крові після резекції печінки, важливо зважити на індивідуальні ризики та переваги. Підвищене співвідношення ПЧ до INR може призвести до затримки видалення епідурального катетеру іноді на кілька днів. Крім того, для корекції даного порушення та подальшого безпечного видалення катетера може бути прийнято рішення про введення СЗП, з ймовірністю несприятливих побічних реакцій на переливання. Підвищене співвідношення ПЧ до INR також може відтермінувати проведення тромбоемболічної профілактики.

#### **1.4. Внутрішньовенне введення лідокаїну при абдомінальних операціях**

Ускладнення, які спостерігають при застосуванні наркотичних анальгетиків, зумовили підвищений інтерес до використання неопіїдних анальгетиків [9, 67]. Одним із препаратів, що представляють потенційний інтерес, є лідокаїн та його ефекти після його в/в введення інтра- та / або післяопераційно з метою зменшення післяопераційного болю та покращення клінічних результатів [13, 14, 68].

Лідокаїн – це амідний місцевий анестетик, який володіє різноманітними фармакологічними властивостями. Він має механізм дії як знеболюючого засобу, що виникає внаслідок взаємодії з натрієвими

каналами та прямої чи опосередкованої взаємодії з різними рецепторними та ноцицептивними шляхами передачі [69]. Існує також периферичний антигіпералгезивний ефект на соматичний біль та центральний вплив на невропатичний біль із блоком центральної гіперзбудливості [70].

Нещодавно опубліковано ряд систематичних оглядів, присвячених ефективності і безпеки внутрішньовенного введення лідокаїну. Було продемонстровано, що він ефективний як у розрізі протизапального ефекту, так і в якості анальгетика, стимулятора шлунково-кишкової перистальтики, також був зроблений акцент на ролі останнього в прискореному відновленні в післяопераційному періоді [71, 72, 73].

#### **1.4.1. Протизапальні ефекти лідокаїну**

Лідокаїн має протизапальну ефективність. Проте наразі мало досліджень, які дозволяють рекомендувати використовувати в/в введення препарату в якості протизапального засобу. Накопичені дані говорять про те, що потужні протизапальні властивості лідокаїну можуть багато в чому перевершувати традиційні протизапальні засоби – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і стероїди [75]. Загалом, описано різноманітні ефекти лідокаїну на клітини запалення [74, 76].

Однак такий ефект лідокаїну не загальноприйнятий і може мати певні ризики через потенційну токсичність, особливо у пацієнтів, стан яких не відстежується, що може нівелювати його сприятливі протизапальні ефекти.

Механізми протизапальної ефективності лідокаїну вивчені мало. Зокрема, зареєстровано зменшення міграції поліморфноядерних гранулоцитів та накопичення вільних радикалів, а також блокада натрієвих каналів у цьому процесі [75].

Вважається, що антиноцицептивний ефект лідокаїну є вторинним наслідком блокади нейрональних каналів натрію та калію [77, 78], а також

блокади пресинаптичних рецепторів мускарину та дофаміну [79, 80], його протизапальні ефекти є складними та багатофакторними.

Повідомляють, що попередня інкубація *in vitro* людських поліморфноядерних гранулоцитів або моноцитів з різними концентраціями лідокаїну інгібує вивільнення лейкотрієну B<sub>4</sub> [81]. Зокрема Xiang J. та співавт., 2022 р., стверджують, що як лейкотрієн B<sub>4</sub>, так і простагландин E<sub>2</sub>, можуть викликати набряки, тому блокада цих клітин може пояснити сприятливий вплив лідокаїну на запобігання запалення тканин та попередження появи набряків [82].

У цих дослідженнях внутрішньовенне введення місцевих анестетиків призвело до зменшення кількості синього альбуміна Еванса, екстрагованого з ділянок запалення, при цьому гістологічні дослідження підтверджують ці клінічні дані. Однак у періопераційній обстановці розвиток набряку є складним та багатофакторним. Для оцінки впливу в/в лідокаїну на розвиток набряку в конкретній ситуації потрібні подальші клінічні дослідження.

Hollmann M.W. та співавт., 2005 р., та Xu S. та співавт., 2021 р., у незалежних дослідженнях встановили, що лідокаїн блокує вивільнення інтерлейкіну-1 (IL-1) - медіатора запалення, який діє на поліморфноядерні гранулоцити, що активізують фагоцитоз, респіраторний вибух, дегрануляцію та хемотаксис [75, 76]. Виявлене зниження рівня інтерлейкінів також може сприяти протизапальній дії лідокаїну. Загалом, у дослідженні *in vitro* встановлено, що лідокаїн у концентраціях 0,2–20,0 ммоль/л інгібує продукцію IL-1 в мононуклеарних клітинах периферичної крові [81].

Сао J. та співавт., 2021 р., у своєму дослідженні *in vivo* показали, що при великих концентраціях лідокаїн може інгібувати вивільнення гістаміну з людських лейкоцитів, тучних клітин та культивованих базофілів [83]. Таким чином, протизапальну дію лідокаїну можна віднести до прямого впливу даного препарату на функцію макрофагів та поліморфноядерних гранулоцитів, а також на пригнічення виділення певних важливих маркерів

каскаду запалення. Арахідонова кислота (вільна від фосфоліпідів) та наступне покоління біоактивних ейкозаноїдів мають важливе значення в регуляції збереження тканин та патофізіологічної відповіді на ураження органів та ішемію [84]. Даний каскад біологічних процесів модифікується дією лідокаїну на ферменти фосфоліпазу- $A_2$ , циклооксигеназу та ліпоксигеназу.

У різних дослідженнях було встановлено, що лідокаїн двояко взаємодіє з фосфоліпазою- $A_2$ , викликаючи пригнічення активності останньої при застосуванні у великих концентраціях, та стимулюючи активність при менших концентраціях [85, 86]. У ранніх дослідженнях *in vivo* було показано, що лідокаїн пригнічує спонтанний біосинтез простагландинів [87, 88]. Введення лідокаїну у відповідь на експериментальне пошкодження значно гальмувало вивільнення простагландинів та їх біосинтез слизовою оболонкою шлунку людини [89].

Ранні дослідження демонструють, що лідокаїн у малих концентраціях може потужно інгібувати вивільнення гістаміну з активованих тучних клітин [90, 91]. Лідокаїн також має важливий вплив на виробництво вільних радикалів кисню. Пригнічення утворення вільних радикалів кисню, таких як аніони супероксиду, яскраво продемонстровано в клінічних дослідженнях [92, 93]. Механізм дії цього ефекту обумовлений взаємодією лідокаїну з мембранами білка та фосфоліпідами, взаємодією з мітохондріальними радикалами та запобіганням виробленню вільних радикалів [94].

#### **1.4.2. Анальгетичні ефекти в/в введення лідокаїну та вплив цього на клінічні результати у періопераційний період**

Опубліковано ряд досліджень та метааналізів, які показують, що періопераційна в/в інфузія лідокаїну є ефективним методом знеболення пацієнта, проте це залежить від виду хірургічного втручання [95]. Так, за



даними ряду авторів, періопераційна інфузія лідокаїну у дозах від 1,5 до 3 мг/кг·год (після болюсного введення від 0 до 1,5 мг/кг) достовірно покращувала показник знеболення після відкритого або лапароскопічного абдомінального втручання у пацієнтів [13, 72, 96, 97, 98]. Результати оцінки болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) зменшувалась у спокої та при активності через 24 години після операції [13, 72, 98]. Показники болю зменшувалися у середньому на 1,1 балів (95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,8 до 1,5) при лапароскопічних і на 0,7 (95 % ДІ, 0,5 до 1,0) при відкритих абдомінальних втручаннях, незважаючи на редукцію використання опіоїдів потреба у останніх у відділені інтенсивної терапії знижувалась в середньому на 4,2 мг морфінових еквівалентів (95 % ДІ, 1,9 до 6,4) [68]. Крім того, сукупне споживання опіоїдів у даному дослідженні знижувалося на 3,3 мг морфінових еквівалентів (95 % ДІ, 1,7 до 4,8 мг) для операцій при відкритих та на 7,4 мг морфінових еквівалентів (95 % ДІ, 3,4–11,4 мг) при лапароскопічних абдомінальних процедурах протягом перших 24–72 год після операції.

Повідомляється про зменшення на 35% споживання морфіну протягом 72 год після операції у 40 пацієнтів, які перенесли обширні абдомінальні хірургічні втручання [99]. Така редукція споживання опіоїдів мала істотну клінічну значимість порівняно з іншими анальгетиками, такими як парацетамол (в/в ацетамінофен), який за даними метааналізів знижував показники болю за ВАШ на 1,6 (95% ДІ, 1,0 до 2,2) та зменшував споживання морфіну на 30 % у перші 4 год після операції порівняно з плацебо [100]. При підгруповому аналізі періопераційна інфузія лідокаїну зі швидкістю, що перевищує або дорівнює 2 мг/кг·год, була пов'язана зі зниженими показниками болю за ВАШ та споживанням опіоїдів у перші 24 години; однак, не було жодних доказів такого ефекту при дозах менше за 2 мг/кг·год [97].

Введення лідокаїну внутрішньоопераційно та подальша його інфузія до 8 год після операції були пов'язані зі зменшеним кумулятивним

споживанням морфіну, проте не було даних про вплив періопераційного лідокаїну при інфузії понад 24 год після операції [97]. За даними Dai Y. та співавт., 2020 р., споживання анальгетиків зменшилось до 35 % при застосуванні лідокаїну впродовж першої післяопераційної години та до 83 % при продовженні інфузії протягом 24 годин [72].

Встановлено, що у пацієнтів, які перенесли колоректальну операцію, періопераційна інфузія лідокаїну настільки ж ефективна, як і епідуральне введення місцевих анестетиків щодо показників болю, споживання опіоїдів та інших результатів [95, 101]. У даних дослідженнях було встановлено, що інфузія лідокаїну займає важливе місце поряд з торакальною епідуральною та опіоїдною анестезією при операціях на товстій кишці [102].

Періопераційна інфузія лідокаїну може бути корисною також для пацієнтів з ожирінням, оскільки вони можуть бути високочутливими до респіраторно-депресивних ефектів опіоїдів. У пацієнтів, які перенесли бариатричну операцію, інфузія лідокаїну призвела до зменшення споживання опіоїдів за перші 24 години на 10 мг морфінових еквівалентів порівняно з плацебо, що корелювало з покращенням показників відновлення [103].

Окрім покращення анестезії, періопераційна інфузія лідокаїну скорочує тривалість післяопераційного ілеусу в середньому на 8 год та зменшує частоту ПОНБ на 10–20 %. Ймовірно, ці переваги частково зумовлені зменшенням ефектів опіоїдів [72, 96]. Однак існують дослідження, які повідомляють про зниження споживання опіоїдів без впливу на частоту ПОНБ, що може свідчити про відсутність прямого причинно-наслідкової зв'язку між ними [104]. Періопераційна інфузія лідокаїну скорочує тривалість перебування у лікарні в середньому від 8 год до 24 год [13, 96, 98].

Токсичні ефекти від періопераційної інфузії лідокаїну (наприклад, неврологічні зміни – головокружіння, запаморочення, порушення зору та функції серця) надзвичайно рідкісні [72, 96]. Існують рідкісні повідомлення

про те, що пацієнти, яким періопераційно вводять лідокаїн, виявляються більш сонливими під час виходу з наркозу. Так, в публікації повідомлялося про сонливість у 2 з 18 пацієнтів, які отримували періопераційну інфузію лідокаїну при абдомінальній хірургії [105].

З огляду на наявні докази, використання періопераційної інфузії лідокаїну може мати користь для пацієнтів, котрим проводять відкриті та лапароскопічні абдомінальні втручання, а саме колектомію, холецистектомію та апендектомію: значне зменшення споживання опіоїдів, тривалості ілеусу та частоти ПОНБ, у той же час повідомлень про ефективність періопераційної інфузії лідокаїну при хірургічних втручаннях на печінці вкрай мало, це поодинокі дослідження без порівняльного аналізу з іншими методами анестезії. Отже за рахунок комбінованого наркозу разом із в/в введенням лідокаїну тривалість перебування в лікарні саме після колоректальної хірургії достовірно має позитивний ефект для пришвидшення одужання. Підсумовуючи, періопераційна інфузія лідокаїну може бути ефективною альтернативою для пацієнтів, яким нейраксіальна анестезія протипоказана, що зафіксовано лише для певного кола оперативних втручань [101, 106].

У той же час, незважаючи на те, що інфузія лідокаїну є ефективним способом управління болем при масивних операціях на черевній порожнині, лише незначна кількість робіт порівнювала його ефекти з епідуральною анестезією [13]. Так, у невеликому рандомізованому дослідженні серед пацієнтів, які перенесли операцію на кишечнику, автори не виявили статистично значущих відмінностей між групами за часом відновлення функції кишечника або тривалості перебування у лікарні. Середня різниця в оцінці болю не була статистично достовірною. Крім того, не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках болю за якийсь конкретний післяопераційний день (ПОД) або в споживанні знеболюючих засобів [101]. У кількох дослідженнях було також повідомлено про анестезуючий ефект лідокаїну, хоча механізми цього впливу не встановлено

[107]. Так, в одних дослідженнях повідомлялося, що при використанні в/в лідокаїну потреба у летких або внутрішньовенних анестетиках зменшувалася на 5–35 % при лапараскопічних та торакальних хірургічних втручаннях [108, 109].

### **1.5. Резюме**

На основі проаналізованої літератури варто зазначити, що пацієнти з захворюваннями печінки, які потребують хірургічного втручання, мають вищий ризик виникнення хірургічних та анестезіологічних ускладнень, причому величина ризику залежить від типу захворювання печінки, її ступеня тяжкості, об'єму хірургічної резекції печінки та анестезії.

Проведення комбінованого наркозу в поєднанні з епідуральною анестезією забезпечує якісне знеболення та сприяє ранній мобілізації після операції за рахунок зниження частоти серцево-судинних та респіраторних ускладнень, в той же час, несе певні ризики. Підвищене співвідношення ПЧ до INR може призвести до затримки видалення катетерів, іноді на кілька днів. Крім того, для корекції даного порушення та подальшого безпечного видалення катетера може бути прийнято рішення про трансфузію свіжозамороженої плазми, з можливістю несприятливих реакцій на переливання. Підвищене співвідношення ПЧ до INR також може відтермінувати проведення тромбоеMBOLІчної профілактики.

Періопераційна інфузія лідокаїну зважаючи на зниження потреби у періопераційних опіоїдах та на ряд інших позитивних ефектів, таких як антиноцицептивний та протизапальний вплив, може виступати як альтернатива епідуральній анестезії, особливо при обширних резекціях печінки. Зважаючи на обмаль даних літератури щодо цього питання, необхідне проведення додаткових досліджень, котрі б всебічно вивчили ефективність та безпечність інфузії лідокаїну при таких втручаннях.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

#### 2.1. Характеристика досліджених хворих, анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії

В роботі переслідувалась мета підвищити ефективність інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки шляхом внутрішньовенного ведення лідокаїну. Для досягнення поставленої мети у періопераційний період досліджено 108 хворих, яким виконувалась обширна резекція печінки з 2020 по 2021 роки у відділенні хірургії та трансплантації печінки у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова.

Усім хворим під час оперативного втручання забезпечували багатокomпонентний наркоз із міорелаксацією, інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Для знеболення використовували наркотичний анальгетик фентаніл, м'язової релаксації – рокуроній, анестезії – інгаляційний анестетик севофлуран в мінімальній альвеолярній концентрації.

Періопераційну інтенсивну терапію забезпечували за загальноприйнятими вимогами, спрямованими на корекцію об'єму циркулюючої крові (ОЦК), водно-електролітного й кислотно-основного обміну, відхилень гемостазу та інших параметрів гомеостазу, антибіотикопрофілактику та антибіотикотерапію.

З метою планового знеболення після операції використовували парацетамол 3 г/добу та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу.

Залежно від методу потенціювання багатокomпонентного інтра- і післяопераційного знеболення всі пацієнти були розділені на такі підгрупи (табл. 2.1.1.):

Таблиця 2.1.1

**Розподіл пацієнтів за методом інтра- та післяопераційного знеболювання**

Метод знеболювання	I група, n = 22	II група, n = 73	III група, n = 13
Вид анестезії	Ендотрахеальний наркоз + фентаніл 0,005% в дозі 2–3 мкг/кг·год + рокуроній 0,2 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–1,0) + в/в лідокаїн 1,5 % 1,5 мг/кг навантажувальна доза, 1 мг/кг підтримуюча доза, 0,7–1 мг/кг – постійна інфузія протягом 3 днів після операції.	Ендотрахеальний наркоз + фентаніл 0,005% в дозі 1–2 мкг/кг·год в/в + рокуроній 0,15 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–0,9) + ЕДА лідокаїн 1,5 % 70–80 мг/год, та в післяопераційному періоду лідокаїн 1,5 % в дозі 70–80 мг/год протягом 3 діб.	Ендотрахеальний наркоз + фентаніл 0,005% в дозі 4–5 мкг/кг·год + рокуроній 0,2–0,3 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,8–1,0).
Планове знеболювання	Парацетамол 3 г/добу +	Парацетамол 3 г/добу +	Парацетамол 3 г/добу +

в після-операційному періоді	декскетопрофену триметамолу по 50 мг тричі на добу  + в/в лідокаїн 1,5 % 0,7–1,0 мг/кг – постійна інфузія протягом 3 днів після операції.	декскетопрофену триметамолу по 50 мг тричі на добу  + ЕДА лідокаїн 1,5% у дозі 70–80 мг/год протягом 3 діб.	декскетопрофену триметамолу по 50 мг тричі на добу
------------------------------	--	---	---

I група (22 пацієнти) – досліджувана група (група в/в введення лідокаїну), які у якості ад'юванту отримували внутрішньовенне введення лідокаїну як доповнення багатокomпонентної анестезії (інтубація трахеї фентаніл 0,005% в дозі 2–3 мкг/кг·год + рокуроній 0,2 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–1,0)), а саме інтраопераційно в/в лідокаїн 1,5 % 1,5 мг/кг як навантажувальна доза та 1,0 мг/кг·год – підтримуюча, в післяопераційному ранньому періоді впродовж 3 діб пацієнти отримували 0,7–1 мг/кг·год лідокаїну постійної інфузії. Протягом зазначеного часу всі пацієнти перебували в умовах ВРІТ під контролем як для пацієнтів із високим рівнем догляду. Інше планове знеболення в п/о періоді не відрізнялось від контрольної та порівняної групи (парацетамол 3 г/доба та декскетопрофену триметамолу по 50 мг тричі на добу, за вимогою та при наявності показів наркотичне знеболення).

II група (73 пацієнти) – група порівняння (група ЕДА), пацієнти цієї групи отримували класичну багатокomпонентну анестезію з доповненням епідуральною анестезією через катетер, введений в торакальному відділі хребта на рівні Th8–Th9. Введення місцевого анестетика в епідуральний простір незмінно починали з ін'єкції тест-дозы – 5 мл 2 %-го розчину лідокаїну. При відсутності ознак проникнення в субарахноїдальний простір забезпечували інтраопераційно епідуральне введення лідокаїну 1,5 % 70–80

мг/год, та в післяопераційному періоду епідуральне введення лідокаїну 1,5 % в дозі 70–80 мг/год протягом 3 діб. Інше планове знеболення в п/о періоді не відрізнялось від пацієнтів I та III груп – парацетамол 3 г/добу та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу.

III група (13 пацієнтів) – контрольна група (група класичної багатокомпонентної анестезії), у яких застосована класична багатокомпонентна анестезія, знеболювання тільки наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді так, як це зазначено вище: парацетамол 3 г/добу та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу, за вимогою та при наявності показів наркотичне знеболення.

Вибір методу анестезіологічного ведення залежав від наступних факторів:

- Інформованої письмової згоди пацієнта на проведення ЕДА,
- Інформованої письмової згоди пацієнта на в/в введення лідокаїну,
- Наявності/відсутності патології хребта,
- Наявність/відсутність відхилень у системі згортання крові, які є протипоказом для ЕДА.

Характеристика досліджених хворих, розподілених у вище охарактеризовані групи, наведена у табл. 2.1.1. Принципової різниці за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), фізикальним станом до операції за класифікацією Американської асоціації анестезіологів (ASA), причинами оперативного втручання, тривалістю операції, відхиленням клінічного статусу за класифікацією Чайлд-Пью (табл. 2.1.2), а також певними відхиленнями показників гомеостазу (табл. 2.1.3.), супутньою патологією (табл. 2.1.4.), виявлено не було. Варто відмітити, що 74 пацієнти зі 103 були працездатного віку (71,8 %), це свідчить про значну медичну і соціально-економічну значущість проблеми.



Таблиця 2.1.2

**Характеристика груп пацієнтів**

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 22	II група, n = 73	III група, n = 13
Вік пацієнтів, роки	54,3 ± 13,8	48,8 ± 14,6	53,0 ± 11,0
Стать, n (%)	8 чоловіків (36 %) 14 жінок (64 %)	28 чоловіків (38 %) 45 жінок (62 %)	6 чоловіків (46 %) 7 жінок (54 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 ± 5,0	25,6 ± 4,6	24,9 ± 4,6
ASA, n (%)	II – 18 (82 %) III – 4 (18 %)	II – 60 (82 %) III – 13 (18 %)	II – 12 (92 %) III – 1 (8 %)
Причини оперативного втручання, n (%)	Доброякісне захворювання – 11 (50 %);  Злоякісне захворювання – 11 (50 %)	Доброякісне захворювання – 38 (52 %);  Злоякісне захворювання – 35 (48 %)	Доброякісне захворювання – 8 (61 %);  Злоякісне захворювання – 5 (39 %)
Тривалість операцій, хв	382,2 ± 122,2	469,5 ± 196,6	374,2 ± 157,5
Обсяг оперативного втручання	Обширна резекція печінки		
Клас за шкалою Чайлд-П'ю			
Клас А	17	54	10
Клас В	5	19	3

$P_{I-II} > 0,05$ ,  $P_{I-III} > 0,05$ ,  $P_{II-III} > 0,05$ .

Таблиця 2.1.3

**Доопераційні лабораторні показники**

Лабораторний показник	I група, n = 22	II група, n = 73	III група, n = 13
Гемоглобін (г/л)	132,3 ± 15,8	129,1 ± 18,8	133,0 ± 16,7
Гематокрит (%)	40,3 ± 5,2	38,5 ± 6,5	39,9 ± 6,5
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /л)	266,1 ± 75,2	284,2 ± 109,7	267,8 ± 86,1
Лейкоцити (10 <sup>9</sup> /л)	6,6 ± 2,4	7,4 ± 3,4	7,0 ± 3,2
Білок загальний (мкмоль/л)	70,4 ± 6,5	66,8 ± 13,6	71,1 ± 5,5
Білірубін прямий (мкмоль/л)	6 ± 3,3	7,7 ± 10,4	5,8 ± 3,5
Альбумін (г/л)	37,6 ± 4,0	38,1 ± 4,8	36,6 ± 4,0
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 ± 0,8	5,5 ± 0,9	5,6 ± 1,2
Креатинін (мкмоль/л)	76,1 ± 14,9	77,6 ± 173	73,9 ± 13,5
Сечовина (ммоль/л)	4,7 ± 1,5	5,3 ± 2,5	4,6 ± 1,0
Калій (ммоль/л)	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4
Натрій (ммоль/л)	140,2 ± 2,7	141,4 ± 4,2	140,3 ± 3,4
АЛТ (Од/л)	43,5 ± 29,3	58,5 ± 68,5	36,8 ± 27,9
АСТ (Од/л)	37,7 ± 32,3	41,6 ± 38,4	35,7 ± 25,4
ЛФ (Од/л)	373,8 ± 184,9	335,6 ± 190,6	345,2 ± 94,4
Протромбіновий час (сек)	12,4 ± 1,4	12,4 ± 1,6	12,1 ± 1,5

Протромбіновий індекс (%)	90,4 ± 6,4	88,1 ± 10,5	88,7 ± 9,4
INR	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1
Фібриноген (г/л)	4,1 ± 1,3	4,4 ± 1,3	4,1 ± 1,1

$P_{I-II} > 0,05$ ,  $P_{I-III} > 0,05$ ,  $P_{II-III} > 0,05$ .

Таблиця 2.1.4

**Розподіл хворих за частотою супутньої патології (абс., %)**

Супутня патологія	I група, n = 22	II група, n = 73	III група, n = 13
Ішемічна хвороба серця	5 (22,7 %)	15 (20,5 %)	3 (23,1 %)
Гіпертонічна хвороба	3 (13,6 %)	11 (15,1 %)	2 (15,4 %)
Хронічні обструктивні захворювання легень	1 (4,5 %)	2 (2,7 %)	1 (7,7 %)
Патологія жовчовивідних шляхів	1 (4,5 %)	2 (2,7 %)	0 (0 %)
Цукровий діабет	1 (4,5 %)	3 (4,1 %)	1 (7,7 %)
Патологія шлунку і дванадцятипалої кишки	9 (40,9 %)	32 (43,8 %)	7 (53,8 %)
Інші	2 (9,1 %)	7 (9,6 %)	1 (7,7 %)

$P_{I-II} > 0,05$ ,  $P_{I-III} > 0,05$ ,  $P_{II-III} > 0,05$ .

Примітка. Інші супутні патології: ревматоїдний артрит (n=1), рак лівої нирки (в анамнезі) (n=1), рак шийки матки (в анамнезі) (n=1), вірусний гепатит "С" (n=1), лейоміома матки (n=1), вузловий зоб (n=1), системний червоний вівчак в стадії медикаментозної компенсації (n=1), вертеброгенна торакалгія (n=1), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (n=1), глаукома (n=1).

## **2.2. Характеристика методів дослідження**

З метою вирішення поставлених у роботі задач використовувалися клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

У зв'язку з тим, що печінка є основним органом метаболізму лідокаїну, який вводився в/в або епідурально (див. вище), визначалася концентрація зазначеного препарату у крові. Для цього разом з Науковим центром превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України була розроблена оригінальна методика, яка полягала у виявленні та кількісному визначенні лідокаїну в плазмі людини з використанням очищення коагуляцією та ультрацентрифугуванням при температурі 4,0°C, та з подальшим кількісним визначенням методом ВЕРХ Orbitrap HRMS.

Для максимального видалення протеїнів та білків із плазми крові, як основного компонента матриці, підготовка проби була оптимізована:

1. До 100 мкл плазми додавалося 400 мкл води та 500 мкл метанолу, за таких умов відбувається коагулювання білків;
2. Центрифугувалося протягом 20 хв при температурі -4 °C з прискоренням 25000п.
3. Відбиралися 500 мкл надосадової рідини та переносилися в хроматографічну віалу.
4. Далі проводився аналіз методом ВЕРХ Orbitrap HRMS.

Параметри градієнта ВЕРХ були оптимізовані для аналізу лідокаїну. Загальний час аналізу становить 12 хв. Ідентифікація лідокаїну відбувалася за часом утримування, масою високої роздільної здатності та ізотопного паттерну. Метод показав динамічний лінійний діапазон від 0,1 до 1000 нг/мл з лінійністю, вираженою коефіцієнтом регресії ( $R^2$ ) 0,9947. Встановлено, що межа кількісного визначення (LOQ) становить 1 нг/мл, а межа виявлення (LOD) – 0,3 нг/мл. Точність відновлення та відтворюваність були задовільними. Розроблений метод був застосований до 27 пацієнтів – 54 реальних зразків плазми.

Через необхідність насичення фармакологічних компартментів лідокаїном, інтраопераційну крововтрату, що притаманна пацієнтам, яким виконується обширна резекція печінки, та відновленні її інфузійними середовищами, вміст лідокаїну в крові визначали через 2 години по закінченню оперативного втручання, коли пацієнти компенсовані за показниками гомеостазу, та ще через 12 годин (сумарно через 14 годин після операції).

Протизапальний ефект лідокаїну визначався за даними IL-1, IL-4, IL-10, TNF (аналізатор імуноферментний Sunrise, «Tescan», Австралія, 2004 р.). Зазначені показники реєструвалися у крові до оперативного втручання та через 24 години після оперативного втручання.

Усі пацієнти перебували під постійним моніторингом інвазивного артеріального тиску (ІАТ), неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) інтраопераційно та у відділенні інтенсивної терапії за допомогою моніторів пацієнта (апаратами Gamma та Gamma XL, «Draeger Medical», Німечина, 2008 р.). Крім зазначеного, для оцінки стану хворих, зокрема больового синдрому використовувалися візуально-аналогову шкалу [110].

Окрім вище перерахованого, пацієнтам виконували ЕКГ обстеження в стандартних відведеннях (апаратом Biomedica BE 300, «Biomedica», США,

2018 р.), ЕхоКГ, комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнин та малого тазу (КТ ОГП, ОЧП, МТ – на комп'ютерному томографі (апаратом Aquilion One «Toshiba Medical System», Японія, 2012 р.), ультрасонографію органів черевної порожнини (апаратом MyLab 40 GP, «Esaote S.p.A.», Італія, 2018 р.), фіброгастродуоденофіброскопію (ФГДС – відеосистема Pentax EPK-p, ендоскопом Pentax EG-2990k, «Pentax», Японія, 2013 р.) та фіброколоноскопію (ФКС - відеосистема: Olympus EVIS EXERA III cf-N190L, ендоскоп: Olympus CIF-190HQ, «Olympus», 2015 р.), магнітно-резонансну томографію (МРТ – апаратом Avanto, «Siemens» 1,5 Т, Німеччина, 2012 р.) органів черевної порожнини з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Показаннями до застосування додаткових інструментальних методів були дані клінічної симптоматики та показники скринінгових методів обстеження в залежності від даних окремого клінічного випадку.

Лабораторні дослідження включали: загальні аналізи крові та сечі, коагулограму (протромбіновий час, протромбіновий індекс та величина індексу INR), біохімічне дослідження крові.

Серед біохімічних показників визначали: альбумін, вміст загального та прямого білірубінів, активність аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), глюкози, сечовини, креатиніну, електролітів (калію, натрію).

Спектр обстеження хворих представлений в таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

**Спектр обстеження хворих**

Обстеження	I група, n = 22	II група, n = 73	III група, n = 13
Дані анамнезу та фізикальний статус	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
Загальний аналіз крові	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
Загальний аналіз сечі	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
Біохімічний аналіз крові	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
Коагулограма	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
УЗД ОЧП	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
ФГДС	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
ФКС	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
КТ ОГП, ОЧП, МТ	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)
МРТ ОЧП	22 (100 %)	73 (100 %)	13 (100 %)

**2.3. Методи статистичної обробки даних**

Отримані дані під час дисертаційного дослідження було зведено в загальну базу даних та проведено їх статистичну обробку.

Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету прикладних програм Microsoft Office. Формували базу даних в електронних таблицях додатку Microsoft Excel. Статистичний аналіз варіаційних рядів виконували відповідно до алгоритмів, наведених [111]. Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квартилі [Q1–Q3]. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості  $P < 0,05$ .

При альтернативному аналізі користувалися алгоритмами, наведеними [111]. Встановлювали похибку проценту варіант, а також перераховували 0 і 100 % вибірових сукупностей варіант на величини, характерні генеральній сукупності, які й наводяться у таблицях.

При варіаційному і альтернативному аналізі відмінності вважали достовірними при вірогідності альтернативної гіпотези не менше як 95 % ( $P \leq 0,05$ ).



### РОЗДІЛ 3

#### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Динаміка концентрації лідокаїну в плазмі при внутрішньовенному та епідуральному шляхах введення

Печінка – головний орган метаболічної трансформації лідокаїну. Він спочатку дезалкілується, а потім гідролізується. Як незмінений препарат, так і його метаболіти, виводяться переважно нирками. Період напіввиведення лідокаїну становить 1,6 години.

З метою визначення ефективності та безпеки його інтраопераційного та післяопераційного введення в/в та епідурально визначалася концентрація препарату в крові за оригінальною розробленою методикою. Вміст лідокаїну реєстрували через 2 і 14 годин після оперативного втручання (табл. 3.1.1).

Табл. 3.1.1

#### Концентрація лідокаїну в плазмі через 2 години після операції

I група, n = 7	II група, n = 20	I група, n = 7	II група, n = 20
Концентрація лідокаїну в плазмі через 2 години після операції (мкг/мл)	Концентрація лідокаїну в плазмі через 14 після (мкг/мл)		
1,45	2	2,15	2,32
1,69	1,48	6,73	2,13
4,04	2,78	5,27	3,64
1,01	1,51	0,02	2,06
1,1	4,98	0,084	4,04
0,85	1,69	1,19	2,19
2,76	3	2,9	4,04
	2,03		2,75

	1,65		3,62
	2,31		3,15
	2,17		2,41
	1,44		1,42
	2,51		2,36
	4,43		6,29
	2,77		2,96
	2,45		3,31
	1,14		2,01
	0,82		0,044
	4,06		3,49
	2,17		2,67

У пацієнтів I групи через 2 години після оперативного втручання концентрація лідокаїну в середньому становила  $1,84 \pm 1,16$  мкг/мл, мінімальна – 0,85 мкг/мл, максимальна – 4,04 мкг/мл; у 25 % хворих вміст препарату був  $\leq 1,05$  мкг/мл, у 75 %  $\geq 2,49$  мкг/мл (рис. 3.1.1). Відповідне середнє значення у II групі становило  $2,37$  мкг/мл  $\pm 1,08$  мкг/мл, мінімальна концентрація – 0,82 мкг/мл, максимальна – 4,98 мкг/мл; в 25 % випадків становила  $\leq 1,61$  мкг/мл, у 75 %  $\geq 2,78$  мкг/мл (див. рис. 3.1.1).

Зважаючи на те, що коефіцієнт асиметрії концентрації досліджуваного препарату не був у межах від -1 до 1, варіаційні ряди не відповідали закону нормального розподілу, для встановлення достовірності відмінностей вмісту лідокаїну між I і II виділеними групами застосовували непараметричний U-критерій Уїлкоксона. Встановлене значення  $P = 0,23$  свідчить про відсутність достовірної різниці. Проте мала місце тенденція до перевищення середньої концентрації препарату в 1,3 рази у пацієнтів II групи на фоні його епідурального введення.

У пацієнтів I групи через 14 годин після оперативного втручання концентрація лідокаїну в середньому становила  $2,62 \pm 2,56$  мкг/мл, мінімальна – 0,02 мкг/мл, максимальна – 6,73 мкг/мл; у 25 % хворих вміст препарату був  $\leq 0,044$  мкг/мл, у 75 %  $\geq 4,68$  мкг/мл (див. рис. 3.1.1). Відповідне середнє значення у II групі становило 2,85 мкг/мл  $\pm 1,25$  мкг/мл, мінімальна концентрація – 0,04 мкг/мл, максимальна – 6,29 мкг/мл; в 25 % випадків становила  $\leq 2,17$  мкг/мл, у 75 %  $\geq 3,56$  мкг/мл (див. рис. 3.1). Встановлене значення  $P = 0,8$  свідчить про відсутність достовірної різниці.

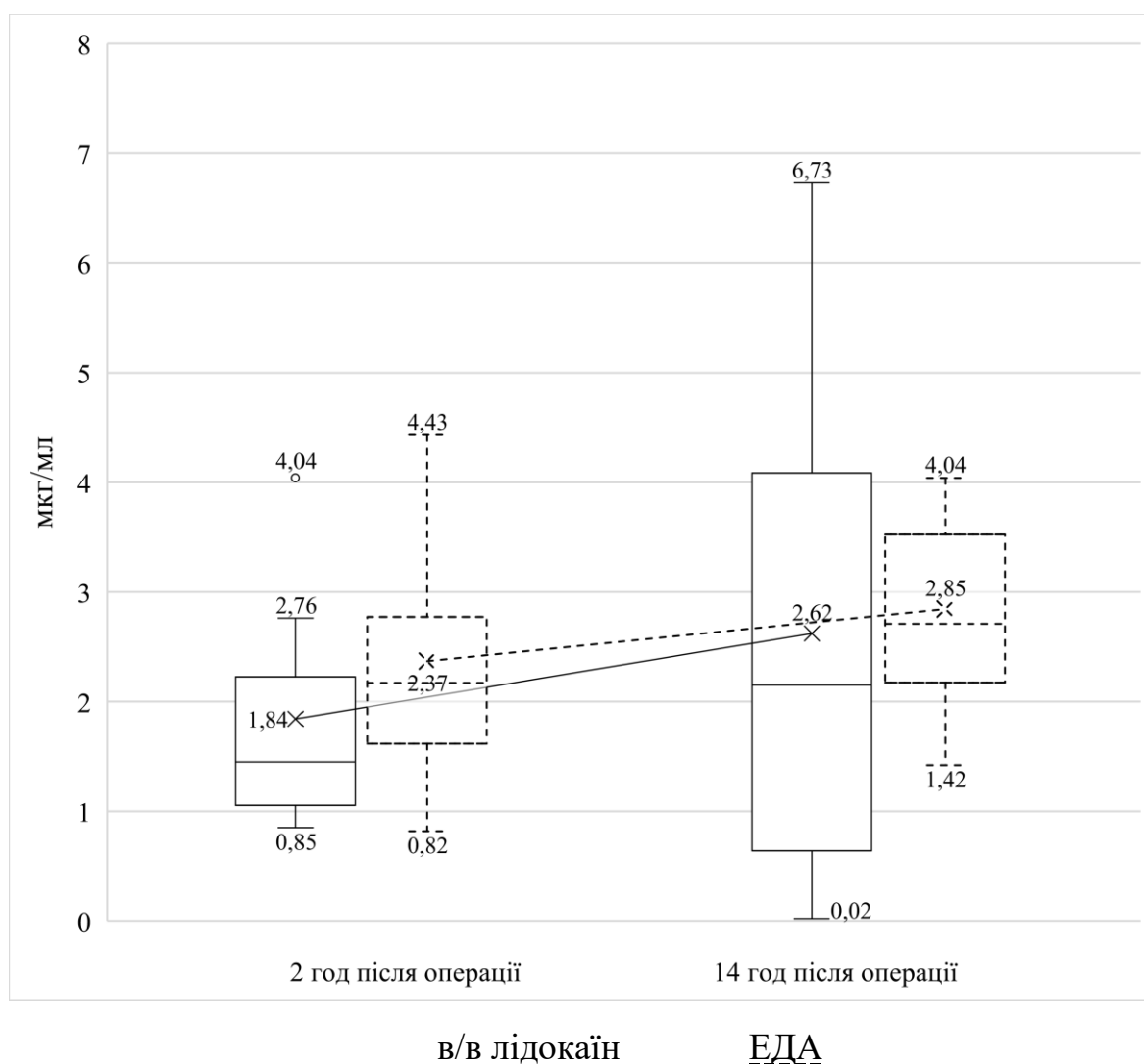


Рис. 3.1.1

**Концентрація лідокаїну в плазмі (мкг/мл)**

У доступній літературі відсутні дані щодо концентрації лідокаїну в крові при його в/в та епідуральному введенні інтра- і післяопераційно при обширних резекціях печінки. Відповідно до проведених досліджень із застосуванням визначення концентрації лідокаїну у крові оригінальним способом зафіксовано, що вміст лікарської сполуки при використаному методі в/в введення препарату у більшості випадків не перевищує загальноприйнятую токсичну концентрацію, а навіть при перебільшенні її не супроводжується клінічними токсичними проявами. Більш того, концентрація препарату у крові при використанні «золотого стандарту» додаткового знеболення при обширних резекціях печінки виявилася у 1,3 рази вище. На наш погляд, це пов'язано із створенням депо лідокаїну у епідуральному просторі із наступним більш повільним надходженням у кровотік. Підсумовуючи, незважаючи на те, що лідокаїн при епідуральному введенні вводиться в епідуральний простір, концентрація виявилася такою ж, як і при в/в введенні, водночас при епідуральному введенні досягаються наслідки як позитивні, так і негативні, зокрема пов'язані наприклад з симпатичною денервацією (розділ 3.4).

### **3.2 Безпека використання лідокаїну у хворих, яким виконується обширна резекція печінки**

При виконанні роботи використано кілька способів оцінки безпеки використання лідокаїну у хворих, яким виконується обширна резекція печінки, яка є основним органом біотрансформації препарату у організмі людини.

По-перше, аналіз концентрації зазначеної сполуки у крові (див. розділ 3.1.) і порівняння з загальноприйнятим токсичним вмістом. По-друге, виявлення ознак інтоксикації, небажаних явищ у межах дослідження та аналіз конкретних випадків. По-третє, відстеження негативних наслідків симпатичного блоку (розділ 3.4).

Загальноприйнятою токсичною концентрацією лідокаїну в крові є 5,0 мкг/мл [98]. В обох досліджених групах введення препарату були випадки, коли вміст лідокаїну перевищував такий показник в I групі – у 2 пацієнтів (5,27 мкг/мл і 6,73 мкг/мл), у II групі – у 1 хворого (6,29 мкг/мл) (табл. 3.2.1). Детальний аналіз виявив, що в усіх випадках перевищення  $> 5$  мкг/мл спостерігалось через 14 годин після оперативного втручання, і не було жодного випадку перевищення через 2 години після закінчення оперативного втручання. При цьому серед ознак інтоксикації були наявні лише головний біль, нудота та шум у вухах. М'язового тремору, конвульсій, втрати орієнтації, коми, зупинки серцевої діяльності зафіксовано не було.

Табл. 3.2.1

**Випадки перевищування загальноприйнятого токсичного рівня  
( > 5,0 мкг/мл)**

Група	Концентрація лідокаїну в плазмі через 2 години після операції (мкг/мл)	Концентрація лідокаїну в плазмі через 14 годин після операції (мкг/мл)
I група (в/в лідокаїн)	1,69	<u>6,73</u>
I група (в/в лідокаїн)	4,04	<u>5,27</u>
II група (ЕДА)	4,43	<u>6,29</u>

Відомі дані щодо концентрації лідокаїну у крові при його в/в та епідуральному введенні у різних категорій хірургічних хворих: в колоректальній хірургії, при холецистектомії, апендектомії та гінекологічних операціях. При цьому визначено, що вміст препарату у крові коливається в межах 0,6–12,3 мкг/мл [112]. Проте в наявній літературі дані щодо вмісту лікарської речовини, що розглядається, та ймовірність токсичних проявів у пацієнтів, яким виконується обширна резекція печінки, відсутні. Відповідно до проведених досліджень, при застосованих методах введення лідокаїну в поодиноких випадках (у 3 з 27 пацієнтів – 11%) через 14 годин після оперативного втручання зафіксовано перевищення загальноприйнятого токсичного рівня. Але це не супроводжувалося появою класичних ознак токсичних проявів. В низці публікацій при використанні в/в лідокаїну в колоректальній хірургії також акцентується, що при концентрації останнього > 5 мкг/мл важких побічних наслідків не було [113].

Таким чином, введення лідокаїну в/в і епідурально зазначеними методиками не призводив до виникнення симптомів інтоксикації місцевим анестетиком. У той же час, така можливість через ймовірність перевищення токсичного вмісту в крові диктує необхідність використання лідокаїну в/в та

епідурально при обширних резекціях печінки тільки при можливості постійного моніторингу стану хворого, що наразі найбільш можливо у ВРІТ.

### 3.3 Аналгетичний ефект досліджуваних методів знеболення

Ефективність аналгетичного ефекту досліджуваних методів знеболення аналізували за динамікою больового синдрому у післяопераційний період (яку оцінювали за шкалою ВАШ), а також за часом до першого введення наркотичного анальгетику після закінчення втручання.

Динаміка середнього щодобового показника ВАШ у досліджуваних групах подана у таблиці 3.3.1. У пацієнтів I групи після оперативного втручання через 1 годину після екстубації (післяопераційний день (ПОД) 0) в середньому становив  $5,3 \pm 1,8$  бали, мінімально – 1 бал, максимально – 9 балів; у 25 % оцінка больового синдрому була  $\leq 4$  балів, у 75 %  $\geq 6,5$  балів. Відповідне середнє значення у II групі –  $4,7 \pm 1,9$  бали, мінімально – 1 бал, максимальна – 8 балів; в 25 % випадків становила  $\leq 4$  балів, у 75 %  $\geq 5$  балів (табл 3.3.1). Встановлене значення  $P = 0,11$  свідчить про відсутність достовірної різниці. Водночас у III групі відповідне середнє значення  $7,8 \pm 1,3$  бали, при цьому при порівнянні як I та I II груп із III має місце достовірна різниця (відповідно  $P = 0,0004$  та  $P = 0,0001$ ).

Табл. 3.3.1

#### Оцінка больового синдрому за ВАШ в ранньому п/о періоді \*

ВАШ	I група (в/в лідоканін)	II група (ЕДА)	III група	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
ПОД 0	$5,3 \pm 1,8$	$4,7 \pm 1,9$	$7,8 \pm 1,3$	0,11	<u>0,0004</u>	<u>0,0001</u>
ПОД 1	$5,0 \pm 1,7$	$4,4 \pm 1,8$	$6,7 \pm 2,3$	0,07	<u>0,04</u>	<u>0,002</u>

ПОД 2	4,0 ± 1,3	3,5 ± 1,7	6 ± 1,8	0,09	<u>0,002</u>	<u>0,0001</u>
ПОД 3	3,2 ± 1,3	2,7 ± 1,7	4,3 ± 1,1	0,06	<u>0,02</u>	<u>0,0005</u>
ПОД 4	2,0 ± 1,3	1,7 ± 1,5	3,3 ± 1,4	0,30	<u>0,02</u>	<u>0,002</u>
ПОД 5	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,9	1,4 ± 1,0	0,7	0,06	0,06

\* ПОД – післяопераційний день

Протягом усього подальшого раннього післяопераційного періоду різниця показників ВАШ в групах I та II була статистично незначущою, проте мала місце тенденція ( $P > 0,05$ ) до більшого ступеню болю у пацієнтів I групи в порівнянні з II групою протягом перших 3 днів після оперативного втручання. Водночас у хворих I і II груп інтенсивність болю була статистично достовірно меншою порівняно з III групою включено до четвертої доби з відсутністю різниці на п'яту: у ПОД 1 у пацієнтів I групи больовий синдром за ВАШ в середньому становив  $5,0 \pm 1,7$  бали, мінімально – 1 бал, максимально – 9 балів, у ПОД 1 у пацієнтів II групи -  $4,4 \pm 1,8$  бали, мінімально – 2 бали, максимально – 9 балів, у ПОД 1 у пацієнтів III групи –  $6,7 \pm 2,3$  бали, мінімально – 3 бали, максимально – 10 балів, при цьому  $P_{I-II} = 0,07$  – різниця не достовірна, водночас,  $P_{I-III} = 0,04$ ,  $P_{II-III} = 0,002$ , що свідчить про достовірну різницю між даними групами в ПОД 1; у ПОД 2 у пацієнтів I групи больовий синдром за ВАШ в середньому становив  $4,0 \pm 1,3$  бали, мінімально – 2 бали, максимально – 6 балів, у ПОД 2 у пацієнтів II групи –  $3,5 \pm 1,7$  бали, мінімально – 1 бал, максимально – 8 балів, у ПОД 2 у пацієнтів III групи -  $6 \pm 1,8$  бали, мінімально – 2 бали, максимально – 9 балів, при цьому  $P_{I-II} = 0,09$  – різниця не достовірна, водночас,  $P_{I-III} = 0,002$ ,  $P_{II-III} = 0,0001$ , що свідчить про достовірну різницю між даними групами в ПОД 2; у ПОД 3 у пацієнтів I групи больовий синдром за ВАШ в середньому становив  $3,2 \pm 1,3$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів, у ПОД 3 у пацієнтів II групи –  $2,7 \pm 1,7$  бали, мінімально – 0 балів, максимально –



8 балів, у ПОД 3 у пацієнтів III групи -  $4,3 \pm 1,1$  бали, мінімально – 2 бали, максимально – 6 балів, при цьому  $P_{I-II} = 0,06$  – різниця не достовірна, водночас,  $P_{I-III} = 0,02$ ,  $P_{II-III} = 0,0005$ , що свідчить про достовірну різницю між даними групами в ПОД 3; у ПОД 4 у пацієнтів I групи больовий синдром за ВАШ в середньому становив  $2,0 \pm 1,3$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів, у ПОД 4 у пацієнтів II групи –  $1,7 \pm 1,5$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів, у ПОД 4 у пацієнтів III групи -  $3,3 \pm 1,4$  бали, мінімально – 1 бал, максимально – 5 балів, при цьому  $P_{I-II} = 0,30$  – різниця не достовірна, водночас,  $P_{I-III} = 0,02$ ,  $P_{II-III} = 0,002$ , що свідчить про достовірну різницю між даними групами в ПОД 4; у ПОД 5 у пацієнтів I групи больовий синдром за ВАШ в середньому становив  $0,7 \pm 0,6$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 2 бали, у ПОД 5 у пацієнтів II групи –  $0,8 \pm 0,9$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 3 балів, у ПОД 5 у пацієнтів III групи -  $1,4 \pm 1,0$  бали, мінімально – 0 балів, максимально – 3 бали, при цьому  $P_{I-II} = 0,7$  – різниця не достовірна, водночас,  $P_{I-III} = 0,06$ ,  $P_{II-III} = 0,002$ , що свідчить також про недостовірну різницю між даними групами в ПОД 5. Наочна динаміка больового синдрому у всіх трьох групах відображена на рис. 3.3.1.

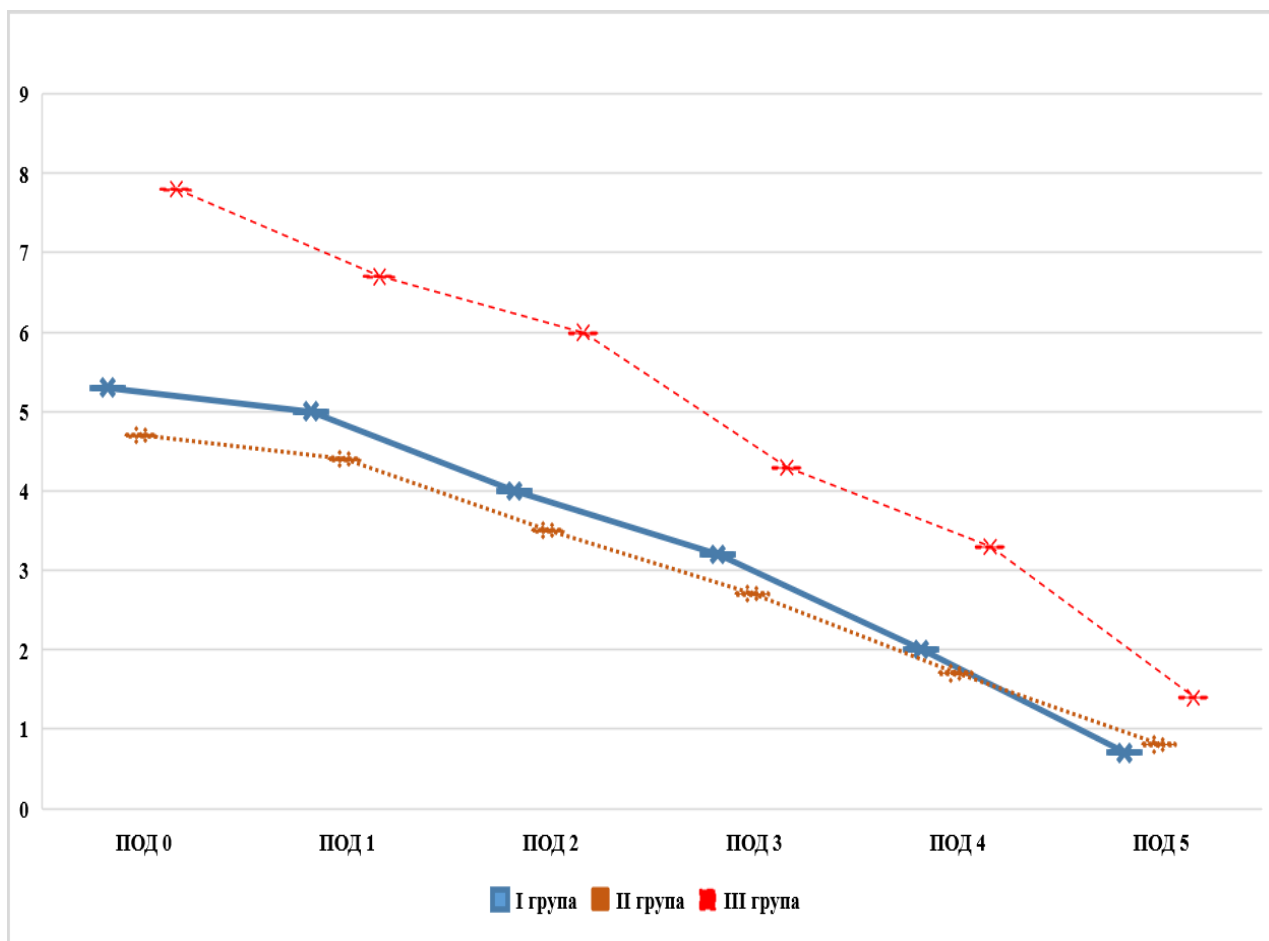


Рис. 3.3.1

### Динаміка зміни больового синдрому за ВАШ (у балах)

Проміжок після закінчення операції до першого введення наркотичного анальгетика був мінімальним в групі III, де він становив  $86,9 \pm 68,2$  хв, максимальним – групі II ( $553,2 \pm 52,8,5$  хв). Він займав середню позицію  $394,3 \pm 666,5$  хв в групі I (табл. 3.3.2). Це свідчило про максимальну знеболюючу активність при застосуванні лідокаїну як ад'юванту не в залежності від способу введення.

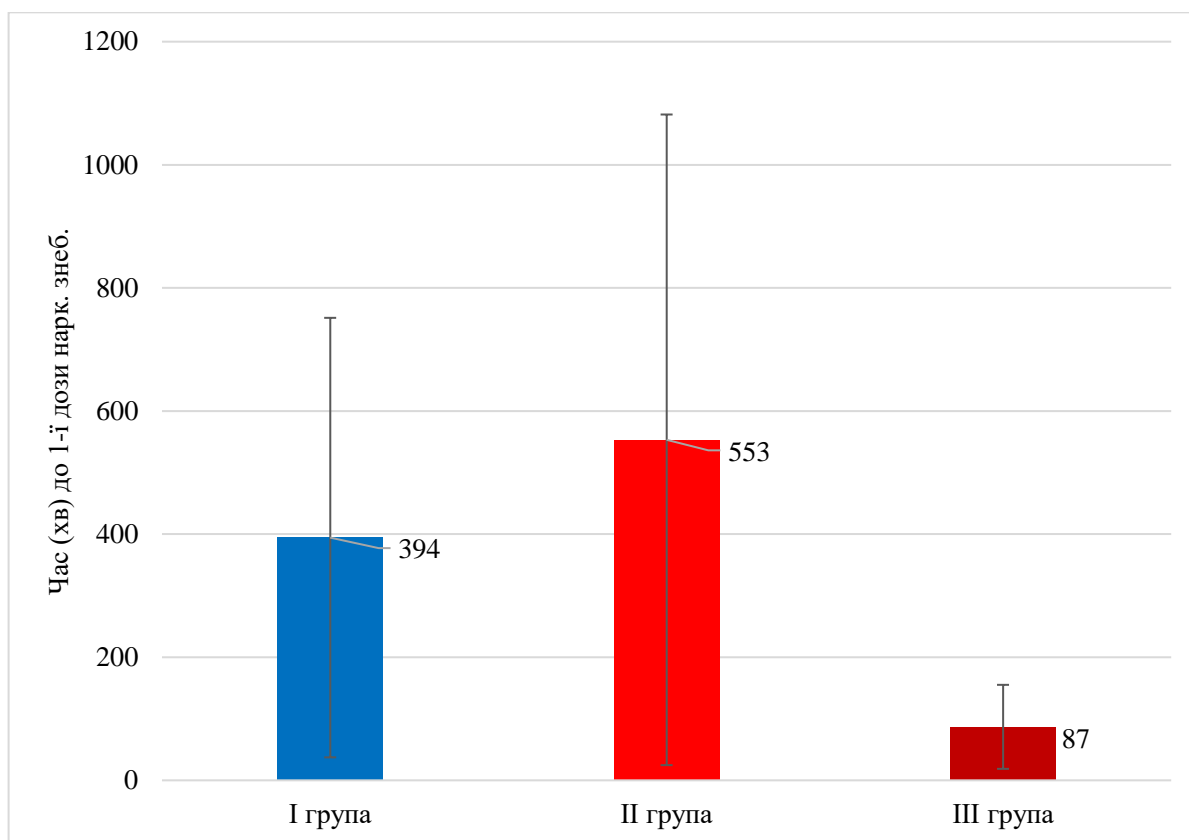


Рис. 3.3.2

### **Час до першої дози введення наркотичного анальгетика після оперативного втручання (хв)**

Таким чином, додаткове використання лідокаїну супроводжується зменшенням інтенсивності больового синдрому після операції порівняно зі стандартним підходом, що зберігається до 4-ї – 5-ї доби після втручання, водночас пацієнти I групи раніше потребують першу додаткову дозу наркотичного анальгетика, ніж пацієнти групи ЕДА. В той же час, введення лідокаїну в/в не поступається за ефективністю ЕДА. Останнє до теперішнього часу оцінюється як «золотий стандарт» знеболення після операцій на печінці [114]. Виконане дослідження створює підґрунтя до зміни класичної парадигми потенціювання знеболення при обширних резекціях органу.

### **3.4 Аналіз інтраопераційної інфузійної терапії та частоти виникнення гіпотензії при застосуванні досліджуваних методів знеболення**

Обширна резекція печінки зазвичай супроводжується великою крововтратою. Проте відповідно до сучасних поглядів при операціях на печінці необхідний рестриктивний підхід до інфузії через небезпеку підвищення тиску в судинах черевної порожнини на фоні портальної гіпертензії та збільшення ймовірності крововтрати [115]. Загальноприйняте визначення «рестриктивного підходу» загалом і тим більше для хворих, яким виконується обширна резекція печінки, відсутнє. В дослідженні й не ставилася задача дослідити ефективність такого підходу. Водночас лідокаїн, особливо при його епідуральному введенні, може викликати гіпотензію, що пов'язано із симпатичною блокадою та, відповідно, призводить до збільшення об'єму інфузійної терапії. Визначення частоти гіпотензії, об'єму інтраопераційної інфузійної терапії було додатковим елементом аналізу безпеки використання лідокаїну.

У проведених дослідженнях під гіпотензію розуміли зменшення АТ сер менше за 65 мм рт.ст. У разі її виникнення з урахуванням сучасних поглядів на водний обмін, необхідність попередження руйнування глікокаліксного шару ендотелію судин інфузійною терапією, особливостей підходу до корекції ОЦК при операціях на печінці [115] вводили симпатоміметик норадреналін, швидкість підбирали індивідуально методом титрування фармакологічного ефекту для збільшення АТ сер до 65 мм рт.ст.

Відповідно до проведених досліджень, у пацієнтів I групи об'єм (погодинна швидкість) інфузії інтраопераційно в середньому становив  $7,4 \pm 1,3$  мл/кг·год, мінімальний – 5,2 мл/кг·год, максимальний – 10,4 мл/кг·год; (рис. 3.4.1). Відповідне середнє значення у II групі становило  $9,4 \pm 2,5$  мл/кг·год, мінімальне – 4,5 мл/кг·год, максимальне – 16,9 мл/кг·год. У

пацієнтів III групи об'єм інфузії інтраопераційно в середньому становив  $8,6 \pm 1,8$  мл/кг·год, мінімальний – 6,3 мл/кг·год, максимальний – 11,2 мл/кг·год. При цьому мала місце статистично достовірною різниця між I і II виділеними групами ( $P_{I-II} = 0,024$ ), достовірної різниці між іншими параметрами, що порівнювалися, не спостерігалось ( $P_{I-III} = 0,2$ ,  $P_{II-III} = 0,6$ ).

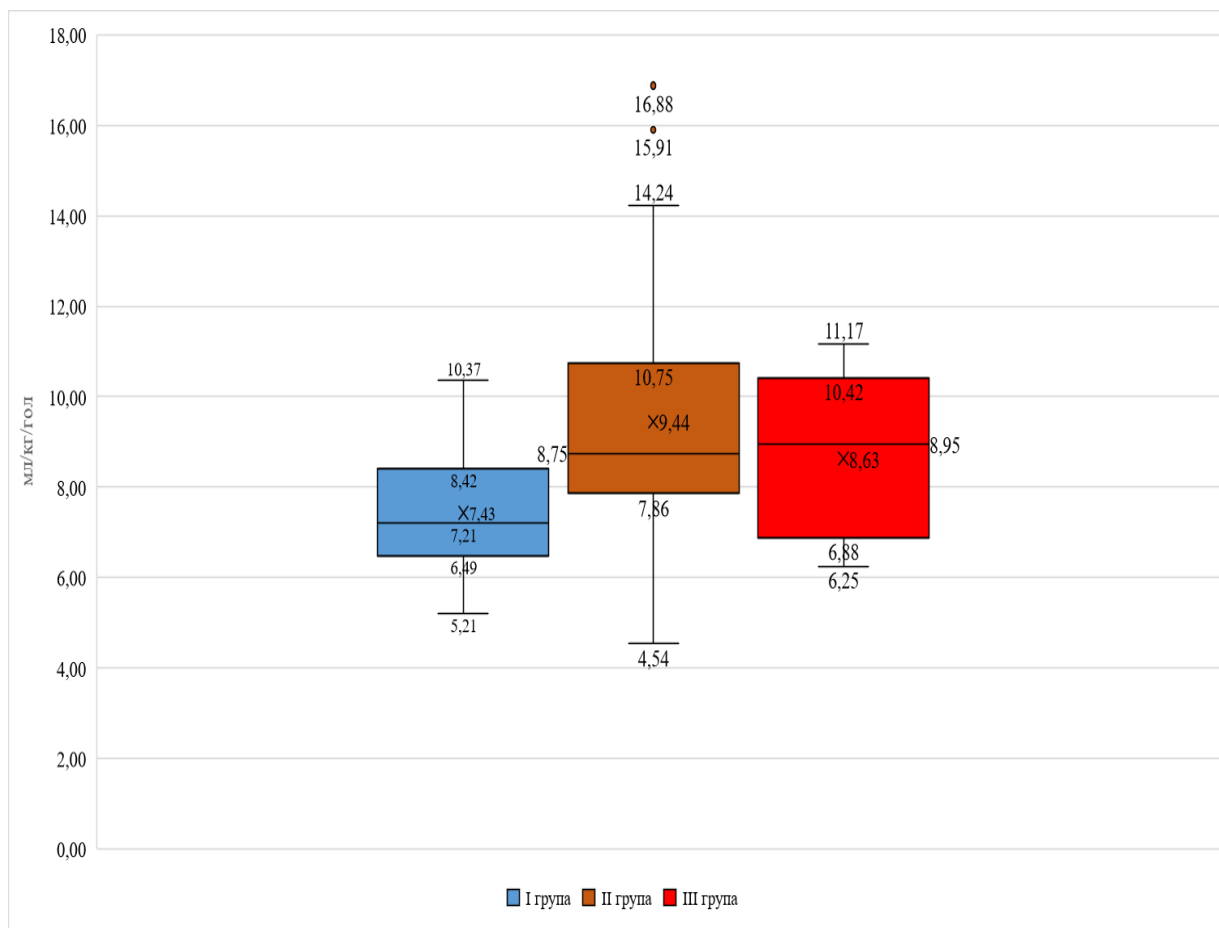


Рис. 3.4.1

### Інтраопераційна інфузійна терапія (мл/кг·год)

Сумарна доза використання норадреналіну в II групі (ЕДА) в 1,3 рази перевищувала таку в I групі (в/в лідокаїн) (сумарно в середньому  $203,4 \pm 85,6$  нг, і  $162,3 \pm 71,9$  нг, відповідно,  $P = 0,22$ ) (рис. 3.4.2). Збільшення дози вказаного симпатоміметика у пацієнтів II групи пов'язано з розвитком симпатичного блоку в результаті ЕДА, що впливає на серцевий викид і

периферичну перфузію та призводить до зниження АТ. В III групі використання в середньому нордреналіну становило  $149,4 \pm 104,4$  нг.

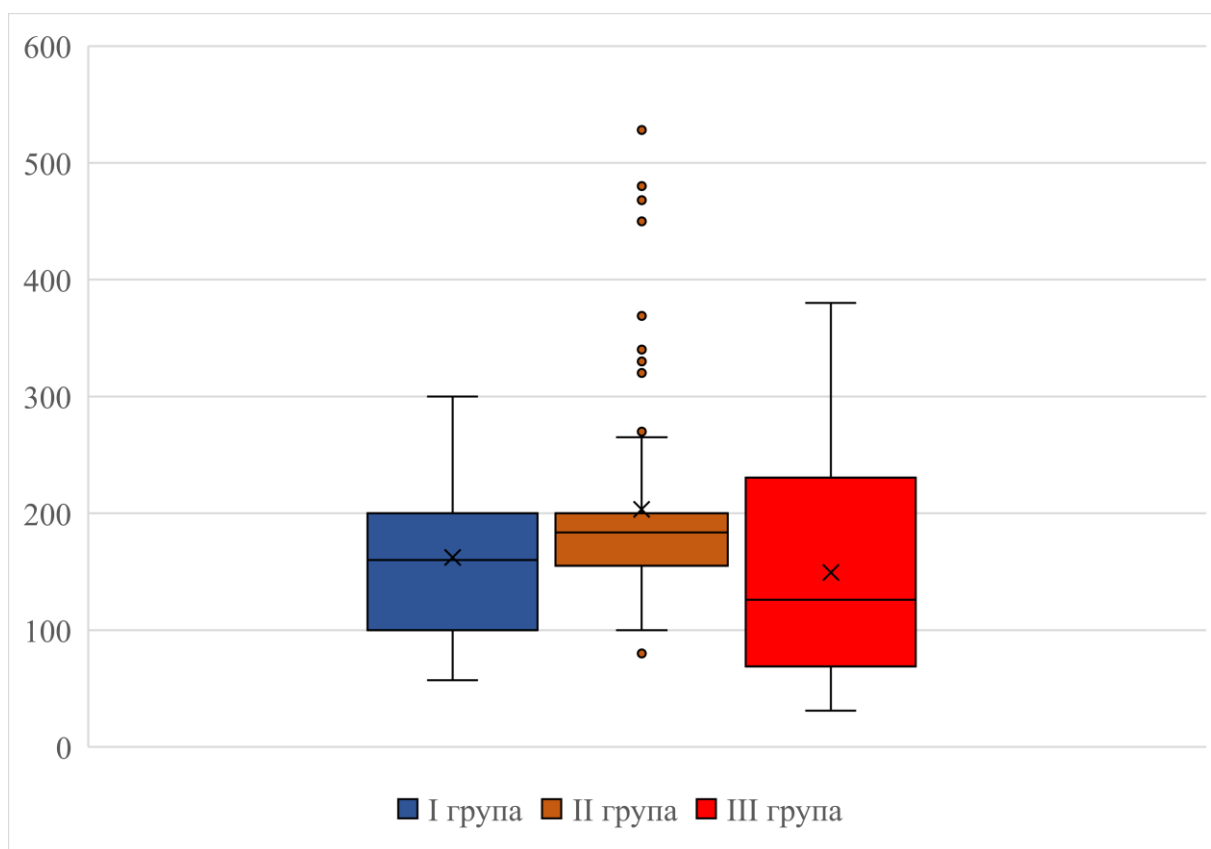


Рис. 3.4.2

### Інтраопераційне використання нордреналіну, нг

Через об'єм інфузійної терапії і використання симпатоміметіку при виникненні гіпотензії принципової різниці між досліджуваними показниками кровообігу інтраопераційно (САТ, ЧСС) між групами не було (табл 3.4.1).

Табл 3.4.1

**Інтраопераційні характеристики (САТ, ЧСС)**

Фактор	I група	II група	P-value
САТ (мм рт.ст.)	75 ( $\pm$ 9,1)	76 ( $\pm$ 12,3)	0,65
ЧСС (за 1 хв)	72 ( $\pm$ 9,3)	76 ( $\pm$ 12)	0,13

Таким чином, зміна шляху введення лідокаїну для потенціювання знеболення з епідурального на в/в супроводжується зменшенням загального об'єму інтраопераційної інфузійної терапії на 21,3 % без принципової різниці з пацієнтами, яким забезпечується стандартний підхід до знеболення. Використання епідурального блоку під час оперативного втручання призводить до тенденції ( $P > 0,05$ ) до збільшення об'єму інфузійної терапії на 9,3 %. Збільшення кількості інфузійних середовищ, що вводилися, на фоні використання епідуральної анестезії відображало більшу ймовірність симпатичного блоку при епідуральному введенні місцевого анестетика, і знаходило також відображення у підвищенні потреби в норадреналіні у 1,3 рази для підтримки нормального АТ сер. Як зазначалося вище, збільшення об'єму інфузійної терапії суперечить сучасним поглядам на підходи до неї при операціях на печінці («рестриктивний підхід», спрямований на обмеження секвестрації рідини в судинах черевної порожнини і збільшення об'єму крововтрати) [115]. Симпатичний блок епідуральним введенням лідокаїну підвищує ймовірність використання симпатоміметиків для корекції гіпотензії. Останнє в поєднанні з можливими побічними ефектами симпатоміметиків теоретично збільшує ймовірність гіпоксичного ушкодження органів черевної порожнини, кровотік якої один з перших реагує при розладах кровообігу внаслідок централізації [116].

### 3.5 Протизапальний ефект лідокаїну при різних шляхах введення

Загальноприйнято, що лідокаїн володіє знеболюючою і протиаритмічною активністю. Останнім часом з'явилися суперечливі дані про антибактеріальний [117] і протизапальний [118] ефект препарату, що загалом дозволяє припускати плеотропну його дію, яка може мати потенційно позитивне значення для хворих у періопераційний період. Серед останніх зазначених особливе значення для пацієнтів, яким виконується обширна резекція печінки, може мати протизапальний ефект лікарської сполуки, що аналізується. Враховуючі суперечливість накопичених до теперішнього часу даних, а також відсутність таких для хворих, яким виконується обширна резекція печінки, ставилася задача дослідити протизапальний ефект лідокаїну. Для цього аналізували динаміку концентрації протизапальних інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-10 в крові, визначаючи її до операції та через 24 год після її закінчення. Отримані дані представлені у таблиці 3.5.1 і 3.5.2.

Табл 3.5.1

#### Вміст інтерлейкінів у крові перед оперативним втручанням (нг/мл)

	I група, n = 10	II група, n = 10	III група, n = 10	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
ІЛ-1 (нг/мл)	5,35 ± 0,78	5,24 ± 1,06	5,25 ± 0,97	0,56	0,27	0,56
ІЛ-4 (нг/мл)	3,41 ± 0,22	3,44 ± 0,67	3,3 ± 0,57	0,91	0,89	0,81
ІЛ-10 (нг/мл)	3,41 ± 0,92	3,91 ± 1,18	3,1 ± 0,6	0,99	0,94	0,95



Табл 3.5.2

**Вміст інтерлейкінів у крові через 24 години після операції (нг/мл)**

	I група, n = 10	II група, n = 10	III група, n = 10	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
IL-1 (нг/мл)	6,32 ± 1,5	6,47 ± 1,93	12,37 ± 2,27	0,37	<u>0,046</u>	<u>0,01</u>
IL-4 (нг/мл)	4,13 ± 0,4	4,93 ± 2,9	11,2 ± 2,3	0,86	<u>0,031</u>	<u>0,03</u>
IL-10 (нг/мл)	8,52 ± 2,4	10,7 ± 3,8	33,5 ± 12,2	0,98	<u>0,03</u>	<u>0,04</u>

Перед оперативним втручанням виділені групи хворих були однорідні ( $P > 0,05$ ) за досліджуваними показниками концентрації інтерлейкінів (див. табл. 3.5.1). Розвиток синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у періопераційний період виявлявся збільшенням вмісту інтерлейкінів у крові через 24 год: IL-1 у 1,2 рази в групі I і II і 2,4 рази – групі III з перевищенням вмісту в групі III, відповідно, 2,0 рази таку у хворих з використанням лідокаїну. Виникнення ССЗВ позначалося і на збільшенні концентрації IL-4 на 17,4 % в групі I, 30, 2% – групі II, 70,5 % – групі III. Відповідно, рівень IL-4 в групі стандартного знеболення перевищувала такий при в/в введенні лідокаїну у 2,7 рази, епідуральному – 2,3 рази. Аналогічна динаміка спостерігалася щодо IL-10, концентрація якого збільшувалася на 5,1 нг/мл в групі I, 6,8 нг/мл - групі II, 30,4 нг/мл – групі III, де вона перевищувала таку у 3,9 рази в групі I, 3,1 - групі II. Статистично значущої різниці між пацієнтами залежно від шляху введення лідокаїну не зафіксовано.

Таким чином, на додаток до знеболюючого і протиаритмічного ефекту, лідокаїн володіє протизапальним, що виявляється меншим ступенем ССЗВ за даними концентрацій низки медіаторів запалення після операції.

Хірургічне втручання пов'язане зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів, що потенційно може призводити до системної запальної відповіді з подальшим компенсаторним надлишковим продукуванням протизапальних цитокінів. Як наслідок, у пацієнта може відбуватися ослаблення імунітету, що у комплексі із великим оперативним втручанням (тривалість оперативного втручання, об'єм, тривалість перебування на ШВЛ, поступова активізація в п/о періоді) підвищує ризики приєднання опортуністичної інфекції.

#### **РОЗДІЛ 4. Обґрунтування алгоритму раціонального в/в введення лідокаїну як компонента знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки**

Обширні резекції печінки – це високоінвазивні втручання. Такі оперативні втручання мають певну унікальність та є високотехнологічними. Протягом тривалого часу ЕДА вважалась «золотим стандартом» інтраопераційного загального знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії в абдомінальній хірургії та при резекціях печінки в тому числі. Водночас є фактори такі як коагуляційні порушення, інфекційні зміни, травми, викривлення та деформації хребта, технічна неспроможність, відмова пацієнта, що не завжди дозволяють застосувати таку методику. Особливо ризик збільшується при обширних резекціях печінки і пов'язаний з гемостатичними порушеннями. Окрім вищезазначеного, ЕДА при резекціях печінки супроводжується периферичною вазодилатацією та гіпотонією і, як наслідок, – інтраопераційним зменшенням АТ середнього, що може призвести до додаткових порушень тієї частини печінки, що залишилася, та гострого пошкодження нирок й набряку легень в післяопераційному періоді.

На жаль, епідуральна анестезія не завжди може забезпечувати адекватне післяопераційне полегшення болю приблизно у 20% пацієнтів із резекцією печінки [42].

При відмові від ЕДА через наявність протипоказань або небажання самого пацієнта зазвичай застосовують лише класичну багатокомпонентну анестезію із інтубацією трахеї, ШВЛ, використанням наркотичних анальгетиків і м'язових релаксантів і зі знеболюванням наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді, як і у випадку доповнення багатокомпонентної анестезії ЕДА, проте знеболюючі препарати використовуються у значно більших дозах. Застосування

опіюїдних анальгетиків, особливо у великих кількостях, може призводити до низки небажаних побічних ефектів: післяопераційної нудоти та блювання, шкіряного свербіжу, поглиблення печінкової енцефалопатії, затримки сечі, сповільнення відновлення перистальтичної функції шлунково-кишкового тракту (ілеус), затримки відновлення свідомості та самостійного дихання тощо.

Все вищезазначене обумовлює пошук альтернативних методів багатокомпонентного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії в хірургії печінки.

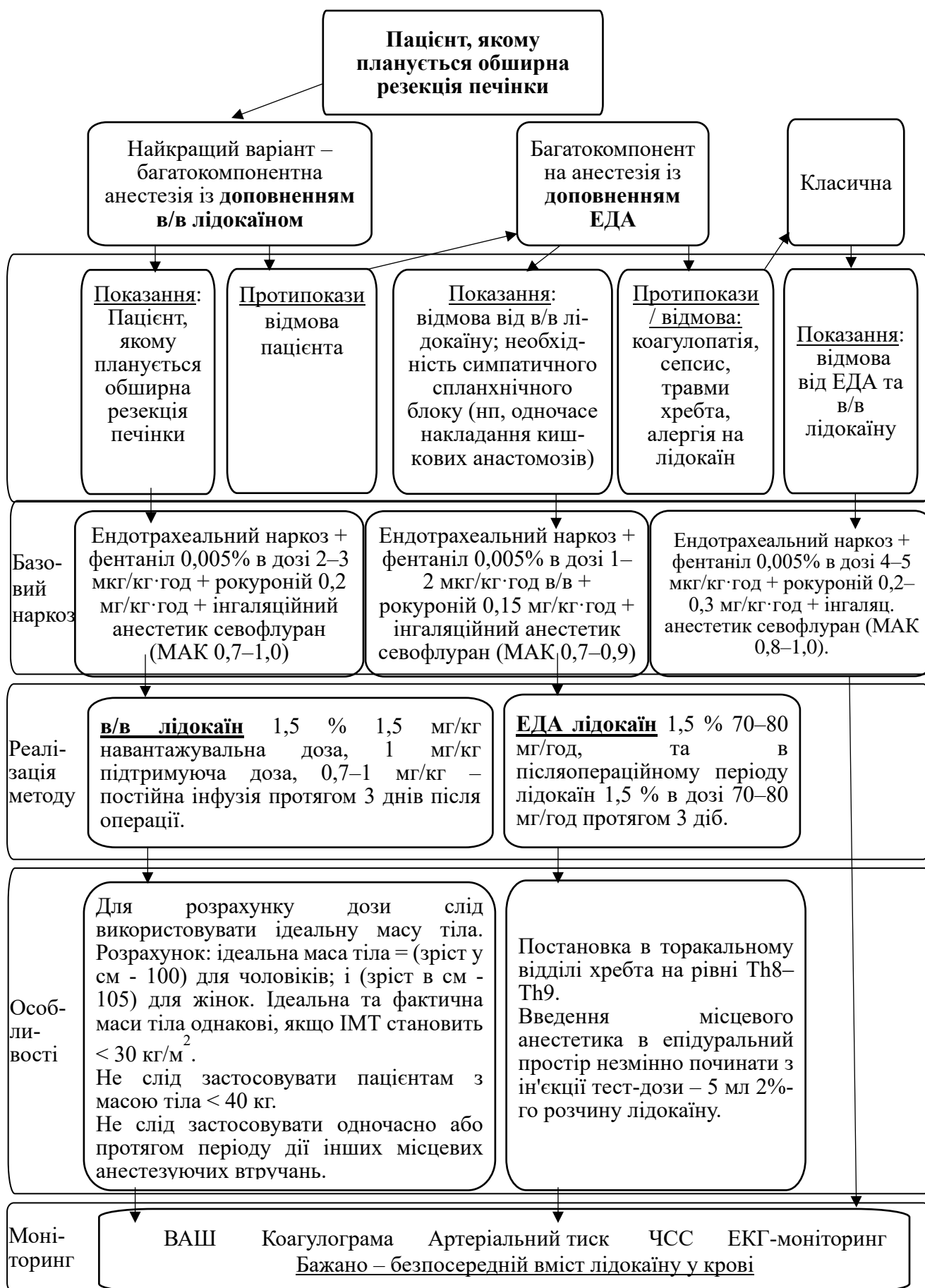
Протягом останніх років з'явився інтерес до лідокаїну шляхом в/в введення як ад'юванта при багатокомпонентній анестезії, а також знеболення наркотичними та ненаркотичними анальгетиками у післяопераційний період [14, 69, 70, 71]. Водночас можливість використання лідокаїну для додаткового знеболення під час обширних резекцій печінки не досліджувалась. Підвищеної уваги заслуговує той факт, що лідокаїн метаболізується у печінці. Сучасні методи анестезіологічного забезпечення під час обширних резекцій печінки спрямовані на застосування препаратів, що мінімально метаболізується в печінці та не мають негативного впливу на печінковий кровотік, або у разі метаболізму в органі використовувати в дозі та за методикою, яка не буде викликати негативних реакцій.

У дослідження було включено 108 пацієнтів, останні розділені на 3 групи в залежності від ад'юванту:

- група I: шлях введення ад'юванта (лідокаїну) був в/в – 22 пацієнта;
- група II: ад'ювант (лідокаїн) вводився в епідуральний простір – 73 пацієнта;
- група III - без введення ад'юванту (лідокаїну) – 13 пацієнтів.

Усім пацієнтам проводилася загальна анестезія севофлураном, фентанілом, рокуронію бромідом за загальноприйнятою методикою.

За результатами дослідження обґрунтовано та введено в клінічну практику алгоритм раціонального застосування в/в введення лідокаїну як компонента знеболення при обширних резекціях печінки (рис. 4.1.), який ґрунтується на врахуванні показів і протипоказів для призначення препарату, визначенні швидкості його введення, моніторингу можливих побічних ефектів та вмісту в крові, що дозволяє збільшити ефективність знеболення у 1,55 разів, зменшити синдром системної запальної відповіді за даними вмісту медіаторів запалення у крові на 62,2 %, забезпечити стабільність кровообігу порівняно з епідуральним шляхом введення препарату.



**Алгоритм раціонального застосування в/в введення лідокаїну як компонента знеболення при обширних резекціях печінки**

Його обґрунтування наступне. За результатами дослідження, метод, який зазвичай використовується – багатоконпонентне знеболення, краще в ізольованому вигляді не використовувати. Це обумовлюється тим, що при додаванні ад'юванту (у виконаному дослідженні лідокаїну) отримані більш позитивні результати, а саме: зареєстроване більш якісне післяопераційне знеболення за шкалою ВАШ та за даними проміжку часу до першого введення наркотичного анальгетика після закінчення втручання, а також визначена статистично достовірна різниця вмісту медіаторів запалення (IL-1, IL-4, IL-10). Так, у пацієнтів I групи після оперативного втручання через 1 годину після екстубації ПОД 0 інтенсивність болю за даними ВАШ в середньому становила  $5,3 \pm 1,8$  бали, відповідне середнє значення у II групі –  $4,7 \pm 1,9$  бали ( $P = 0,11$ ). Водночас у III групі відповідне середнє значення становило  $7,8 \pm 1,3$  бали, при цьому при порівнянні як I, так і II групи із III мала місце достовірна різниця (відповідно  $P = 0,0004$  та  $P = 0,0001$ ). Протягом усього подальшого раннього післяопераційного періоду різниця показників ВАШ в групах I та II була статистично незначущою ( $P > 0,05$ ), водночас у хворих I і II груп інтенсивність болю була статистично достовірно меншою порівняно з III групою включно до четвертої доби ( $P < 0,05$ ) з відсутністю різниці на п'яту ( $P > 0,05$ ) (табл. 4.1).

**Оцінка больового синдрому за ВАШ в ранньому п/о періоді \***

ВАШ	I група (в/в лідоканін)	II група (ЕДА)	III група	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
ПОД 0	5,3 ± 1,8	4,7 ± 1,9	7,8 ± 1,3	0,11	<u>0,0004</u>	<u>0,0001</u>
ПОД 1	5,0 ± 1,7	4,4 ± 1,8	6,7 ± 2,3	0,07	<u>0,04</u>	<u>0,002</u>
ПОД 2	4,0 ± 1,3	3,5 ± 1,7	6 ± 1,8	0,09	<u>0,002</u>	<u>0,0001</u>
ПОД 3	3,2 ± 1,3	2,7 ± 1,7	4,3 ± 1,1	0,06	<u>0,02</u>	<u>0,0005</u>
ПОД 4	2,0 ± 1,3	1,7 ± 1,5	3,3 ± 1,4	0,30	<u>0,02</u>	<u>0,002</u>
ПОД 5	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,9	1,4 ± 1,0	0,7	0,06	0,06

\* ПОД – післяопераційний день

Проміжок після закінчення операції до першого введення наркотичного анальгетика був мінімальним в групі III, де він становив  $86,9 \pm 68,2$  хв. В/в введення лідокаїну супроводжувалося відтермінування першого введення наркотичного анальгетика після закінчення операції до  $394,3 \pm 666,5$  хв ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з класичним опіоїдним знеболення, цей проміжок у II групі становив  $553,2 \pm 52,8,5$  хв.

Маркери запалення, такі як IL-1, IL-4, IL-10, вивчалися перед оперативним втручанням та через 24 год після. Перед оперативним втручанням рівень маркерів був однорідним та статистично не відрізнявся між групами (табл. 4.2).



Таблиця 4.2

**Вміст інтерлейкінів у крові перед оперативним втручанням (нг/мл)**

	I група, n = 10	II група, n = 10	III група, n = 10	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
IL-1 (нг/мл)	5,35 ± 0,78	5,24 ± 1,06	5,25 ± 0,97	0,56	0,27	0,56
IL-4 (нг/мл)	3,41 ± 0,22	3,44 ± 0,67	3,3 ± 0,57	0,91	0,89	0,81
IL-10 (нг/мл)	3,41 ± 0,92	3,91 ± 1,18	3,1 ± 0,6	0,99	0,94	0,95

Після оперативного втручання спостерігалось збільшення маркерів запалення, проте лише в 3 групі (без введення лідокаїну як ад'юванта) приріст був статистично достовірним, в той час як в групах де ад'ювантом використовувався лідокаїн статистичної різниці не спостерігалось (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Вміст інтерлейкінів у крові через 24 години після операції (нг/мл)**

	I група, n = 10	II група, n = 10	III група, n = 10	P-value (I гр : II гр)	P-value (I гр : III гр)	P-value (II гр : III гр)
IL-1 (нг/мл)	6,32 ± 1,5	6,47 ± 1,93	12,37 ± 2,27	0,37	<u>0,046</u>	<u>0,01</u>
IL-4 (нг/мл)	4,13 ± 0,4	4,93 ± 2,9	11,2 ± 2,3	0,86	<u>0,031</u>	<u>0,03</u>
IL-10 (нг/мл)	8,52 ± 2,4	10,7 ± 3,8	33,5 ± 12,2	0,98	<u>0,03</u>	<u>0,04</u>

За результатами проведеного дослідження, що знайшло відображення у запропонованому алгоритмі, в якості ад'юванту для збільшення ефективності інтра- та п/о знеболення, а також покращення результатів інтенсивної терапії раннього п/о періоду (див. рис. ХХХ), може використовуватися лідокаїн, при цьому при обширних резекціях печінки порівняно з методикою, що вважається «золотим стандартом» (епідуральний шлях введення лідокаїну), краще обирати в/в шлях введення лідокаїну. Обґрунтування наступне.

Як наведено вище, больовий синдром оцінений за ВАШ між групами I та II приріст маркерів запалення, таких як IL-1, IL-4, IL-10, статистично достовірно не відрізнялися. Водночас оперативні втручання на печінці наразі це єдина галузь оперативних втручань, в якій залишається актуальною концепція рестриктивної інфузійної терапії (а не ціль-орієнтованої інфузійної терапії), оскільки збільшення об'єму інтраопераційної інфузії спричинює збільшення об'єму крововтрати (через підвищення ЦВТ). Одним із негативних ефектів ЕДА є розвиток гіпотензії, що потребує інтраопераційної корекції за рахунок збільшення волемічного об'єму та збільшення дози симпатоміметиків, що може призвести до додаткових порушень тієї частини печінки, що залишилася, та гострого пошкодження нирок в післяопераційному періоді, а також призвести до розвитку ГРДС. Так, відповідно до проведених досліджень, у пацієнтів I групи об'єм (погодинна швидкість) інфузії інтраопераційно в середньому становив  $7,4 \pm 1,3$  мл/кг·год, мінімальний – 5,2 мл/кг·год, максимальний – 10,4 мл/кг·год; (рис. 4.2.), відповідне середнє значення у II групі становило  $9,4 \pm 2,5$  мл/кг·год, мінімальне – 4,5 мл/кг·год, максимальне – 16,9 мл/кг·год. При цьому мала місце статистично достовірна різниця між I і II виділеними групами,  $P_{I-II} = 0,024$ .

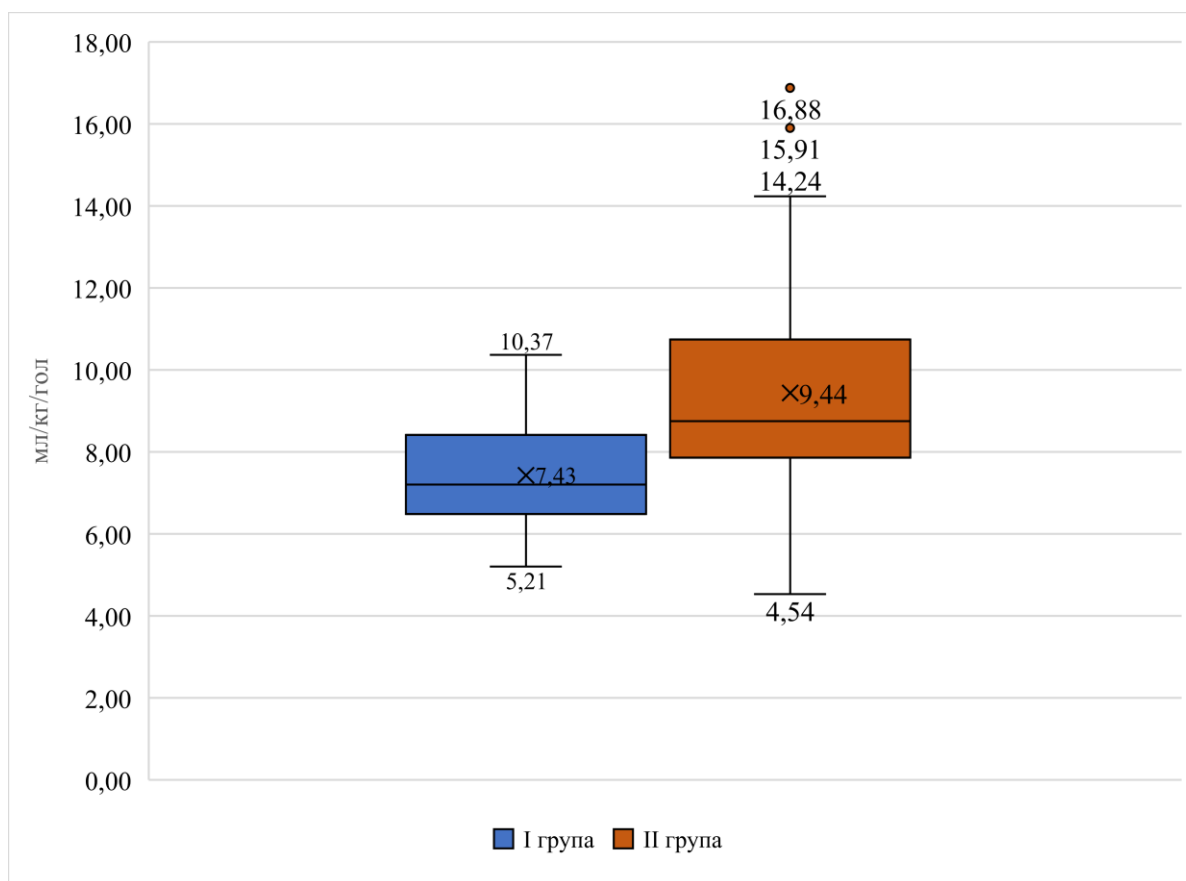


Рис. 4.2.

### Інтраопераційна інфузійна терапія (мл/кг·год)

Відповідно до проведених досліджень, що наведено в алгоритмі на рис. ХХХ, лідокаїн може використовуватися в/в та епідуральним шляхом введення. Проте препарат повинен застосовуватися саме за методиками, які досліджувалась, тому що навіть при досліджених методикаї, незважаючи на те, що середній рівень концентрації лідокаїну був в допустимих токсичних рівнях, при детальному аналізі кожного окремого випадку введення були відмічені рівні перевищення загальноприйнятого токсичного вмісту понад 5 мкг/мл. Відповідно до проведеного власного дослідження із застосуванням визначення концентрації лідокаїну у крові оригінальним способом зафіксовано, що вміст лікарської сполуки при використаному методі в/в введення препарату у більшості випадків не перевищує загальноприйнятую токсичну концентрацію. Так, у пацієнтів I групи через 2 години після оперативного втручання концентрація лідокаїну в середньому

становила  $1,84 \pm 1,16$  мкг/мл, відповідне середнє значення після ЕДА було в 1,3 рази більше і становило  $2,37$  мкг/мл  $\pm 1,08$  мкг/мл ( $P = 0,23$ ). Через 14 годин після оперативного втручання вміст препарату в крові в групі I становив  $2,62 \pm 2,56$  мкг/мл, в групі II –  $2,85$  мкг/мл  $\pm 1,25$  мкг/мл ( $P = 0,8$ ). В обох досліджених групах введення лідокаїну були випадки, коли вміст лідокаїну перевищував загальноприйнятий токсичний показник: в I групі – у 2-х пацієнтів ( $5,27$  мкг/мл і  $6,73$  мкг/мл), у II групі – у 1-го хворого ( $6,29$  мкг/мл). Детальний аналіз виявив, що в усіх випадках перевищення  $> 5$  мкг/мл спостерігалось саме через 14 годин після оперативного втручання, і не було жодного випадку перевищення через 2 години після закінчення оперативного втручання. При цьому серед ознак інтоксикації були наявні лише головний біль, нудота та шум у вухах. М'язового тремору, конвульсій, втрати орієнтації, коми, зупинки серцевої діяльності зафіксовано не було. Можливість перевищення концентрації лідокаїну в крові при обширних резекціях печінки раніше не констатовалося, що обґрунтовує потребу ретельного моніторингу стану пацієнта інтра- та після операції, а при можливості – визначення вмісту місцевого анестетика у крові, що наведено в алгоритмі (див. рис. 4.1.).

Те, що в/в введення лідокаїну (на відміну від ЕДА) забезпечує стабільність кровообігу при обширній резекції печінки, зменшує об'єм і швидкість інфузійної терапії, призначення симпатоміметиків, і забезпечує не гірший варіант знеболення, обґрунтовує зміщення терезів вибору між шляхами введення зазначеного анестетика у бік в/в, що закріплено в запропонованому алгоритмі прийняття рішення (див. рис. 4.1.).

Водночас призначення в/в лідокаїну для лікування больового синдрому у складі багатокомпонентної анестезії при обширних резекціях печінки має бути ратифіковано і схвалено локально в закладі охорони здоров'я. Його використання повинно супроводжуватися стандартною процедурою, яка повинна включати: рекомендації щодо дозування, постійний моніторинг під час введення лідокаїну, розпізнавання

несприятливих наслідків, лікування побічних ефектів, зокрема токсичності. Коли варіант в/в введення лідокаїну обговорюється з пацієнтом перед оперативним втручанням, необхідно отримати інформовану письмову згоду на застосування останнього, пацієнти повинні бути проінформовані про те, чого очікувати та повідомляти (при появі) не тільки симптомів токсичності лідокаїну, а також про всі нетипові відчуття. Лікарі повинні ретельно розглянути відносні протипоказання до застосування в/в лідокаїн. До них відносяться: захворювання серця, хворі з електролітними розладами, пацієнти з судомними розладами, порушеннями функції нирок або печінки, вагітність/годування груддю і неврологічні розлади. Для розрахунку дози слід використовувати ідеальну масу тіла. Це можна розрахувати за простою формулою: ідеальна маса тіла = (зріст у см - 100) для чоловіків, і (зріст в см - 105) для жінок. Ідеальна та фактична маси тіла однакові, якщо ІМТ становить  $< 30 \text{ кг/м}^2$ . В/в введення лідокаїну не слід застосовувати пацієнтам з масою тіла  $< 40 \text{ кг}$ . В/в введення лідокаїну не слід застосовувати одночасно або протягом періоду дії інших місцевих анестезуючих втручань. Рекомендована навантажувальна доза внутрішньовенного лідокаїну не більше 1,5 % лідокаїну 1,5 мг/кг як навантажувальна доза та 1,0 мг/кг·год – підтримуюча інтраопераційна доза. Така доза зазвичай призводить до концентрації в плазмі  $< 5 \text{ мкг/мл}$ , що є безпечним для пацієнта. Занадто швидке вливання ( $< 10 \text{ хв}$ ), швидше за все, спричинить токсичність. Початкову дозу слід вводити виключно в присутності анестезіолога, під безперервним ЕКГ-контролем та пульсоксиметрію, з регулярним вимірюванням неінвазивного артеріального тиску (кожні 5-10 хвилин під час початкової інфузії та протягом перших 15 хвилин після неї). В післяопераційному ранньому періоді впродовж 2–3 діб пацієнти безпечно можуть отримували 0,7–1 мг/кг·год лідокаїну постійної інфузії з якісним анегетичним ефектом. Необхідно використовувати відповідний окремий інфузійний пристрій. Інфузію лідокаїну слід вводити через окрему спеціальну канюлю. Інфузійна

лінія має бути промаркована та використовуватись виключно під інфузію лідокаїну, без перемикання на інші розчини. При продовженні інфузії в/в лідокаїну в післяопераційному потрібно швидкість інфузії слід зменшити до 50%. Моніторинг ЕКГ слід продовжувати впродовж всього періоду в/в введення лідокаїну, хоча слід зазначити, що серцево-судинні ознаки та зміни ЕКГ є пізніми проявами токсичності лідокаїну. Неврологічні симптоми та ознаки є найбільш ранніми та включають навколоротове поколювання, шум у вухах, запаморочення та неспокій. Особлива пильність потрібна пацієнтам із супутніми захворюваннями. Клініцисти повинні пам'ятати про можливість токсичності, навіть якщо можуть існувати інші пояснення даної клінічної картини.

При відмові пацієнта від багатокомпонентної анестезії із застосуванням у якості ад'юванту лідокаїну шляхом в/в введення варто рекомендувати пацієнту багатокомпонентну анестезію із доповненням ЕДА. Лікарі повинні ретельно розглянути абсолютні та відносні протипоказання до застосування ЕДА. До них відносяться: коагулопатія, сепсис, травми хребта, алергія на лідокаїн. Реалізація методу полягає в використанні базового наркозу за схемою Ендотрахеальний наркоз + фентаніл 0,005% в дозі 1-2 мкг/кг·год в/в + рокуроній 0,15 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–0,9) з доповненням ад'юванту у вигляді епідурального введення лідокаїну епідуральним знеболенням через катетер, введений в торакальному відділі хребта на рівні Th8–Th9. Постановка в торакальному відділі хребта на рівні Th8–Th9. Введення місцевого анестетика в епідуральний простір незмінно починати з ін'єкції тест-دوزи – 5 мл 2 %-го розчину лідокаїну. Для анестезії також використовували лідокаїн 1,5%-й розчин, який вводили як інтра-, так і після операції, зі швидкістю 70–80 мг/год (3 діб).

При відмові пацієнта від багатокомпонентної анестезії із застосуванням у якості ад'юванту лідокаїну – показана класична багатокомпонентна анестезія за стандартною схемою без використання

ад'ювантів, та плановим знеболення в післяопераційному періоді нестероїдними протизапальними та наркотичними анальгетиками.

Проте використання лідокаїну епідуральним шляхом введення краще розглядати як субоптимальний варіант порівняно з в/в, що доводиться вищевикладеним.

Епідуральне введення лідокаїну слід виконувати дослідженою методикою. З урахуванням невеликої токсичності лідокаїну, більшу швидкість його елімінації порівняно з іншими місцевими анестетиками, можна припускати, що обширній резекції печінки краще використовувати ЕДА саме лідокаїном. Проте це вимагає подальшого дослідження.

При використанні лідокаїну необхідні наступні заходи безпеки його використання:

- затверджений внутрішній клінічний протокол, що обґрунтовується відсутністю в інструкції до препарату лідокаїн в/в шляху введення, та небезпекою перевищення токсичного рівня;
- визначення концентрації препарату в крові, що обумовлюється перевищенням вмісту лікарської сполуки в крові без токсичних ознак;
- пацієнти протягом всього часу введення лідокаїну повинні перебувати під постійним моніторингом (ЧСС, АТ, ЕКГ) для раннього виявлення негативного впливу останнього.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обширні резекції печінки відносяться до груп оперативних втручань максимальної інвазивності та складнощів корекції гомеостазу у періопераційний період [1–4]. Це обумовлює пошук методів підвищення ефективності та безпеки традиційного багатокomпонентного наркозу. Тривалий час «золотим стандартом» серед зазначених методів вважається епідуральна анестезія (ЕДА) у торакальному відділі хребта [39, 40]. Позитивними наслідками застосування епідурального блоку є зменшення інтраопераційного та післяопераційного больового синдрому, раннє відновлення перистальтики шлунково-кишкового тракту, зменшення використання наркотичних анальгетиків інтра- і післяопераційному періоді [44, 45]. Проте ЕДА має певні протипокази й може викликати побічні реакції та ускладнення при видаленні епідурального катетеру. Протипоказання до використання ЕДА можна стратифікувати у дві групи. До першої з них належить дисфункція роботи печінки через масивне її ураження патологічним процесом, а отже коагуляційні порушення, котрі унеможливають пункцію та катетеризацію епідурального простору; до другої групи – загальні, які можуть мати місце і при інших локалізаціях патологічного процесу: нестабільна гемодинаміка, інфекційні зміни, пошкодження шкіряних покривів, новоутворення в місці пункції, попередні травми, викривлення та деформації хребта тощо [39–43].

При відмові від ЕДА через наявність протипоказань або небажання самого пацієнта зазвичай застосовують лише класичну багатокomпонентну анестезію із інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень (ШВЛ), використанням наркотичних анальгетиків і м'язових релаксантів і зі знеболюванням наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді, як і у випадку доповнення багатокomпонентної анестезії ЕДА, проте знеболюючі препарати використовуються у значно більших дозах. Застосування опіоїдних анальгетиків, особливо у великих



дозах, може призводити до низки небажаних побічних ефектів: післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ), шкіряного свербіжу, поглиблення печінкової енцефалопатії, затримки сечі, сповільнення відновлення перистальтичної функції шлунково-кишкового тракту (ілеус), затримки відновлення свідомості та самостійного дихання тощо [33–35].

Протягом останніх років з'явився інтерес до лідокаїну шляхом в/в введення як ад'юванта при багатокomпонентній анестезії, а також знеболення наркотичними та ненаркотичними анальгетиками у післяопераційний період. Є дані про позитивні результати такого кроку при гінекологічних, колоректальних, лапароскопічних операціях, лапароскопічній холецистектомії [68, 99, 100]. Проте можливість використання лідокаїну для додаткового знеболення під час обширних резекцій печінки не досліджувалась. Водночас екстраполяція такого досвіду із інших областей хірургії неможлива через те, що лідокаїн метаболізується у печінці. Сучасні методи анестезіологічного забезпечення під час обширних резекцій печінки спрямовані на застосування препаратів, що мінімально метаболізується в печінці та не мають негативного впливу на печінковий кровотік, або у разі метаболізму в органі використовувати в дозі та за методикою, котрі не будуть викликати негативних реакцій.

Все зазначене вище обумовлює актуальність дослідження, в якому ставилася мета підвищити ефективність інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки шляхом в/в ведення лідокаїну.

Для досягнення мети комплексно обстежено та проаналізовано 108 хворих, яким виконувалась обширна резекція печінки з 2020 по 2021 роки у відділенні хірургії та трансплантації печінки Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Критерії включення до дослідження: планова резекція печінки в об'ємі більше 3-х сегментів органу (обширна резекція) з причин новоутворення печінки (як доброякісного так і злоякісного характеру); вік від 18 до 80 років; фізичний статус I–III за

класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA); вага тіла не менше 40 кг. Критерії виключення: маса тіла < 40 кг; метастази в інших віддалених органах; виражена печінкова недостатність (аспартатамінотрансфераза або аланінтрансаміназа або білірубін > 5 разів вище верхньої межі норми); ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); порушення серцевого ритму або систолічна серцева недостатність (блокада серця II-III ступеня, фракція викиду < 50%); алергія на лідокаїн; хронічне вживання опіоїдів; нездатність зрозуміти візуально-аналогову шкалу оцінки болю.

Усім хворим під час оперативного втручання забезпечували багатокомпонентний наркоз із міорелаксацією, інтубацією трахеї, ШВЛ. Для знеболення використовували наркотичний анальгетик фентаніл 0,005 %, м'язової релаксації – рокуроній, анестезії – інгаляційний анестетик севофлуран в мінімальній альвеолярній концентрації. З метою планового знеболення після операції призначали парацетамол 3 г/добу та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу.

Періопераційну інтенсивну терапію забезпечували за загальноприйнятими вимогами: корекція об'єму циркулюючої крові (ОЦК), водно-електролітного й кислотно-основного обміну, відхилень гемостазу та інших параметрів гомеостазу, антибіотикопрофілактика та антибіотикотерапія.

Залежно від методу потенціювання багатокомпонентного інтра- і післяопераційного знеболення всі пацієнти були розділені на такі підгрупи:

I група (22 пацієнти) – досліджувана група (група в/в введення лідокаїну). Хворим цієї групи у якості ад'юванту багатокомпонентної анестезії призначали лідокаїн в/в. Препарат вводили інтраопераційно у навантажувальній дозі 1,5 мг/кг 1,5 %-го розчину і одночасно починали підтримуюче введення зі швидкістю 1,0 мг/кг·год, продовжували у післяопераційному ранньому періоді впродовж 3 діб в дозі 0,7–1 мг/кг·год.

Протягом зазначеного часу всі пацієнти перебували в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) під контролем як для пацієнтів із високим рівнем догляду.

II група (73 пацієнти) – група порівняння (група ЕДА в торакальному відділі хребта). Пацієнти цієї групи отримували класичну багатокомпонентну анестезію з доповненням епідуральною анестезією через катетер, введений в торакальному відділі хребта на рівні Th8–Th9, розчином лідокаїну 1,5 % в дозі 70–80 мг/год. У післяопераційний період епідуральне введення лідокаїну 1,5 % продовжували в дозі 70–80 мг/год протягом 3 діб.

III група (13 пацієнтів) – контрольна група (група класичної багатокомпонентної анестезії), у яких застосована класична багатокомпонентна інтраопераційна анестезія та знеболювання тільки наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному період так, як це зазначено вище.

Вибір методу анестезіологічного ведення залежав від наступних факторів:

- Інформованої письмової згоди пацієнта на проведення ЕДА,
- Інформованої письмової згоди пацієнта на в/в введення лідокаїну,
- Наявності/відсутності патології хребта,
- Наявності/відсутності відхилень у системі згортання крові, які є протипоказом для ЕДА.

Методи дослідження стратифікували в три групи: загальноновживані, рідковживані, оригінальні. Доопераційно за класичною схемою всім пацієнтам виконували загальноновживані обстеження, як інструментальні: електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях (апаратом Biomedica BE 300, «Biomedica», США, 2018 р.), комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнин та малого тазу (КТ ОГП, ОЧП, МТ

– на комп'ютерному томографі (апаратом Aquilion One «Toshiba Medical System», Японія, 2012 р.), ультрасонографію органів черевної порожнини (УЗД ОЧП - апаратом MyLab 40 GP, «Esaote S.p.A.», Італія, 2018 р.), фіброгастродуоденофіброскопію (ФГДС – відеосистема Pentax EPK-p, ендоскопом Pentax EG-2990k, «Pentax Medical», Японія, 2013 р.), фіброколоноскопію (ФКС - відеосистема: Olympus EVIS EXERA III cf-N190L, ендоскоп: Olympus CIF-190HQ, «Olympus», 2015 р.), магнітно-резонансну томографію (МРТ – апаратом Avanto, «Siemens» 1,5 Т, Німеччина, 2012 р.) органів черевної порожнини з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень; так і загально-лабораторні: за допомогою коагулометру (апаратом СС 3003, «Bio-Ksel», Польща 2010 р.) визначали протромбіновий час (сек), протромбіновий індекс (%), INR (міжнародне нормалізоване відношення), фібриноген (г/л), на біохімічному аналізаторі газів та електролітів крові (апаратом Radiometer ABL 800 Flex/805, «Radiometer», 2006 р.) та за допомогою біохімічного аналізатору (апаратом Prestige 24i, «Prestige», Японія, 2006 р.) визначали білок загальний, білірубін прямий, альбумін, глюкозу, креатинін, сечовина, калій, натрій, АЛТ, АСТ, ЛФ, та за допомогою гематологічного аналізатору (апаратом Swelab, «Boule», Швеція, 2009 р.) - гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити. Всім пацієнтам забезпечили інтра- і післяопераційний (під час госпіталізації у ВРІТ) моніторинг інвазивного артеріального тиску (ІАТ), неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) за допомогою моніторів (апаратури Gamma та Gamma XL («Draeger Medical», Німеччина, 2008 р.). Ефективність анальгетичного ефекту досліджуваних методів знеболення аналізували за динамікою больового синдрому у післяопераційний період (яку оцінювали за шкалою ВАШ) [13, 72, 96, 97, 98], а також за часом до першого введення наркотичного анальгетику після закінчення втручання.

До рідковживаних лабораторних методів дослідження відносили визначення маркерів запалення в крові до та після оперативного втручання, а саме інтерлейкінів (IL): IL-1, IL-4, IL-10 – визначали за допомогою імуноферментного аналізатору (апаратом Sunrise, «Tescan», Австралія, 2004 р.). Зазначені показники реєструвалися у крові до оперативного втручання та через 24 години після оперативного втручання. Підґрунтям для залучення зазначених методів дослідження стали результати пілотних досліджень, згідно з якими лідокаїн може мати протизапальну активність [74-94].

Враховуючи те, що печінка є головним органом метаболізму лідокаїну в організмі людини, в роботі був застосований оригінальний метод визначення концентрації препарату в крові, який був розроблений разом з Науковим центром превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України. Метод полягає у виявленні та кількісному визначенні лідокаїну в плазмі людини з використанням очищення коагуляцією та ультрацентрифугуванням при температурі 4,0°C, та з подальшим кількісним визначенням методом ВЕРХ Orbitrap HRMS.

Згідно з результатами проведених досліджень в/в введення лідокаїну за запропонованою методикою інтра- та післяопераційно при обширних резекціях печінки за своєю знеболюючою ефективністю не нижче, ніж при комбінації багатокomпонентного наркозу з ЕДА, що тривалий час вважається як «золотий стандарт» додаткового знеболення, та статистично достовірно вище за класичний багатокomпонентний наркоз без доповнення ЕДА. Це підтверджується аналізом динаміки больового синдрому у післяопераційний період, а також часу до першого введення наркотичного анальгетику після закінчення втручання. Так, у пацієнтів I групи після оперативного втручання через 1 годину після екстубації (післяопераційний день (ПОД) 0) інтенсивність болю за даними ВАШ в середньому становила  $5,3 \pm 1,8$  бали, відповідне середнє значення у II групі –  $4,7 \pm 1,9$  бали ( $P = 0,11$ ). Водночас у III групі відповідне середнє значення становило  $7,8 \pm 1,3$

бали, при цьому при порівнянні як I, так і II групи із III мала місце достовірна різниця (відповідно  $P = 0,0004$  та  $P = 0,0001$ ). Протягом усього подальшого раннього післяопераційного періоду різниця показників ВАШ в групах I та II була статистично незначущою ( $P > 0,05$ ), водночас у хворих I і II груп інтенсивність болю була статистично достовірно меншою порівняно з III групою включно до четвертої доби ( $P < 0,05$ ) з відсутністю різниці на п'яту ( $P > 0,05$ ). Проміжок після закінчення операції до першого введення наркотичного анальгетику був мінімальним в групі III, де він становив  $86,9 \pm 68,2$  хв. В/в введення лідокаїну супроводжувалося відтермінування першого введення наркотичного анальгетику після закінчення операції до  $553,2 \pm 52,8,5$  хв ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з класичним опіоїдним знеболення, цей проміжок був навіть більше показника в групі ЕДА ( $394,3 \pm 666,5$  хв).

Впродовж останнього десятиліття відбувається активне вивчення ефективності застосування в/в лідокаїну у порівнянні із ЕДА. Отримані власні дані співставні з світовим досвідом – результати дослідження свідчать на користь відсутності статистично достовірної різниці при оцінці больового синдрому [119] – цитуючи «Пацієнти, які отримували системні інфузії лідокаїну з додаванням опіоїдів (за потреби), які вводили для лікування периопераційного болю, не мали клінічно значущих відмінностей у оцінках болю на 2-й день після операції та після неї у порівнянні з пацієнтами що отримували ЕДА з додаванням опіоїдів (за потреби)». Водночас не було знайдено публікацій про ефективність в/в лідокаїну саме у пацієнтів з обширними резекціями печінки.

Відповідно до проведеного власного дослідження із застосуванням визначення концентрації лідокаїну у крові оригінальним способом зафіксовано, що вміст лікарської сполуки при використаному методі в/в введення препарату у більшості випадків не перевищує загальноприйнятую токсичну концентрацію. Так, у пацієнтів I групи через 2 години після оперативного втручання концентрація лідокаїну в середньому становила

1,84 ± 1,16 мкг/мл, відповідне середнє значення після ЕДА було в 1,3 рази більше і становило 2,37 мкг/мл ± 1,08 мкг/мл (P = 0,23). Через 14 годин після оперативного втручання вміст препарату в крові в групі I становив 2,62 ± 2,56 мкг/мл, в групі II – 2,85 мкг/мл ± 1,25 мкг/мл (P = 0,8).

У доступній літературі наразі відсутні дані щодо концентрації лідокаїну в крові при його в/в та епідуральному введенні інтра- і післяопераційно при обширних резекціях печінки, наявні публікації про концентрацію лідокаїну в плазмі крові при в/в введенні при операціях на шлунково-кишковому тракті. Більш того, відсутні порівняння вмісту препарату при двох різних методах введення (в/в та епідурально). Найбільше публікацій присвячено визначенню концентрації лідокаїну шляхом в/в при колоректальних операціях. Так у своїй статті, Greenwood E. та співавт., 2019 р., [113] автори констатують, що загальна середня концентрація лідокаїну в плазмі становила 4,0 мкг/мл (діапазон 0,6–12,3 мкг/мл), додатково акцентують увагу, що середні рівні були вищими через 6 годин, ніж через 30 хвилин, і знову вищими через 12 годин, без побічних ефектів або повідомлень про симптоми токсичності місцевого анестетика.

Зафіксована під час досліджень тенденція до перевищення концентрації лідокаїну у крові при його епідуральному введенні порівняно з в/в у 1,3 рази визначене вперше і свідчить, що, принаймні при обширних резекціях печінки, знеболюючий ефект епідуральної анестезії пов'язаний з всмоктуванням досліджуваного анестетика у кров. Отриманий результат вимагає подальшого дослідження. Припускається, що визначений факт пов'язаний із створенням депо лідокаїну у епідуральному просторі із наступним більш повільним надходженням у кровотік.

В обох досліджених групах введення лідокаїну були випадки, коли вміст лідокаїну перевищував загальноприйнятий токсичний показник: в I групі – у 2-х пацієнтів (5,27 мкг/мл і 6,73 мкг/мл), у II групі – у 1-го хворого (6,29 мкг/мл). Детальний аналіз виявив, що в усіх випадках перевищення >

5 мкг/мл спостерігалось саме через 14 годин після оперативного втручання, і не було жодного випадку перевищення через 2 години після закінчення оперативного втручання. При цьому серед ознак інтоксикації були наявні лише головний біль, нудота та шум у вухах. М'язового тремору, конвульсій, втрати орієнтації, коми, зупинки серцевої діяльності зафіксовано не було. Можливість перевищення концентрації лідокаїну в крові при обширних резекціях печінки раніше не констатовалося, вимагає ретельного моніторингу стану пацієнта інтра- та після операції, а при можливості – визначення вмісту місцевого анестетика у крові.

На додаток до аналгетичного ефекту лідокаїн володіє протизапальним впливом, що виявляється меншим ступенем синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) за даними концентрацій низки медіаторів запалення (IL-1, IL-4 та IL-10) після оперативного втручання при порівнянні останніх за умов використання лідокаїну (в/в та шляхом ЕДА) та без нього при застосуванні класичного багатокомпонентного наркозу. Перед оперативним втручанням виділені групи хворих були однорідні ( $P > 0,05$ ) за досліджуваними показниками концентрації інтерлейкінів, а через 24 години після оперативного втручання спостерігалась суттєва різниця, так в групі в/в лідокаїну IL-1 становив  $6,32 \pm 1,5$  нг/мл, IL-4 –  $4,13 \pm 0,4$  нг/мл, IL-10 –  $8,52 \pm 2,4$  нг/мл, в групі ЕДА IL-1 становив  $6,47 \pm 1,93$  нг/мл, IL-4 –  $4,93 \pm 2,9$  нг/мл, IL-10 –  $10,7 \pm 3,8$  нг/мл, особливу увагу заслуговують рівні інтерлейкінів після втручання в групі класичного багатокомпонентного наркозу – IL-1 –  $12,37 \pm 2,27$  нг/мл, IL-4 –  $11,2 \pm 2,3$  нг/мл, IL-10 –  $33,5 \pm 12,2$  нг/мл. Розвиток ССЗВ у післяопераційному періоді оцінювали за збільшенням вмісту інтерлейкінів у крові через 24 год: IL-1 у 1,2 рази в групі I і II та з перевищенням вмісту в 2,4 рази в групі III, відповідно, що достовірно статистично було вищим ніж в I та II групах:  $P$  (I гр : III гр) = 0,046,  $P$  (II гр : III гр) = 0,01, водночас  $P$  (I гр : II гр) = 0,37. Виникнення ССЗВ позначалося і на збільшенні концентрації IL-4 на 17,4 % в групі I, на 30,2 % в групі II та на 70,5 % в групі III. Відповідно, рівень IL-4 в групі



стандартного знеболення перевищувала такий при в/в введенні лідокаїну у 2,7 рази, епідуральному – 2,3 рази, що достовірно статистично було вищим ніж в I та II групах:  $P(I \text{ гр} : III \text{ гр}) = 0,031$ ,  $P(II \text{ гр} : III \text{ гр}) = 0,03$ , водночас  $P(I \text{ гр} : II \text{ гр}) = 0,86$ . Аналогічна динаміка спостерігалася щодо IL-10, концентрація якого збільшувалася на 5,1 нг/мл в групі I, 6,8 нг/мл – групі II, 30,4 нг/мл – групі III, де вона перевищувала таку у 3,9 рази в групі I та в 3,1 рази більша ніж у групі II, що достовірно статистично було вищим ніж в I та II групах:  $P(I \text{ гр} : III \text{ гр}) = 0,03$ ,  $P(II \text{ гр} : III \text{ гр}) = 0,04$ , водночас  $P(I \text{ гр} : II \text{ гр}) = 0,98$ .

Існують поодинокі наукові повідомлення про вплив лідокаїну на ССЗВ і вміст цитокінів у крові. У пілотному дослідженні Ortiz M.P. та співавторів, 2016 р., вивчали вплив застосування лідокаїну на рівні запальних цитокінів у пацієнтів, які отримували в/в лідокаїн, із групою хворих, котрим призначали в/в плацебо [120]. Оpubліковані результати відображають значне зниження маркерів запалення в групі лідокаїну порівняно з групою плацебо (IL-1,  $P = 0,02$ ; IL-6,  $P < 0,01$ ).

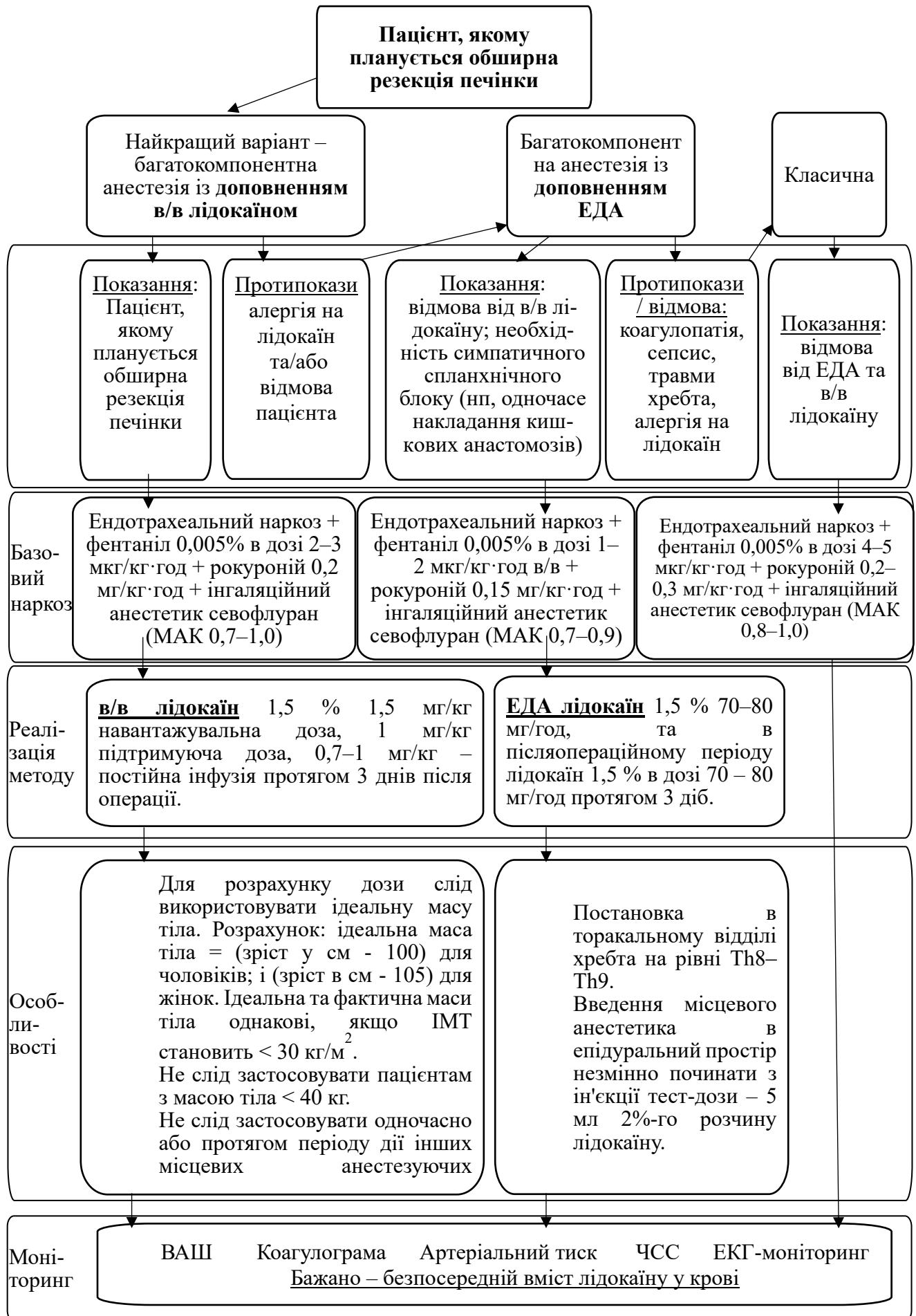
Обширна резекція печінки зазвичай супроводжується великою крововтратою. Проте відповідно до сучасних поглядів, при операціях на печінці необхідний рестриктивний підхід до інфузії через небезпеку підвищення тиску в судинах черевної порожнини на фоні портальної гіпертензії та збільшення ймовірності крововтрати, небезпеку суттєвого підвищення тиску у правих відділах серця з результируючим набряком печінки і погіршення її функції [115]. Відповідно до проведених досліджень, у пацієнтів I групи об'єм (погодинна швидкість) інфузії інтраопераційно в середньому становив  $7,4 \pm 1,3$  мл/кг·год, відповідне середнє значення у II групі був  $9,4 \pm 2,5$  мл/кг·год, а у пацієнтів III групи об'єм інфузії інтраопераційно в середньому становив  $8,6 \pm 1,8$  мл/кг·год. При цьому мала місце статистично достовірна різниця між I і II виділеними групами ( $P_{I-II} =$

0,024), водночас достовірної різниці між іншими параметрами, що порівнювалися, не спостерігалось ( $P_{I-III} = 0,2$ ,  $P_{II-III} = 0,6$ ).

Сумарна доза використаного норадреналіну для ліквідації гіпотензії (АТ сер < 65 мм рт. ст.) в II групі (ЕДА) в 1,3 рази перевищувала таку в I групі (в/в лідокаїн) (сумарно в середньому  $203,4 \pm 85,6$  нг і  $162,3 \pm 71,9$  нг відповідно,  $P = 0,22$ ). Збільшення дози вказаного симпатоміметика у пацієнтів II групи пов'язано з розвитком симпатичного блоку в результаті ЕДА, що впливає на серцевий викид і периферичну перфузію та призводить до зниження АТ. В III групі використання норадреналіну в середньому становило  $149,4 \pm 104,4$  нг.

Зазначені особливості інфузійної терапії та потреби у симпатоміметичній підтримки для стабілізації параметрів макрогемодинаміки при обширних резекціях печінки на фоні застосованих підходів до знеболення раніше не висвітлювалися.

За результатами дослідження обґрунтовано та введено в клінічну практику алгоритм раціонального застосування лідокаїну різними шляхами введення як компонента знеболення при обширних резекціях печінки (рис. 5), який ґрунтується на врахуванні показів і протипоказів для призначення препарату, визначенні швидкості його введення, моніторингу можливих побічних ефектів та вмісту в крові, що дозволяє збільшити ефективність знеболення у 1,55 разів, зменшити синдром системної запальної відповіді за даними вмісту медіаторів запалення у крові на 62,2 %, забезпечити стабільність кровообігу порівняно з епідуральним шляхом введення препарату.



**Рис. 5.1** Алгоритм раціонального застосування лідокаїну різними шляхами введення як компонента знеболення при обширних резекціях печінки

## ВИСНОВКИ

У роботі наведено нове рішення важливого наукового та практичного завдання – підвищення ефективності інтраопераційного знеболення та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки з алгоритмізацією використання лідокаїну.

1. Інтра- та післяопераційна аналгетична ефективність внутрішньовенного (в/в) введення лідокаїну як ад'юванта за запропонованою методикою при обширних резекціях печінки не менш ефективна за комбінацію загальноприйнятого загального знеболення і епідуральної анестезії (ЕДА) лідокаїном і перевищує таку при класичному багатоконпонентному наркозі та традиційних наркотичних і ненаркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді, що проявляється збільшенням проміжку після закінчення оперативного втручання до першого введення наркотичного анальгетика до  $553,2 \pm 528,5$  хв порівняно з  $394,3 \pm 666,5$  хв при епідуральному і  $86,9 \pm 68,2$  хв – традиційному багатоконпонентному наркозі ( $P < 0,05$ ), зменшенням інтенсивності больового синдрому протягом чотирьох перших діб після операції в середньому в 1,46 разів порівняно з традиційним знеболенням та без суттєвої різниці ( $P > 0,05$ ) з епідуральним шляхом введення препарату.
2. Концентрація лідокаїну в крові при його в/в введенні оригінальним методом, незважаючи на обширну резекцію печінки, в більшості випадків становить менше за загальновизнаний токсичний рівень, так в середньому її рівень знаходиться в межах  $1,84 \pm 1,16$  мкг/мл через 2 години і  $2,62 \pm 2,56$  мкг/мл – через 14 годин після закінчення оперативного втручання, і навіть менше відповідних значень при епідуральному введенні препарату ( $2,37 \pm 1,08$  і  $2,85 \pm 1,25$  мкг/мл відповідно,  $P > 0,05$ ). Проте можливість в поодиноких випадках перевищення концентрації лідокаїну в крові токсичного рівня як при в/в, так і при епідуральному введенні препарату,

вимагає знаходження пацієнтів з обширною резекцією печінки на період використання лідокаїну у відділенні з можливістю моніторингу стану пацієнта, а через відсутність типових клінічних проявів токсичності доцільна безпосередня реєстрація вмісту препарату у крові.

3. На додаток до анагетичного лідокаїн володіє протизапальним ефектом і зменшує ступінь синдрому системної запальної відповіді, що проявляється зменшенням концентрації ІЛ-1 через 24 год після операції у 1,96 разів порівняно з багатокomпонентним знеболенням, ІЛ-4 – на 63,1 %, ІЛ-10 – з  $33,5 \pm 12,2$  нг/мл до  $8,52 \pm 2,4$  нг/мл без статистичної різниці з епідуральним шляхом введення препарату.
4. В/в введення лідокаїну порівняно з епідуральним шляхом його використання супроводжується більш стабільною інтраопераційною гемодинамікою, зменшенням потреби у симпатоміметичній підтримці норадреналіном з  $203,4 \pm 85,6$  нг до  $162,3 \pm 71,9$  нг ( $P = 0,22$ ) та зниженням об'єму інтраопераційної інфузійної терапії з  $9,4 \pm 2,5$  мл/кг·год при епідуральному введенні ( $P < 0,05$ ) та  $8,6 \pm 1,8$  мл/кг·год ( $P > 0,05$ ) – традиційному багатокomпонентному знеболенні до  $7,4 \pm 1,3$  мл/кг·год при в/в введенні лідокаїну.
5. За результатами дослідження обґрунтовано та введено в клінічну практику алгоритм раціонального застосування в/в введення лідокаїну як компонента знеболення при обширних резекціях печінки, який ґрунтується на врахуванні показів і протипоказів для призначення препарату, визначенні швидкості його введення, моніторингу можливих побічних ефектів та вмісту в крові, що дозволяє збільшити ефективність знеболення у 1,55 разів, зменшити синдром системної запальної відповіді за даними вмісту медіаторів запалення у крові на 62,2 %, забезпечити стабільність кровообігу порівняно з епідуральним шляхом введення препарату.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Використання в/в лідокаїну для лікування больового синдрому у складі багатокомпонентної анестезії має бути ратифіковано і схвалено локально в закладі охорони здоров'я. Його застосування повинно супроводжуватися стандартною процедурою, яка повинна включати: рекомендації щодо дозування, постійний моніторинг під час введення лідокаїну, розпізнавання несприятливих наслідків, лікування побічних ефектів, зокрема токсичності.
2. Коли варіант внутрішньовенного введення лідокаїну обговорюється з пацієнтом перед оперативним втручанням, необхідно отримати інформовану письмову згоду на застосування останнього, пацієнти повинні бути проінформовані про те, чого очікувати та повідомляти (при появі) не тільки симптомів токсичності лідокаїну, а також про всі нетипові відчуття.
3. Лікарі повинні ретельно розглянути відносні протипоказання до застосування внутрішньовенного лідокаїну. До них відносяться: захворювання серця, хворі з електролітними розладами, пацієнти з судомними розладами, порушеннями функції нирок або печінки, вагітність/годування груддю і неврологічні розлади.
4. Для розрахунку дози слід використовувати ідеальну масу тіла. Це можна розрахувати за простою формулою: ідеальна маса тіла = (зріст у см - 100) для чоловіків, і (зріст в см - 105) для жінок. Ідеальна та фактична маси тіла однакові, якщо ІМТ становить  $< 30 \text{ кг/м}^2$ .
5. Внутрішньовенне введення лідокаїну не слід застосовувати пацієнтам з масою тіла  $< 40 \text{ кг}$ .
6. Внутрішньовенне введення лідокаїну не слід застосовувати одночасно або протягом періоду дії інших місцевих анестезуючих втручань.
7. Рекомендована навантажувальна доза внутрішньовенного лідокаїну не більше 1,5% лідокаїну  $1,5 \text{ мг/кг}$  та  $1,0 \text{ мг/кг}\cdot\text{год}$  – підтримуюча

інтраопераційна доза. Така доза зазвичай призводить до концентрації в плазмі  $< 5$  мкг /мл, що є безпечним для пацієнта. Занадто швидке вливання ( $< 10$  хв), швидше за все, спричинить токсичність. Початкову дозу слід вводити виключно в присутності анестезіолога, під безперервним ЕКГ-контролем та пульсоксиметрію, з регулярним вимірюванням неінвазивного артеріального тиску (кожні 5–10 хвилин під час початкової інфузії та протягом перших 15 хвилин після неї).

8. В післяопераційному ранньому періоді впродовж 2–3 діб пацієнти безпечно можуть отримувати 0,7–1 мг/кг·год лідокаїну постійної інфузії з якісним анестетичним ефектом.
9. Необхідно використовувати відповідний окремий інфузійний пристрій.
10. Інфузію лідокаїну слід вводити через окрему спеціальну канюлю. Інфузійна лінія має бути промаркована та використовуватись виключно під інфузію лідокаїну, без перемикання на інші розчини.
11. При продовженні інфузії в/в лідокаїну в післяопераційному потрібно швидкість інфузії слід зменшити до 50 %.
12. Використання ЕДА шляху введення лідокаїну для лікування больового синдрому у складі багатокомпонентної анестезії має бути ратифіковано і схвалено локально в закладі охорони здоров'я. Його застосування повинно супроводжуватися стандартною процедурою, яка повинна включати: рекомендації щодо дозування, постійний моніторинг під час введення лідокаїну, розпізнавання несприятливих наслідків, лікування побічних ефектів, зокрема токсичності.
13. Коли варіант ЕДА введення лідокаїну обговорюється з пацієнтом перед оперативним втручанням, необхідно отримати інформовану письмову згоду на застосування останнього, пацієнти повинні бути проінформовані про те, чого очікувати та повідомляти (при появі) не тільки симптомів токсичності лідокаїну, а також про всі нетипові відчуття.



14. Лікарі повинні ретельно розглянути відносні протипоказання до застосування ЕДА шляху введення лідокаїн. До них відносяться: захворювання серця, хворі з електролітними розладами, пацієнти з судомними розладами, порушеннями функції нирок або печінки, вагітність/годування груддю і неврологічні розлади.
15. ЕДА лідокаїн 1,5 % 70–80 мг/год під час оперативного втручання, та в післяопераційному періоду лідокаїн 1,5 % в дозі 70 – 80 мг/год протягом 3 діб.
16. Моніторинг ЕКГ слід продовжувати впродовж всього періоду введення лідокаїну будь-яким шляхом, хоча слід зазначити, що серцево-судинні ознаки та зміни ЕКГ є пізніми проявами токсичності лідокаїну. Неврологічні симптоми та ознаки є найбільш ранніми та включають навколоротове поколювання, шум у вухах, запаморочення та неспокій. Особлива пильність потрібна пацієнтам із супутніми захворюваннями.
17. Клініцисти повинні пам'ятати про можливість токсичності, навіть якщо можуть існувати інші пояснення даної клінічної картини.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Khan, Adeel S et al. "Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review." *International journal of surgery* (London, England) vol. 52 (2018): 74-81. doi:10.1016/j.ijssu.2018.01.042
2. Simmonds, P C et al. "Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies." *British journal of cancer* vol. 94,7 (2006): 982-99. doi:10.1038/sj.bjc.6603033
3. O'Leary, Jacqueline G et al. "Surgery in the patient with liver disease." *Clinics in liver disease* vol. 13,2 (2009): 211-31. doi:10.1016/j.cld.2009.02.002
4. Clavien, Pierre-Alain et al. "Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation." *The New England journal of medicine* vol. 356,15 (2007): 1545-59. doi:10.1056/NEJMra065156.
5. Tsoris, Andrea. and Clinton A. Marlar. "Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease." StatPearls, StatPearls Publishing, 13 March 2023.
6. Fujiwara, Naoto et al. "Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine." *Journal of hepatology* vol. 68,3 (2018): 526-549. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.016
7. Morise, Zenichi. "Laparoscopic liver resection for the patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease." *Translational gastroenterology and hepatology* vol. 3 41. 16 Jul. 2018, doi:10.21037/tgh.2018.07.01
8. Manu-Priya S, Cubas G et al. "Postoperative analgesia in laparoscopic liver resection: an international survey. " *Edorium Journal Anesth* vol. 3. (2016):14–21, doi:10.5348/A05-2016-8-OA-4
9. Brown, Emery N et al. "Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice." *Anesthesia and analgesia* vol. 127,5 (2018): 1246-1258. doi:10.1213/ANE.0000000000003668

10. Liu, Yufeng et al. "Evaluation of Intravenous Parecoxib Infusion Pump of Patient-Controlled Analgesia Compared to Fentanyl for Postoperative Pain Management in Laparoscopic Liver Resection." *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* vol. 24 8224-8231. 15 Nov. 2018, doi:10.12659/MSM.913182
11. Tzimas, P et al. "Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection." *Anaesthesia* vol. 68,6 (2013): 628-35. doi:10.1111/anae.12191
12. Pustetto, Marco et al. "Intravenous lidocaine to prevent endothelial dysfunction after major abdominal surgery: a randomized controlled pilot trial." *BMC anaesthesiology* vol. 20,1 155. 23 Jun. 2020, doi:10.1186/s12871-020-01075-x
13. Hanson, Neil A et al. "Comparison of continuous intravenous lidocaine versus transversus abdominis plane block for kidney transplant surgery: a randomized, non-inferiority trial." *Regional anesthesia and pain medicine* vol. 46,11 (2021): 955-959. doi:10.1136/rapm-2021-102973
14. Dunn, Lauren K, and Marcel E Durieux. "Perioperative Use of Intravenous Lidocaine." *Anesthesiology* vol. 126,4 (2017): 729-737. doi:10.1097/ALN.0000000000001527
15. Noba, L et al. "Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* vol. 24,4 (2020): 918-932. doi:10.1007/s11605-019-04499-0
16. Pędziwiatr, Michał et al. "Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery." *Medical oncology (Northwood, London, England)* vol. 35,6 95. 9 May. 2018, doi:10.1007/s12032-018-1153-0
17. Nada, Eman M, and Abdulmajeed Alabdulkareem. "Morphine versus fentanyl patient-controlled analgesia for postoperative pain control in major hepatic resection surgeries including living liver donors: A retrospective

- study.” *Saudi journal of anaesthesia* vol. 12,2 (2018): 250-255. doi:10.4103/sja.SJA\_625\_17
18. Cashman, J N, and S J Dolin. “Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data.” *British journal of anaesthesia* vol. 93,2 (2004): 212-23. doi:10.1093/bja/ae180
  19. Lee, Lorri A et al. “Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis.” *Anesthesiology* vol. 122,3 (2015): 659-65. doi:10.1097/ALN.0000000000000564
  20. Stewart, Jesse W et al. “Pain Management After Open Liver Resection: Epidural Analgesia Versus Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block.” *Cureus* vol. 14,8 e28185. 19 Aug. 2022, doi:10.7759/cureus.28185
  21. Jacquenod, Pierre et al. “Incidence and Risk Factors of Coagulation Profile Derangement After Liver Surgery: Implications for the Use of Epidural Analgesia-A Retrospective Cohort Study.” *Anesthesia and analgesia* vol. 126,4 (2018): 1142-1147. doi:10.1213/ANE.0000000000002457
  22. Tzimas, Petros et al. “Perioperative Coagulation Profile in Major Liver Resection for Cancer: A Prospective Observational Study.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 122,10 (2022): 1662-1672. doi:10.1055/a-1839-0355
  23. Shin, Jungho, and Suk-Won Suh. “Influence of fluid balance on postoperative outcomes after hepatic resection in patients with left ventricular diastolic dysfunction.” *Frontiers in surgery* vol. 9 1036850. 16 Nov. 2022, doi:10.3389/fsurg.2022.1036850
  24. Soleimanpour, Hassan et al. “Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review.” *Hepatitis monthly* vol. 16,4 e32636. 6 Mar. 2016, doi:10.5812/hepatmon.32636
  25. Rudin, Asa et al. “Morphine metabolism after major liver surgery.” *Anesthesia and analgesia* vol. 104,6 (2007): 1409-14, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000261847.26044.1d

26. García-Cortés, Miren, and Alberto García-García. "Management of Pharmacologic Adverse Effects in Advanced Liver Disease." *Clinical drug investigation* vol. 42,Suppl 1 (2022): 33-38. doi:10.1007/s40261-022-01150-w
27. Kuip, Evelien J M et al. "A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients." *British journal of clinical pharmacology* vol. 83,2 (2017): 294-313. doi:10.1111/bcp.13129
28. Gomes, Milan. "Perioperative risk factors for acute kidney injury following liver resection surgery. " *Edori Journal Anesthesia* vol. 5 (2019) doi: 10.5348/100017A05ZM2019OA
29. Murphy, E J. "Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease." *Anaesthesia and intensive care* vol. 33,3 (2005): 311-22. doi:10.1177/0310057X0503300306
30. Bosilkovska, Marija et al. "Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications." *Drugs* vol. 72,12 (2012): 1645-69. doi:10.2165/11635500-000000000-00000
31. Colvin, L A, and M T Fallon. "Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge." *British journal of anaesthesia* vol. 104,2 (2010): 125-7. doi:10.1093/bja/aep392
32. Fawcett, William J, and Gabriele Baldini. "Optimal analgesia during major open and laparoscopic abdominal surgery." *Anesthesiology clinics* vol. 33,1 (2015): 65-78. doi:10.1016/j.anclin.2014.11.005
33. Harnsberger, Cristina R et al. "Postoperative Ileus." *Clinics in colon and rectal surgery* vol. 32,3 (2019): 166-170. doi:10.1055/s-0038-1677003
34. Gan, Tong J et al. "Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries." *Current medical research and opinion* vol. 31,4 (2015): 677-86. doi:10.1185/03007995.2015.1005833
35. Wang, Yun et al. "The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction." *The American journal of geriatric*

- psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* vol. 15,1 (2007): 50-9.  
doi:10.1097/01.JGP.0000229792.31009.da
36. O'Neill, Archana, and Philipp Lirk. "Multimodal Analgesia." *Anesthesiology clinics* vol. 40,3 (2022): 455-468. doi:10.1016/j.anclin.2022.04.002
  37. Hausken, John et al. "Thoracic Epidural Analgesia for Postoperative Pain Management in Liver Transplantation: A 10-year Study on 685 Liver Transplant Recipients." *Transplantation direct* vol. 7,2 e648. 7 Jan. 2021, doi:10.1097/TXD.0000000000001101
  38. Dieu, Audrey et al. "Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations." *Regional anesthesia and pain medicine* vol. 46,5 (2021): 433-445. doi:10.1136/rapm-2020-101933
  39. Page, Andrew et al. "Epidural analgesia in hepatic resection." *Journal of the American College of Surgeons* vol. 206,6 (2008): 1184-92. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.041
  40. Mallett, S V et al. "Alterations in coagulation following major liver resection." *Anaesthesia* vol. 71,6 (2016): 657-68. doi:10.1111/anae.13459
  41. Matot, Idit et al. "Epidural anesthesia and analgesia in liver resection." *Anesthesia and analgesia* vol. 95,5 (2002): 1179-81, table of contents. doi:10.1097/00000539-200211000-00009
  42. Knaak, Cornelia et al. "Epidural Anesthesia in Liver Surgery-A Propensity Score-Matched Analysis." *Pain medicine (Malden, Mass.)* vol. 21,11 (2020): 2650-2660. doi:10.1093/pm/pnaa130
  43. Su, Jackson et al. "Incidence of epidural hematoma from use of epidural analgesia for hepatic resection surgery: A retrospective study." *Journal of clinical anesthesia* vol. 62 (2020): 109719. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109719

44. Rawal, Narinder. "Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks?." *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* vol. 35,1 (2021): 53-65. doi:10.1016/j.bpa.2020.12.001
45. Sanford, Dominic E et al. "Improved peri-operative outcomes with epidural analgesia in patients undergoing a pancreatectomy: a nationwide analysis." *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* vol. 17,6 (2015): 551-8. doi:10.1111/hpb.12392
46. Zheng, Hong-Xiang et al. "Spontaneous Spinal Epidural Hematoma After Normal Spontaneous Delivery with Epidural Analgesia: Case Report and Literature Review." *World neurosurgery* vol. 137 (2020): 214-217. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.240
47. Motamed, Cyrus et al. "An analysis of postoperative epidural analgesia failure by computed tomography epidurography." *Anesthesia and analgesia* vol. 103,4 (2006): 1026-32. doi:10.1213/01.ane.0000237291.30499.32.
48. Tanner, Brandon et al. "Coagulation profile following liver resection: Does liver cirrhosis affect thromboelastography?." *American journal of surgery* vol. 215,3 (2018): 406-409. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.10.047
49. Lim, H J et al. "Postoperative coagulopathy after liver resection--implications for epidural analgesia." *Anaesthesia and intensive care* vol. 34,1 (2006): 118-9.
50. Walia, Ann. "Anesthetic management for liver resection." *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* vol. 10,2 (2006): 168-9. doi:10.1016/j.gassur.2005.09.024
51. Neuenfeldt, Friederike S et al. "Coagulopathies in Intensive Care Medicine: Balancing Act between Thrombosis and Bleeding." *Journal of clinical medicine* vol. 10,22 5369. 18 Nov. 2021, doi:10.3390/jcm10225369
52. Tsui, S L et al. "Delayed epidural catheter removal: the impact of postoperative coagulopathy." *Anaesthesia and intensive care* vol. 32,5 (2004): 630-6. doi:10.1177/0310057X0403200503

53. Cook, T M et al. "Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists." *British journal of anaesthesia* vol. 102,2 (2009): 179-90. doi:10.1093/bja/aen360
54. Ho, Anthony M H et al. "Hemostatic parameters after hepatectomy for cancer." *Hepato-gastroenterology* vol. 54,77 (2007): 1494-8.
55. Gogarten, Wiebke et al. "Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology." *European journal of anaesthesiology* vol. 27,12 (2010): 999-1015. doi:10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f
56. Vandermeulen, Erik. "Regional anaesthesia and anticoagulation." Best practice & research. *Clinical anaesthesiology* vol. 24,1 (2010): 121-31. doi:10.1016/j.bpa.2009.09.004
57. Seidel, Ronald et al. "Serious Complications After Epidural Catheter Placement: Two Case Reports." *Local and regional anesthesia* vol. 14 117-124. 24 Jul. 2021, doi:10.2147/LRA.S324362
58. Nguyen, Micheline et al. "Epidural hematoma following epidural catheter removal after a single dose of clopidogrel." *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* vol. 67,3 (2020): 390-391. doi:10.1007/s12630-019-01495-5
59. Revie, Erica J et al. "Effectiveness of epidural analgesia following open liver resection." *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* vol. 13,3 (2011): 206-11. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00274.x
60. Li, Jiang et al. "Effect of Severity of Liver Cirrhosis on Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma After Liver Resection and Microwave Coagulation." *Frontiers in oncology* vol. 11 745615. 6 Oct. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.745615



61. Karakoc, Derya et al. "The effect of hepatectomy on coagulation: an evaluation by thromboelastography." *European journal of gastroenterology & hepatology* vol. 22,1 (2010): 43-8. doi:10.1097/MEG.0b013e32832f5bd1
62. Oo, June et al. "Coagulation in liver surgery: an observational haemostatic profile and thromboelastography study." *ANZ journal of surgery* vol. 90,6 (2020): 1112-1118. doi:10.1111/ans.15912
63. Kambakamba, P et al. "Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection." *The British journal of surgery* vol. 102,7 (2015): 805-12. doi:10.1002/bjs.9810
64. Lehman, Li-Wei et al. "Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients." *Computing in cardiology* vol. 37 (2010): 1095-1098.
65. Amini, Neda et al. "A nationwide analysis of the use and outcomes of perioperative epidural analgesia in patients undergoing hepatic and pancreatic surgery." *American journal of surgery* vol. 210,3 (2015): 483-91. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.04.009
66. Kasivisvanathan, Ramanathan et al. "A prospective cohort study of intrathecal versus epidural analgesia for patients undergoing hepatic resection." *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* vol. 16,8 (2014): 768-75. doi:10.1111/hpb.12222
67. Uhrbrand, Peter et al. *Ugeskrift for laeger* vol. 180,31 (2018): V01180083.
68. Hamill, J F et al. "Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal?." *Anesthesiology* vol. 55,5 (1981): 578-81. doi:10.1097/00000542-198111000-00016
69. Daykin, Harriet. "The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review." *British journal of pain* vol. 11,1 (2017): 23-31. doi:10.1177/2049463716676205
70. Masic, Dalila et al. "Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review." *Pharmacotherapy* vol. 38,12 (2018): 1250-1259. doi:10.1002/phar.2189

71. Heath, Chloe et al. "Perioperative intravenous lidocaine use in children." *Paediatric anaesthesia* vol. 33,5 (2023): 336-346. doi:10.1111/pan.14608
72. Dai, Yue'e et al. "Impact of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain and rapid recovery of patients undergoing gastrointestinal tumor surgery: a randomized, double-blind trial." *Journal of gastrointestinal oncology* vol. 11,6 (2020): 1274-1282. doi:10.21037/jgo-20-505
73. Weibel, S et al. "Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis." *British journal of anaesthesia* vol. 116,6 (2016): 770-83. doi:10.1093/bja/aew101
74. Hyland, Sara J et al. "Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide." *Healthcare (Basel, Switzerland)* vol. 9,3 333. 16 Mar. 2021, doi:10.3390/healthcare9030333
75. Hollmann, M W, and M E Durieux. "Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?." *Anesthesiology* vol. 93,3 (2000): 858-75. doi:10.1097/00000542-200009000-00038
76. Xu, Siqi et al. "Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial." *BMC anesthesiology* vol. 21,1 3. 6 Jan. 2021, doi:10.1186/s12871-020-01219-z
77. Corrêa, Janaina Maria Xavier et al. "Antinociceptive and analgesic effect of continuous intravenous infusion of maropitant, lidocaine and ketamine alone or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy." *Acta veterinaria Scandinavica* vol. 63,1 49. 27 Nov. 2021, doi:10.1186/s13028-021-00615-w
78. Körner, Jannis et al. "Sodium Channels and Local Anesthetics-Old Friends With New Perspectives." *Frontiers in pharmacology* vol. 13 837088. 28 Mar. 2022, doi:10.3389/fphar.2022.837088
79. Aguilar, J S et al. "Inhibition by local anesthetics, phentolamine and propranolol of [3H]quinuclidinyl benzylate binding to central muscarinic

- receptors.” *European journal of pharmacology* vol. 68,3 (1980): 317-26. doi:10.1016/0014-2999(80)90529-4
80. Bittencourt, A L, and R N Takahashi. “Mazindol and lidocaine are antinociceptives in the mouse formalin model: involvement of dopamine receptor.” *European journal of pharmacology* vol. 330,2-3 (1997): 109-13. doi:10.1016/s0014-2999(97)00182-9
81. Sinclair, R et al. “Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB<sub>4</sub> release and IL-1 secretion in vitro.” *Acta anaesthesiologica Scandinavica* vol. 37,2 (1993): 159-65. doi:10.1111/j.1399-6576.1993.tb03693.x
82. Xiang, Jing et al. “Lidocaine relieves murine allergic rhinitis by regulating the NF- $\kappa$ B and p38 MAPK pathways.” *Experimental and therapeutic medicine* vol. 23,3 (2022): 193. doi:10.3892/etm.2022.11116
83. Cao, Jiao et al. “Characterization of interactions between local anesthetics and histamine H<sub>1</sub> receptor by cell membrane chromatography model.” *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* vol. 196 (2021): 113911. doi:10.1016/j.jpba.2021.113911
84. Soto, G et al. “Intravenous lidocaine infusion.” “Perfusión de lidocaína intravenosa.” *Revista española de anestesiología y reanimación* vol. 65,5 (2018): 269-274. doi:10.1016/j.redar.2018.01.004
85. Hendrickson, H S, and M C van Dam-Mieras. “Local anesthetic inhibition of pancreatic phospholipase A<sub>2</sub> action on lecithin monolayers.” *Journal of lipid research* vol. 17,4 (1976): 399-405.
86. Hendrickson, H S. “The penetration of local anesthetics into phosphatidylcholine monolayers.” *Journal of lipid research* vol. 17,4 (1976): 393-8.
87. Yang, Xi et al. “A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine.” *Medicine* vol. 99,17 (2020): e19898. doi:10.1097/MD.00000000000019898

88. Horrobin, D F, Manku, M S. "Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrhythmic, anti-malarial, tricyclic anti-depressant and methyl xanthine compounds. Effects on membranes and on nucleic acid function. " *Medical Hypotheses* vol. 3 (1977): 71-86 [PMID: 197384 DOI: 10.1016/0306-9877(77)90057-3]
89. Bahar, Entaz, and Hyonok Yoon. "Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 57,8 782. 30 Jul. 2021, doi:10.3390/medicina57080782
90. Kazimierczak, W et al. "The action of local anaesthetics on histamine release." *Biochemical pharmacology* vol. 25,15 (1976): 1747-50. doi:10.1016/0006-2952(76)90409-3
91. Hermanns, Henning et al. "Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review." *British journal of anaesthesia* vol. 123,3 (2019): 335-349. doi:10.1016/j.bja.2019.06.014
92. Imran, Eisha et al. "Comparative Analysis of Different Local Anesthetic Solutions Available in Market: An In Vitro and Clinical Study." *European journal of dentistry* vol. 15,4 (2021): 660-668. doi:10.1055/s-0041-1727553
93. Nakagawara, M et al. Masui. "Effects of anesthetics on the superoxide releasing activity of human polymorphonuclear leukocytes". *The Japanese journal of anesthesiology* vol. 34,6 (1985): 754-9.
94. Mikawa, K et al. "Effects of ropivacaine on human neutrophil function: comparison with bupivacaine and lidocaine." *European journal of anaesthesiology* vol. 20,2 (2003): 104-10. doi:10.1017/s026502150300019x
95. Terkawi, Abdullah S et al. "A Clinical Comparison of Intravenous and Epidural Local Anesthetic for Major Abdominal Surgery." *Regional anesthesia and pain medicine* vol. 41,1 (2016): 28-36. doi:10.1097/AAP.0000000000000332
96. Rekatsina, Martina et al. "Effects of Intravenous Dexmedetomidine Versus Lidocaine on Postoperative Pain, Analgesic Consumption and Functional

- Recovery After Abdominal Gynecological Surgery: A Randomized Placebo-controlled Double Blind Study.” *Pain physician* vol. 24,7 (2021): E997-E1006.
97. Xu, Yan et al. “Efficacy of Perioperative Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for 72 Hours on Postoperative Pain and Recovery in Patients Undergoing Hepatectomy: Study Protocol for a Prospective Randomized Controlled Trial.” *Journal of pain research* vol. 14 3665-3674. 1 Dec. 2021, doi:10.2147/JPR.S341550
  98. Foo, I et al. “The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety.” *Anaesthesia* vol. 76,2 (2021): 238-250. doi:10.1111/anae.15270
  99. De Oliveira, Kyle, and Naveen Eipe. “Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Single-Institution Retrospective Study.” *Drugs - real world outcomes* vol. 7,3 (2020): 205-212. doi:10.1007/s40801-020-00205-8
  100. Weibel, Stephanie et al. “Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults.” *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 6,6 CD009642. 4 Jun. 2018, doi:10.1002/14651858.CD009642.pub3
  101. Chen, Po-Chuan et al. “Intravenous Infusion of Lidocaine for Bowel Function Recovery After Major Colorectal Surgery: A Critical Appraisal Through Updated Meta-Analysis, Trial Sequential Analysis, Certainty of Evidence, and Meta-Regression.” *Frontiers in medicine* vol. 8 759215. 27 Jan. 2022, doi:10.3389/fmed.2021.759215
  102. Jayaprabhu, Namitha Birur et al. “A Randomized Controlled Trial Comparing Intravenous Lidocaine Infusion With Thoracic Epidural for Perioperative Analgesia and Quality of Recovery After Surgery in Laparoscopic Left-Sided Colon and Sphincter-Sparing Rectal Resection Surgery.” *Cureus* vol. 14,4 e23758. 2 Apr. 2022, doi:10.7759/cureus.23758
  103. Hung, Kuo-Chuan et al. “Efficacy of intraoperative intravenous lidocaine for postoperative analgesia following bariatric surgery: a meta-analysis of

- randomized controlled studies.” *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* vol. 18,1 (2022): 135-147. doi:10.1016/j.soard.2021.08.014
104. Tsai, Sung Huang Laurent et al. “The analgesic effect of intravenous lidocaine versus intrawound or epidural bupivacaine for postoperative opioid reduction in spine surgery: A systematic review and meta-analysis.” *Clinical neurology and neurosurgery* vol. 201 (2021): 106438. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106438
105. Wallin, G et al. “Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery.” *Anesthesia and analgesia* vol. 66,10 (1987): 1008-13.
106. Lee, Ingrid Wing-Sum, and Stefan Schraag. “The Use of Intravenous Lidocaine in Perioperative Medicine: Anaesthetic, Analgesic and Immuno-Modulatory Aspects.” *Journal of clinical medicine* vol. 11,12 3543. 20 Jun. 2022, doi:10.3390/jcm11123543
107. Soto, G et al. “Intravenous lidocaine infusion.” “Perfusión de lidocaína intravenosa.” *Revista española de anestesiología y reanimación* vol. 65,5 (2018): 269-274. doi:10.1016/j.redar.2018.01.004
108. Wei, Shi et al. “The effects of intravenous lidocaine on wound pain and gastrointestinal function recovery after laparoscopic colorectal surgery.” *International wound journal* vol. 17,2 (2020): 351-362. doi:10.1111/iwj.13279.
109. Boswell, Michael R et al. “Lidocaine for postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review.” *Journal of cardiothoracic surgery* vol. 16,1 157. 31 May. 2021, doi:10.1186/s13019-021-01549-0
110. Thong, Ivan S K et al. “The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?.” *Scandinavian journal of pain* vol. 18,1 (2018): 99-107. doi:10.1515/sjpain-2018-0012
111. Cleophas T. J., Zwinderman A. H. *SPSS for Starters and 2nd Levelers*. (2016). doi:10.1007/978-3-319-20600-4

112. Sun, Yanxia et al. "Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Diseases of the colon and rectum* vol. 55,11 (2012): 1183-94. doi:10.1097/DCR.0b013e318259bcd8
113. Greenwood, E et al. "Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery-measurement of plasma levels." *Perioperative medicine (London, England)* vol. 8 1. 26 Feb. 2019, doi:10.1186/s13741-019-0112-4
114. Listing, Hannah, and Daniel Pöpping. "PRO: Epiduralanalgesie – Goldstandard bei abdominalen und thorakalen Eingriffen" [Pro: Epidural Analgesia Remains the Gold Standard for Abdominal and Thoracic Surgery]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* vol. 53,4 (2018): 237-244. doi:10.1055/s-0043-104668
115. Tympa, Aliko et al. "Anesthetic Considerations in Hepatectomies under Hepatic Vascular Control." *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery* vol. 2012 (2012): 720754. doi:10.1155/2012/720754
116. Nakamoto, Shiroh et al. "Complex effects of continuous vasopressor infusion on fluid responsiveness during liver resection: A randomised controlled trial." *European journal of anaesthesiology* vol. 36,9 (2019): 667-675. doi:10.1097/EJA.0000000000001046
117. Kesici, Sevgi et al. "Antibacterial effects of lidocaine and adrenaline." *International wound journal* vol. 16,5 (2019): 1190-1194. doi:10.1111/iwj.13182
118. Caracas, Hugo Cesar Pinto Marques et al. "The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review." *Journal of dentistry* vol. 37,2 (2009): 93-7. doi:10.1016/j.jdent.2008.10.005
119. Terkawi, Abdullah S et al. "A Clinical Comparison of Intravenous and Epidural Local Anesthetic for Major Abdominal Surgery." *Regional*

*anesthesia and pain medicine* vol. 41,1 (2016): 28-36.  
doi:10.1097/AAP.0000000000000332

120. Ortiz, Michele Purper et al. "Effect of endovenous lidocaine on analgesia and serum cytokines: double-blinded and randomized trial." *Journal of clinical anesthesia* vol. 35 (2016): 70-77.  
doi:10.1016/j.jclinane.2016.07.021