

Р.А. Зацаринний¹, А.В. Біляєв², Л.Д. Танцюра², Ю.А. Іскра², О.О. Підопригора¹

Ефективність і безпечність безперервного внутрішньовенного введення лідокаїну як компонента інтраопераційного знеболювання та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки

¹ ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені Л.П. Шупика, м. Київ

Paediatric Surgery(Ukraine). 2023. 4(81):6-13; doi 10.15574/PS.2023.81.6

For citation: Zatsarynnyi RA, Biliaiev AV, Tantsiura LD, Iskra IA, Pidopryhora OO. (2023). Efficacy and safety of continuous intravenous lidocaine administration as a component of intraoperative analgesia and postoperative intensive care in extensive liver resections. Paediatric Surgery (Ukraine). 4(81): 6-13. doi: 10.15574/PS.2023.81.6.

Мета – підвищити ефективність і визначити безпечність інтраопераційного знеболювання та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки внутрішньовенним (в/в) введенням лідокаїну порівняно з традиційним знеболюванням і застосуванням епідуральної анестезії (ЕДА).

Матеріали та методи. Обстежено та проаналізовано 108 хворих віком від 18 років, яким виконували обширну резекцію печінки. Досліджених хворих залежно від вибору інтра- і післяопераційного знеболювання стратифіковано в три групи: I група (22 пацієнти) – в/в введення лідокаїну + традиційне інтра- та післяопераційне знеболювання, II група (73 хворі) – ЕДА в торакальному відділі хребта + традиційне інтра- та післяопераційне знеболювання, III (13 пацієнтів) група – контрольна, у якій застосовували тільки традиційне інтра- та післяопераційне знеболювання.

Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента, непараметричного U-критерію Манна–Вітні, критерію χ^2 Пірсона.

Результати. Концентрація лідокаїну в крові за 2 години після операції була вищою в II групі ($2,37 \pm 1,08$ мкг/мл) порівняно з I групою ($1,84 \pm 1,16$ мкг/мл). Величини за 14 год після втручання практично не відрізнялися ($2,62 \pm 2,56$ мкг/мл – у I групі, $2,85 \pm 1,25$ мкг/мл – у II групі). У поодиноких випадках вміст місцевого анестетика перевищував токсичний рівень без відповідної клінічної симптоматики. Призначення лідокаїну в/в приводило до зменшення інтенсивності болю протягом чотирьох діб після операції практично в 1,5 раза, епідуральним шляхом – в 1,5–2 раза порівняно з традиційним підходом до знеболювання, а також супроводжувалося подовженням часового проміжку до першого введення наркотичного анальгетика з $86,9 \pm 68,2$ хв до $394,3 \pm 666,5$ хв і $553,2 \pm 52,8,5$ хв, відповідно.

Зміна шляху введення місцевого анестетика з епідурального на в/в приводила до зменшення об'єму інфузійної інтраопераційної терапії з $9,4 \pm 2,5$ мл/кг/год до $7,4 \pm 1,3$ мл/кг/год, а також до редукції дози використаного норадреналіну для ліквідації гіпотензії в 1,3 раза.

Призначення лідокаїну послабляло інтенсивність синдрому системної запальної відповіді, що проявлялося редукцією концентрації IL-1, IL-4, IL-10 порівняно з багатокомпонентним знеболюванням без статистичної різниці з епідуральним шляхом введення препарату.

Висновки. Застосування лідокаїну як ад'юванту традиційного інтра- і післяопераційного знеболювання обширної резекції печінки зменшує інтенсивність болю, ступінь синдрому системної запальної відповіді. Зміна методу застосування лідокаїну з епідурального на в/в приводить до стабільнішого інтраопераційного кровообігу, редукції об'єму інфузійної терапії та потреби в симпатоміметичній підтримці без збільшення концентрації в крові, а в запропонованій методиці є привабливою альтернативою епідуральному знеболюванню.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: обширна резекція печінки, знеболювання, багатокомпонентний наркоз, лідокаїн, епідуральна анестезія, больовий синдром, протизапальний ефект.

Efficacy and safety of continuous intravenous lidocaine administration as a component of intraoperative analgesia and postoperative intensive care in extensive liver resections

R.A. Zatsarynyj¹, A.V. Biliaiev², L.D. Tantsiura², I.A. Iskra², O.O. Pidopryhora¹

¹Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose – to improve the effectiveness and determine the safety of intraoperative analgesia and postoperative intensive care for extensive liver resections with intravenous lidocaine compared with traditional analgesia and the use of epidural anesthesia.

Materials and methods. 108 patients of 18 years of age and older who underwent extensive liver resection were examined and analyzed. The studied patients were stratified into three groups, depending on the choice of intra- and postoperative analgesia: the Group I (22 patients) – intravenous lidocaine administration + traditional intra- and postoperative analgesia, the Group II (73 patients) – epidural anesthesia (EDA) in the thoracic spine + traditional intra- and postoperative analgesia, the Group III (13 patients) – control, which used only traditional intra- and postoperative analgesia.

Probability of differences was assessed using Student's t-test, non-parametric Mann–Whitney U-test, Pearson's χ^2 test.

Results. The blood lidocaine concentration in 2 hours after surgery was higher in the Group II ($2.37 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$) compared to the Group I ($1.84 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$). The values for 14 hours after the intervention did not differ ($2.62 \pm 2.56 \mu\text{g/ml}$ – in the Group I, $2.85 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ – in the Group II). In some cases, the local anesthetic content exceeded the toxic level without corresponding clinical symptoms. Intravenous lidocaine administration led to a decrease pain intensity within 4 days after surgery by almost 1.5 times, epidural administration – by 1.5–2 times compared to the standard analgesia, and was also accompanied by a lengthening of the time interval until the first injection of narcotic analgesics from 86.9 ± 68.2 min to 394.3 ± 666.5 and $553.2 \pm 52.8.5$ min, respectively.

Changing the route of local anesthetic administration from epidural to intravenous led to decrease intraoperative volume of infusion therapy from 9.4 ± 2.5 ml/kg/h to 7.4 ± 1.3 ml/kg/h, as well as to reduction of the norepinephrine dose to eliminate hypotension by 1.3 times.

Lidocaine administration attenuated the intensity of the systemic inflammatory response syndrome, which was manifested by a reduction in the concentration of IL-1, IL-4, IL-10 compared to multicomponent analgesia without a statistical difference with the epidural route of lidocaine administration.

Conclusions. The use of lidocaine as an adjuvant in traditional intra- and postoperative analgesia for extensive liver resection reduces pain intensity and the degree of systemic inflammatory response syndrome. Changing the method of using lidocaine from epidural to intravenous leads to more stable intraoperative blood circulation, reduction the volume of infusion therapy and the need for sympathomimetic support without increasing blood concentration, and in the proposed method is an attractive alternative to epidural analgesia.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the patients was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: extensive liver resection, analgesia, multicomponent anesthesia, lidocaine, epidural anesthesia, pain syndrome, anti-inflammatory effect.

Вступ

Обширні резекції печінки – складні та травматичні операції. У разі їх проведення «золотим стандартом» підвищення ефективності традиційного знеболювання є епідуральна анестезія (ЕДА) [8]. Проте вона, крім позитивних результатів (потенціювання інтраопераційного знеболювання, можливість пролонгованої післяопераційної аналгезії, поліпшення результатів інтенсивної післяопераційної терапії – швидше відновлення перистальтики, можливість більш раннього

початку ентерального харчування, зменшення ймовірності дихальної недостатності тощо), має ряд негативних (можливість гіпотензії, травмування судин епідурального простору тощо) [4]. Додатково, реалізувати ЕДА не завжди можливо, оскільки протипоказанням для її виконання є розлади гемостазу (що нерідко зустрічається у хворих із патологією печінки) з небезпекою виникнення підвищеної кровоточивості та формування епідуральної гематоми і непоправних неврологічних наслідків [7,9]. Наразі ведеться пошук

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

Таблиця 1

Групи розподілу пацієнтів за методом інтра- та післяопераційного знеболювання

Етап знеболювання	Група пацієнтів		
	I (n=22)	II (n=73)	III (n=13)
Інтраопераційний	Багатокомпонентний наркоз з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень: інгаляційний анестетик севофлуран (мінімальна альвеолярна концентрація- 0,7–1,0) + наркотичний анальгетик фентаніл 0,005% у дозі 2–3 мкг/кг/год + м'язова релаксація рокуроніумом 0,2 мг/кг/год + лідокаїн 1,5% 1,5 мг/кг в/в – навантажувальна доза; 1 мг/кг/год – підтримувальна доза (з продовженням протягом 3 діб після операції постійною інфузією 0,7–1 мг/кг/год)	+ ЕДА лідокаїном 1,5% 70–80 мг/год (з продовженням протягом 3 діб після операції)	–
Післяопераційний	Парацетамол в/в 3 г/добу + декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу + лідокаїн в/в 1,5% у дозі 0,7–1,0 мг/кг/год постійною інфузією протягом 3 діб після операції	+ ЕДА лідокаїн 1,5% у дозі 70–80 мг/год протягом 3 діб після операції	–

альтернативних способів потенціювання традиційного багатокомпонентного наркозу. Одним із таких методів, що привертає до себе увагу останніми роками, є внутрішньовенне (в/в) введення лідокаїну [2,5,10]. Складність цього підходу до знеболювання полягає в тому, що печінка є основним органом метаболізму препарату, а застосування лікарського засобу при обширній резекції може супроводжуватися збільшенням імовірності токсичних реакцій (ментальні порушення, судоми, колапс, асистолія). У доступній літературі немає даних про концентрацію лідокаїну в крові, системні ефекти препарату, безпечність у разі його в/в введення для інтра- та післяопераційного знеболювання при обширних резекціях печінки, а також про порівняння зазначених ефектів із такими, що спостерігаються при ЕДА. Крім цього, загальноприйнято, що лідокаїн володіє знеболювальною і протиаритмічною активністю. Останнім часом з'явилися суперечливі попередні дані про антибактеріальний і протизапальний ефекти препарату [2,5,10], що загалом дає змогу припускати плеотропну його дію, яка може мати потенційно позитивне значення для хворих у периопераційний період.

Мета дослідження – підвищити ефективність і визначити безпечність інтраопераційного знеболювання та післяопераційної інтенсивної терапії при обширних резекціях печінки в/в введенням лідокаїну порівняно з традиційним знеболюванням і застосуванням ЕДА.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено та проаналізовано 108 хворих, яким виконували обширну резекцію печінки за 2020–2021 рр. у відділенні хірургії та трансплантації печінки ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України. Досліджених хворих залежно від вибору інтра- і

післяопераційного знеболювання стратифіковано в три групи: I група (22 пацієнти) – досліджувана (група в/в введення лідокаїну + традиційне інтра- та післяопераційне знеболювання), II (73 хворих) група – порівняння (група ЕДА в торакальному відділі хребта + традиційне інтра- та післяопераційне знеболювання), III (13 пацієнтів) група – контрольна, у якій застосовували традиційне багатокомпонентне інтра- та післяопераційне знеболювання (табл. 1).

Виділені групи досліджених не різнилися між собою за віком хворих (54,3±13,8 року – I група, 48,8±14,6 року – II група, 53,0±11,0 року – III група), розподілом за статтю (відповідно 36% чоловіків і 64% жінок; 38% і 62%; 46% і 54%), індексом маси тіла (відповідно 26,5±5,0 кг/м², 25,6±4,6 кг/м², 24,9±4,6 кг/м²), ризиком анестезіологічного втручання за Американською класифікацією анестезіологів (I група: ризик II ступеня – 82%, III ступеня – 18%; II група: відповідно 82% і 18%; III група: відповідно 92% і 8%), показаннями для операції (I група: доброякісне захворювання печінки – 50%, злоякісне – 50%; II група: відповідно 52% і 48%, III група: відповідно 61% і 39%), тривалістю операції (I група – 382,2±122,2 хв, II група – 469,5±196,6 хв, III група – 374,2±157,5 хв), показником Чалд-П'ю.

Крім традиційних інструментальних і лабораторних методів, необхідних для встановлення / підтвердження діагнозу та інтра- і післяопераційної курації та моніторингу хворих при обширній резекції печінки, визначено концентрацію лідокаїну в крові оригінальним методом (розробленим разом із Науковим центром превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України), який полягає у виявленні та кількісному визначенні лідокаїну в плазмі людини з використанням очищення коагуляцією та ультрацентрифугу-

ванням за температури +4,0°C та з подальшим кількісним визначенням методом ВЕРХ Orbitrap HRMS. Вміст лідокаїну реєстрували за 2 і 14 годин після оперативного втручання, що, за припущенням, відповідало досягненню сталої концентрації лікарської сполуки у крові після початку її введення та накопичення на тлі обширної резекції печінки.

Ефективність анальгетичного ефекту досліджуваних методів знеболювання проаналізовано за динамікою болювого синдрому в післяопераційний період (яку оцінено за візуальною аналоговою шкалою – ВАШ), а також за часом до першого введення наркотичного анальгетика після закінчення втручання.

Синдром системної запальної відповіді об'єктивізовано визначенням маркерів запалення в крові: інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10, вміст яких зареєстровано за допомогою імуноферментного аналізатора «Sunrise» (Tecan, Австралія) до оперативного втручання та за 24 години після нього.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Результати описового аналізу кількісних параметрів наведено як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квантілі [Q1-Q3]. Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінено за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності прийнято вірогідними при рівні статистичної значущості $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вміст лідокаїну в крові пацієнтів у групах його застосування наведено на рисунку 1.

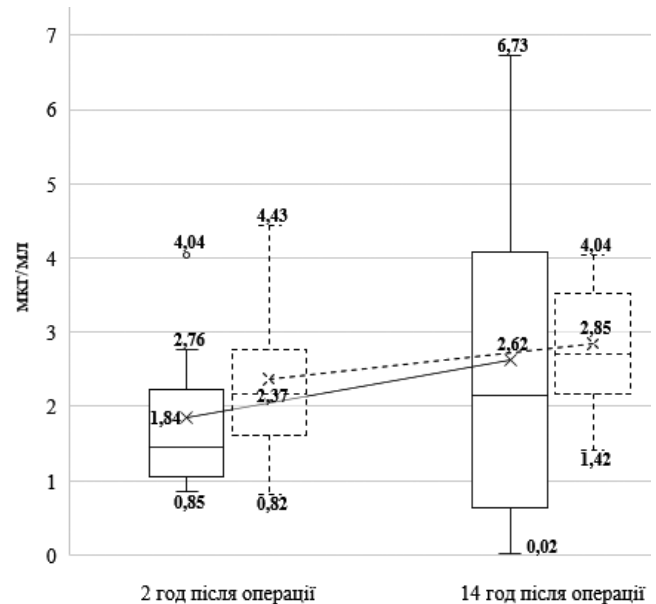


Рис. 1. Концентрація лідокаїну в плазмі (мкг/мл)

У першій часовій точці сталої концентрації, у супереч очікуванням, спостерігалася тенденція ($P=0,29$) до більшого показника в групі ЕДА, де він становив $2,37 \pm 1,08$ мкг/мл, тоді як при в/в введенні – $1,84 \pm 1,16$ мкг/мл. Величини за 14 год після операції практично не відрізнялися (у I групі – $2,62 \pm 2,56$ мкг/мл; у II групі – $2,85 \pm 1,25$ мкг/мл).

В обох групах були пацієнти, концентрація лідокаїну в плазмі яких перевищувала загальноприйнятий токсичний рівень 5,0 мкг/мл: на тлі в/в введення – у 2 хворих (5,27 мкг/мл і 6,73 мкг/мл), ЕДА – в 1 пацієнта (6,29 мкг/мл). Серед ознак інтоксикації відмічалися лише головний біль, нудота та шум у вухах; а м'язовий тремор, конвульсії, втрата орієнтації, кома, зупинка серцевої діяльності не виявлялися.

Про знеболювальну активність різних методів анальгезії судили за динамікою болю згідно з ВАШ (табл. 2) і проміжком до першого введення наркотичного анальгетика після закінчення операції (рис. 2).

Таблиця 2

Інтенсивність болювого синдрому за візуальною аналоговою шкалою в ранньому післяопераційному періоді

Час після операції	Показник ВАШ у групах			Статистична значущість різниці P між групами		
	I	II	III	I : II	I : III	II : III
ПОД 0	5,3±1,8	4,7±1,9	7,8±1,3	0,11	0,0004	0,0001
ПОД 1-ша	5,0±1,7	4,4±1,8	6,7±2,3	0,07	0,04	0,002
ПОД 2-га	4,0±1,3	3,5±1,7	6±1,8	0,09	0,002	0,0001
ПОД 3-тя	3,2±1,3	2,7±1,7	4,3±1,1	0,06	0,02	0,0005
ПОД 4-та	2,0±1,3	1,7±1,5	3,3±1,4	0,30	0,02	0,002
ПОД 5-та	0,7±0,6	0,8±0,9	1,4±1,0	0,7	0,06	0,06

Примітка: ПОД – післяопераційна доба.

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

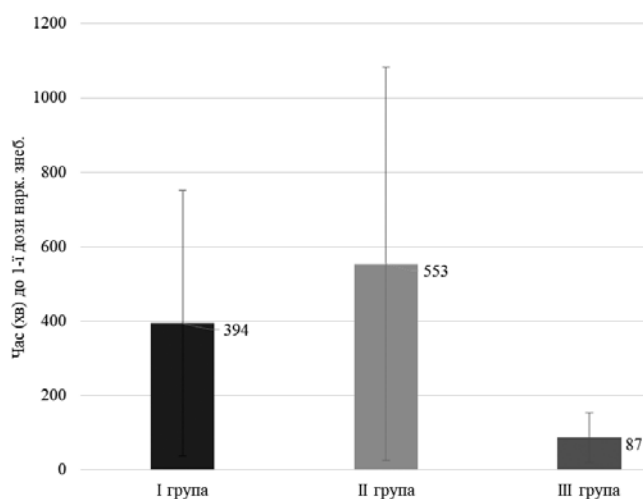


Рис. 2. Час до першої дози введення наркотичного анальгетика після оперативного втручання (хв)

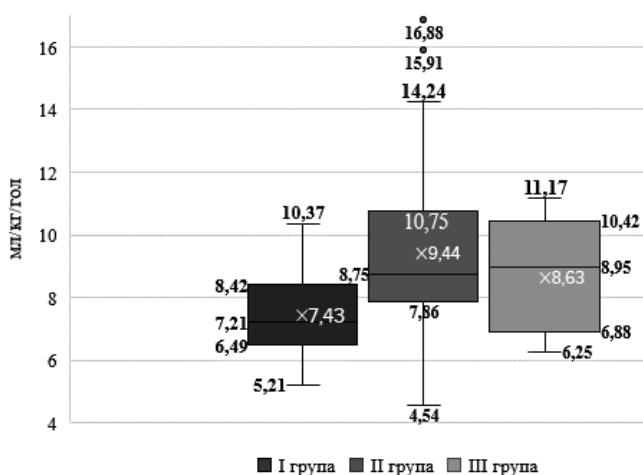


Рис. 3. Інтраопераційна інфузійна терапія (мл/кг/год)

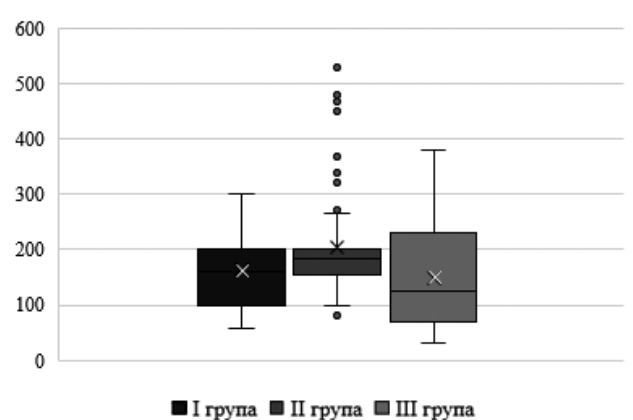


Рис. 4. Сумарна інтраопераційна доза норадреналіну, нг

У пацієнтів I групи після оперативного втручання за 1 годину після екстубації (післяопераційна доба (ПОД) 0) інтенсивність болю за даними ВАШ у середньому становила $5,3 \pm 1,8$ бала, відповідне середнє значення у II групі дорівнювало $4,7 \pm 1,9$ бала ($P=0,11$). Водночас у III групі відповідне середнє значення становило $7,8 \pm 1,3$ бала, при цьому за резуль-

татами порівняння як I, так і II групи із III групою спостерігалася вірогідна різниця (відповідно $P=0,0004$ і $P=0,0001$). Протягом усього подальшого раннього післяопераційного періоду різниця показників ВАШ у I та II групах була статистично незначущою ($P>0,05$), водночас у хворих I і II груп інтенсивність болю була статистично вірогідно 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 анальгетика був мінімальним у III групі та становив $86,9 \pm 68,2$ хв. В/в введення лідокаїну супроводжувалося відтермінуванням першого введення наркотичного знеболювального після закінчення операції до $394,3 \pm 666,5$ хв ($P<0,05$) порівняно з класичним опіоїдним знеболюванням і без принципової різниці ($P>0,05$) з показником $553,2 \pm 52,8,5$ хв у групі ЕДА.

Об'єм інтраопераційної інфузійної терапії та сумарну дозу симпатоміметика норадреналіну, що виявилися необхідними для забезпечення стабільності кровообігу під час операції, наведено на рисунках 3 і 4.

За отриманими даними, у I групі інтраопераційна швидкість інфузії в середньому становила $7,4 \pm 1,3$ мл/кг/год, у II групі – $9,4 \pm 2,5$ мл/кг/год, у III групі – $8,6 \pm 1,8$ мл/кг/год. При цьому спостерігалася статистично вірогідна різниця між I і II групами ($P_{I-II}=0,024$), вірогідної різниці між іншими параметрами, що порівнювалися, не відмічалось ($P_{I-III}=0,2$, $P_{II-III}=0,6$). Виявлялася тенденція до збільшення сумарної дози застосованого норадреналіну для ліквідації гіпотензії (артеріальний тиск середній – <65 мм рт. ст.) у II групі (ЕДА) в 1,3 раза порівняно з I групою (в/в лідокаїн) – $203,4 \pm 85,6$ нг і $162,3 \pm 71,9$ нг, відповідно; $P=0,22$. У III групі показник становив $149,4 \pm 104,4$ нг.

Для дослідження протизапального ефекту лідокаїну проаналізовано динаміку концентрації інтерлейкінів IL-1, IL-4 та IL-10 у крові (до операції та за 24 години після її закінчення). Отримані дані наведено в таблицях 3 і 4.

Перед оперативним втручанням виділені групи хворих були однорідними ($P>0,05$) за досліджуваними показниками (табл. 3). Розвиток синдрому системної запальної відповіді в периопераційний період виявлявся збільшенням вмісту IL-1 у крові за 24 години – у 1,2 раза в I і II групах і у 2,4 раза в III групі, з перевищенням вмісту в III групі у 2,0 раза показника у хворих із застосуванням лідокаїну. Виникнення синдрому системної запальної відповіді позначалося і на збільшенні концентрації IL-4 на

Таблиця 3

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

Інтерлейкін	Концентрація в групах, нг/мл (n)			Статистична значущість різниці P між групами		
	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)	I : II	I : III	II : III
IL-1	5,35±0,78	5,24±1,06	5,25±0,97	0,56	0,27	0,56
IL-4	3,41±0,22	3,44±0,67	3,3±0,57	0,91	0,89	0,81
IL-10	3,41±0,92	3,91±1,18	3,1±0,6	0,99	0,94	0,95

Таблиця 4

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

Інтерлейкін	Концентрація в групах, нг/мл (n)			Статистична значущість різниці P між групами		
	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)	I : II	I : III	II : III
IL-1	6,32±1,5	6,47±1,93	12,37±2,27	0,37	0,046	0,01
IL-4	4,13±0,4	4,93±2,9	11,2±2,3	0,86	0,031	0,03
IL-10	8,52±2,4	10,7±3,8	33,5±12,2	0,98	0,03	0,04

17,4% у I групі, на 30,2% у II групі, на 70,5% у III групі. Рівень IL-4 у групі стандартного знеболювання перевищував такий при в/в введенні лідокаїну у 2,7 раза, епідуральному введенні – у 2,3 раза. Аналогічна динаміка спостерігалася щодо IL-10, концентрація якого збільшувалася на 5,1 нг/мл у I групі, на 6,8 нг/мл у II групі, на 30,4 нг/мл у III групі, де вона перевищувала таку в 3,9 раза в I групі, у 3,1 раза в II групі. Статистично значущої різниці між пацієнтами залежно від шляху введення лідокаїну не зафіксовано.

У сучасній медичній практиці обширна резекція печінки є рутинним методом лікування певних захворювань печінки. Больовий синдром, що виникає під час і після втручання, є інтенсивним, багатofакторним і формується внаслідок травматичності операційного доступу, значної дисекції внутрішніх органів, мобілізації судинного ложа печінки, наявності крові або інших рідинних скупчень у черевній порожнині [12]. Для потенціювання загальноповживаного багатокомпонентного знеболювання в багатьох випадках використовується ЕДА, що є певною мірою «золотим стандартом» за таких типів оперативного втручання [8]. Проте вона може супроводжуватися низкою негативних ефектів, її не завжди можна виконати через наявність протипоказань унаслідок дисфункції печінки. Це обґрунтовує пошук додаткового методу знеболювання, серед яких останнім часом привертає увагу в/в введення лідокаїну [11]. Однак печінка є головним органом метаболізму препарату, і використання лікарського засобу може швидко призводити до токсичних ефектів.

Відповідно до проведених досліджень із застосуванням для визначення концентрації лідокаїну в крові оригінального методу зафіксовано, що вміст

лікарської сполуки в разі в/в введення препарату в більшості випадків не перевищує загальноприйнятої токсичної концентрації, а навіть при її перебільшенні не супроводжується клінічними токсичними проявами. Більше того, концентрація препарату в крові в разі ЕДА виявляється в 1,3 раза вищою, ніж за його в/в введення. Це свідчить, що знеболювальний ефект ЕДА пов'язаний не тільки з впливом на спинний мозок, але й зі створенням депо лідокаїну в епідуральному просторі, всмоктуванням досліджуваного анестетика в кров і повільною (через обширну резекцію органа, у якому метаболізується препарат) його елімінацією з організму і системним впливом. Наукове і практичне значення отриманих результатів підкреслює факт, що вміст лідокаїну в крові при різних способах його застосування як ад'юванту для інтра- і післяопераційного знеболювання обширної резекції печінки в доступній літературі не виявлений.

Через зафіксовану можливість у поодиноких випадках перевищення загальноприйнятого токсичного вмісту лідокаїну в крові (без відповідної клінічної симптоматики) незалежно від способу його введення в організм (в/в або епідуральний) впливає таке: 1. Є потреба в післяопераційному періоді госпіталізації пацієнта до відділення інтенсивної терапії та реанімації (або іншого структурного підрозділу з відповідним інструментальним і медичним спостереженням за станом хворого). 2. Будь-яке відхилення доз лідокаїну від зазначених у цій роботі потребує додаткового дослідження ймовірності токсичного ефекту препарату. 3. Під час дослідження використаний лідокаїн як більш керований анестетик. У разі застосування іншого місцевого анестетика за умови його елімінації пе-

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

чінкою і її резекції необхідні попередні дослідження вмісту препарату в крові (навіть за ЕДА) до етапу повсюдного втілення методики в клініку. 4. У разі призначення лідокаїну будь-яким шляхом введення для додаткового знеболювання обширної резекції печінки найкращий варіант – спроможність відділення післяопераційного контролю реєструвати рівень препарату в крові.

Водночас додавання лідокаїну до програми інтра- і післяопераційного знеболювання зазначеного типу оперативного втручання є привабливим. ЕДА, що розглядається як «золотий стандарт» за таких типів оперативного втручання [8], супроводжується вірогідним зменшенням інтенсивності болю після операції (протягом перших чотирьох діб) порівняно зі стандартним підходом для знеболювання практично в 1,5–2 рази (див. табл. 2), що в цілому збігається з результатами інших досліджень [13]. Корелює з таким і зафіксоване збільшення проміжку часу до першого введення наркотичного анальгетика після операції з $86,9 \pm 68,2$ хв до $553,2 \pm 52,8,5$ хв. Зміна методу введення лідокаїну з епідурального на в/в з точки зору знеболювання є не менш цікавою, оскільки інтенсивність болю на такому тлі залишається меншою, ніж у групі стандартного знеболювання, протягом чотирьох діб після операції приблизно в 1,5 рази (див. табл. 2) і супроводжується відтермінуванням першого введення наркотичного анальгетика до $394,3 \pm 666,5$ хв (див. рис. 2).

Зміна шляху застосування лідокаїну на в/в при обширних операціях на печінці стає привабливою і через зменшення можливості негативних наслідків епідурального способу його застосування. Так, об'єм інфузійної інтраопераційної терапії зменшується з $9,4 \pm 2,5$ мл/кг/год до $7,4 \pm 1,3$ мл/кг/год ($P < 0,05$) (без суттєвої різниці між показниками порівняно з III групою, у якій показник становить $8,6 \pm 1,8$ мл/кг/год), а також має місце тенденція ($P = 0,22$) до зменшення дози норадреналіну для ліквідації гіпотензії в 1,3 рази (з $203,4 \pm 85,6$ нг і $162,3 \pm 71,9$ нг). Редукція об'єму інфузійної терапії та ймовірності застосування симпатоміметичної підтримки порівняно з ЕДА відображає відомий ефект останнього способу знеболювання: симпатична денервація через введення місцевого анестетика в епідуральний простір із подальшою вазодилатацією судин. З одного боку, такий ефект має позитивні результати: регіональне поліпшення кровотоку саме в ділянці оперативного втручання із поліпшенням загоєння рани, швидшим відновленням перистальтики кишечника тощо [1]. З іншого боку, операції на печінці мають певні особливості. Обширна резекція

органа зазвичай супроводжується значною крововтратою. Відповідно до сучасних поглядів, у разі проведення операції на печінці необхідний рестриктивний підхід до інфузії через небезпеку підвищення тиску в судинах черевної порожнини на тлі портальної гіпертензії та збільшення ймовірності крововтрати [6]. Фармакологічна денервація судин унаслідок симпатичної блокади епідуральним введенням лідокаїну підвищує ймовірність гіпотензії, об'єм інфузійної терапії та можливість застосування симпатоміметика для корекції гіпотензії (що підтверджено виконаним дослідженням). Призначення адреноміметиків теоретично збільшує ймовірність гіпоксичного ушкодження органів черевної порожнини, кровотік якої одним із перших реагує при розладах кровообігу внаслідок централізації.

Оперативне втручання супроводжується закономірним синдромом системної запальної відповіді. Існують поодинокі повідомлення про протизапальний ефект лідокаїну [3], що припускає ймовірність плеотропного позитивного результату його застосування в периопераційний період (на додаток до знеболювальної та протиаритмічної активності). Можливість такого результату при обширній резекції печінки, особливо в порівнянні різних шляхів його введення, у доступній літературі не описана. Призначення лідокаїну зменшує ступінь синдрому системної запальної відповіді, що проявляється редукцією концентрації IL-1 за 24 години після операції в 1,96 рази порівняно з багатокомпонентним знеболюванням, IL-4 – на 63,1%, IL-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.

Висновки

Інтра- та післяопераційна анальгетична ефективність в/в введення лідокаїну як ад'юванту за запропонованою методикою при обширних резекціях печінки не менша, ніж за комбінування загальноприйнятого загального знеболювання та ЕДА лідокаїном, і перевищує таку при класичному багатокомпонентному наркозі та призначенні традиційних наркотичних і ненаркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді.

Концентрація лідокаїну в крові після його в/в введення оригінальним методом, незважаючи на обширну резекцію печінки, у більшості випадків є меншою за загальноновизнаний токсичний рівень. Вміст зазначеного місцевого анестетика за епідурального введення не менший, ніж за в/в. Це свідчить, що знеболювальний ефект ЕДА пов'язаний не тільки з впливом на спинний мозок, але й зі ство-

ренням депо лідокаїну в епідуральному просторі, всмоктуванням досліджуваного анестетика в кров, повільною (через обширну резекцію органа, у якому метаболізується препарат) його елімінацією з організму та системним впливом.

У поодиноких випадках вміст лідокаїну в крові при обширній резекції печінки перевищує загальноприйнятий токсичний рівень (без відповідної клінічної симптоматики) незалежно від способу його введення (в/в або епідуральний) в організм.

Внутрішньовенне введення лідокаїну порівняно з епідуральним супроводжується стабільнішою інтраопераційною гемодинамікою, зменшенням потреби в симпатоміметичній підтримці норадреналіном та зменшенням об'єму інтраопераційної інфузійної терапії.

На додаток до аналгетичного та антиаритмічного, лідокаїн володіє протизапальним ефектом і зменшує ступінь синдрому системної запальної відповіді, що проявляється спаданням концентрації ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10, без суттєвої різниці між в/в і епідуральним шляхами введення препарату.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bachman SA, Lundberg J, Herrick M. (2021). Avoid suboptimal perioperative analgesia during major surgery by enhancing thoracic epidural catheter placement and hemodynamic performance. *Regional anesthesia and pain medicine*. 46 (6): 532–534. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102352>.
2. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. (2018). Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 78 (12): 1229–1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>.
3. Castro I, Carvalho P, Vale N, Monjardino T, Mourão J. (2023). Systemic Anti-Inflammatory Effects of Intravenous Lidocaine in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 12 (11): 3772. <https://doi.org/10.3390/jcm12113772>.
4. Dieu A, Huynen P, Lavand'homme P, Beloeil H, Freys SM, Pogatzki-Zahn EM et al. (2021). Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations. *Regional anesthesia and pain medicine*. 46 (5): 433–445. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101933>.
5. Dunn LK, Durieux ME. (2017). Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 126 (4): 729–737. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527>.
6. Hoeter K, Heinrich S, Wollschläger D, Melchior F, Noack A, Tripke V et al. (2023). The Optimal Fluid Strategy Matters in Liver Surgery: A Retrospective Single Centre Analysis of 666 Consecutive Liver Resections. *Journal of clinical medicine*. 12 (12): 3962. <https://doi.org/10.3390/jcm12123962>.
7. Knaak C, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD et al. (2020). Epidural Anesthesia in Liver Surgery-A Propensity Score-Matched Analysis. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 21 (11): 2650–2660. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa130>.
8. Listing H, Pöpping D. (2018). 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*. 53 (4): 237–244. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104668>.
9. Su J, Soliz JM, Popat KU, Gebhardt R. (2020). Incidence of epidural hematoma from use of epidural analgesia for hepatic resection surgery: A retrospective study. *Journal of clinical anesthesia*. 62: 109719. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109719>.
10. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. (2012). Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the colon and rectum*. 55 (11): 1183–1194. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318259bcd8>.
11. Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT et al. (2016). A Clinical Comparison of Intravenous and Epidural Local Anesthetic for Major Abdominal Surgery. *Regional anesthesia and pain medicine*. 41 (1): 28–36. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000332>.
12. Wang J, Du F, Ma Y, Shi Y, Fang J, Xv J et al. (2022). Continuous Erector Spinae Plane Block Using Programmed Intermittent Bolus Regimen versus Intravenous Patient-Controlled Opioid Analgesia Within an Enhanced Recovery Program After Open Liver Resection in Patients with Coagulation Disorder: A Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Drug design, development and therapy*. 16: 3401–3412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S376632>.
13. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K et al. (2018). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 6 (6): CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub3>.

Відомості про авторів:

Зацаринний Роман Андрійович – зав. відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України. Адреса: 03680 м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30. <https://orcid.org/0000-0002-1430-9856>.

Біляев Андрій Вікторович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шуника. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0003-3913-2900>.

Танцюра Людмила Дмитрівна – к.мед.н., доц. каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шуника. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0002-8294-4122>.

Іскра Юлія Антонівна – асистент каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шуника. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0001-8266-4000>.

Підпригора Олена Олександрівна – лікар-хірург ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30. <https://orcid.org/0000-0002-1657-2973>.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2023 р., прийнята до друку 11.12.2023 р.