

УДК: 616-089-036.3:616-009.7-089.5-085.212.7
DOI: 10.25284/2519-2078.2(107).2024.308305



ТКАЧЕНКО Р.О.¹, ЗАЙЧЕНКО С.П.²,
ПОЛІЩУК Л.М.³, ПЕТРИЧЕНКО В.В.¹

МІСЦЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ/ АНАЛГЕЗІЇ В СУЧАСНОМУ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹ Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м.Київ

² Приватна клініка «Lita Plus», м. Київ

³ Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

РЕЗЮМЕ

Одним з основних напрямків розвитку сучасної анестезіології є управління періопераційним болем з метою обмеження негативних наслідків інтра- та післяопераційного больового синдрому. Традиційно опіоїди відігравали центральну роль у збалансованій анестезії, оскільки допомагали контролювати ноцицепцію та оптимізували гемодинаміку, але мають багато побічних ефектів, які подовжують перебування пацієнта в лікарні і погіршують післяопераційний перебіг, що збільшує вартість медичної допомоги. Встановлено, що застосування безопіоїдної (БОА) або малоопіоїдної анестезії (МОА) з використанням парацетамолу, дексмететомідину, нестероїдних протизапальних препаратів, дексаметазону, лідокаїну та кетаміну зменшує або уникає вживання опіоїдів у пацієнтів у періопераційному періоді.

Метою цього систематичного огляду є вивчення наявних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ноцицептивних стратегій у періопераційному періоді та їхнє оцінювання на підставі як суб'єктивних, так і об'єктивних показників ефективності, безпеки, а також економічних витрат. Проведено систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews та публікацій у фахових виданнях України за 2013–2023 рр. Пошук проводили за такими ключовими словами: опіоїди, безопіодна анестезія, малоопіодна анестезія, періопераційний період, вагітність, парацетамол, дексмететомідин, нестероїдні протизапальні препарати, дексаметазон, лідокаїн, кетамін.

Висновок. Стратегії безопіоїдної і малоопіоїдної анестезії/аналгезії дозволяють підвищити якість лікування і безпеку пацієнтів, але потребують подальшого ретельного дослідження.

Ключові слова: опіоїди, безопіодна анестезія, малоопіодна анестезія, періопераційний період, парацетамол, дексмететомідин, нестероїдні протизапальні препарати, дексаметазон, лідокаїн, кетамін.

ВСТУП

Не зважаючи на досягнення сучасної медицини і фармакології проблема антиноцицептивного захисту пацієнтів від гострого хірургічного болю залишається невирішеною в анестезіології та хірургії [1]. Одним з основних напрямків розвитку сучасної анестезіології є управління періопераційним болем з метою обмеження негативних наслідків інтра- та післяопераційного больового синдрому. За оцін-

ками фахівців (Baratta J.L. et al., 2014; Chou R. et al., 2016) від 30 % до 75 % пацієнтів, що перенесли планові та екстрені оперативні втручання, страждають від вираженого больового синдрому [2, 3], що робить актуальним пошук нових стратегій і підходів до якісного періопераційного знеболення.

МЕТА

Метою даного огляду літератури є представлення основних сучасних стратегій мультимодальної

Для кореспонденції: ТКАЧЕНКО РУСЛАН ОПАНАСОВИЧ – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. e-mail: hexenal63@gmail.com; контактний тел.: +38 050 511 14 86.

анестезії/аналгезії, що забезпечують адекватне періопераційне знеболення.

Протягом багатьох років монотерапія опіоїдними анальгетиками залишається «золотим стандартом» післяопераційного знеболення в більшості країн світу. Традиційно опіоїди відігравали центральну роль у збалансованій анестезії, оскільки допомагали контролювати ноцицепцію та оптимізували гемодинаміку [4], але мають багато побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, післяопераційна нудота та блювота (ПОНБ), свербіж, закріп тощо. Ці побічні ефекти не тільки подовжують перебування пацієнта в лікарні [5] і погіршують післяопераційний перебіг, але й збільшують вартість медичної допомоги [6].

З 2015 по 2020 рік з'явилося багато публікацій про нові побічні ефекти наркотичних анальгетиків: індуковану опіоїдами післяопераційну гіпералгезію [7], індуковану опіоїдами післяопераційну імуносупресію та прогресування раку [8, 9] та індуковане опіоїдами зниження сили місцевих анестетиків [10].

Побічні ефекти опіоїдів не лише призводять до збільшення захворюваності пацієнтів та поганого періопераційного перебігу, але також збільшують вартість медичного обслуговування. Індукована опіоїдами депресія дихання є основною причиною смертей, пов'язаних з опіоїдами [11]. Крім того, індукована опіоїдами гіпералгезія та доклінічні дослідження, що пов'язують активність мю-рецепторів та прогресування раку, також сприяли дискусіям щодо більш широкого впровадження безопіоїдної аналгезії (БОА) [9, 12, 13].

Встановлено, що застосування безопіоїдної анестезії (БОА) з використанням парацетамолу, дексметомідину, нестероїдних протизапальних препаратів, дексаметазону, лідокаїну та кетаміну або зменшує, або уникає інтраопераційного та післяопераційного вживання опіоїдів у пацієнток після лапароскопічних гінекологічних операцій [14]. Дексметомідин також показав адекватне знеболення у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну операцію [15].

Останнім часом ентузіазм щодо переваг БОА виправданий багатьма рандомізованими дослідженнями [16-19], що дають вагомий доказ адекватної післяопераційної аналгезії у порівнянні з методами анестезії на основі опіоїдів. Але є ще багато проблем, які потрібно вирішити в цьому питанні [20].

Перш за все – не точність у дослідженнях безопіоїдної анестезії. Не зважаючи на те, що ця термінологія досить широко використовується, недавній метааналіз J. Frauenknecht et al. (2019) виявив, що 15 з 23 досліджень, що порівнюють БОА та наркоз на основі опіоїдів, насправді використовували парентеральні опіоїди у післяопераційно-

му періоді [21]. Тому більшість сучасних доказів підтверджують використання методів мінімізації опіоїдів, а не повної відмови від їх застосування. Мультиmodalний підхід є частиною методу, що допомагає мінімізувати використання опіоїдів у періопераційному періоді, однак обмеженість досліджень щодо ідеальної комбінації неопіоїдних допоміжних речовин, їх відповідних доз та окремих побічних ефектів створюють додаткові виклики щодо повної відмови від застосування опіоїдів, не зважаючи на наявний ентузіазм у сучасній анестезіологічній практиці.

Другий аргумент проти повної відмови від опіоїдів ґрунтується на доказах того, що пов'язані з опіоїдами побічні ефекти препарату та індукована опіоїдами депресія дихання залежать від дози, а отже, ризик може бути пом'якшений шляхом кращого розуміння фармакології опіоїдів та ретельного титрування дози разом із методами введення опіоїдів у кожного окремого пацієнта [11, 22, 23], а також шляхом мінімізації або уникнення одночасного використання інших седативних засобів у пацієнтів з високим ризиком. Таким чином, не зважаючи на збільшення застосування різних комбінацій неопіоїдних препаратів, раціональне використання опіоїдів все ще відіграє важливу роль у лікуванні болю.

Третій аргумент – це наявність суперечливих даних щодо ролі опіоїдів у прогресуванні та рецидиві раку в деяких останніх клінічних дослідженнях [24-26]. В даний час немає доказів 1 рівня, які б пов'язували періопераційне використання опіоїдів для оптимального лікування болю з підвищеним ризиком прогресування та рецидиву раку.

І нарешті, дискусійним є питання про те, що раціональне призначення опіоїдів під час перебування в лікарні посилює залежність від опіоїдів після виписки. Насправді, головним фактором, що сприяє «епідемії опіоїдів», є надмірне призначення опіоїдів після виписки з лікарні [27]. Зведення до мінімуму періопераційного призначення опіоїдів по-справжньому не вплинуло на практику лікарів амбулаторної ланки. Нещодавнє дослідження Brandal D et al. (2017), що порівнювало призначення опіоїдів до та після застосування мультиmodalних методів, що не містять опіоїдів, на основі ERAS, не виявило різниці в обох групах щодо призначення пацієнтам опіоїдів після виписки із стаціонару [28].

Таким чином, пов'язані з опіоїдами побічні ефекти та проблема неадекватного післяопераційного знеболення роблять нагально необхідним пошук нових методів анестезії без використання опіоїдів або малоопіоїдної анестезії, заснованих на мультиmodalному підході до періопераційного знеболення.

Добре відомо, що основним завданням мульти-модальної анальгезії (ММА) сьогодні є не тільки досягнення адекватного післяопераційного знеболювання, а й максимальне обмеження використання опіоїдних анальгетиків у періопераційний період. Сучасний підхід до ММА, яка є основою БОА включає поєднане введення декількох препаратів різноспрямованого впливу на систему ноцицепції, що дозволяє значно знизити потребу в опіоїдних анальгетиках і, навіть, відмовитися від них. На думку Овечкина А.М. (2019) всі сучасні препарати, що застосовуються в схемах ММА можна представити наступним чином (табл. 1) [29].

Таким чином, застосування НПЗЗ, парацетамолу, дексметомідину регіональної анальгезії, інфузії лідокаїну, нефопаму та кетаміну викликає певну зацікавленість для досліджень у напрямку оптимізації періопераційної анальгезії.

Зупинимось більш детально на огляді літературних джерел, присвячених використанню цих препаратів у схемах БОА для періопераційної анальгезії/анестезії.

Парацетамол (ацетамінофен), синтезований ще в 1887 році, є одним з найбільш широко використовуваних медичних препаратів в світі. Поява внутрішньовенної форми цього препарату дає можливість використовувати його у якості базисного компоненту ММА. Внутрішньовенна форма у безпечі значно перевершує таблетовані форми, оскільки відрізняється кращою керованістю концентрації препарату у плазмі крові в ранньому післяопераційному періоді. Ця перевага підтверджується практичними дослідженнями, які виявили підвищення концентрації парацетамолу в плазмі у ранньому післяопераційному періоді до небезпечно високих рівнів при пероральному застосуванні у порівнянні з внутрішньовенним [30]. **В даний час парацетамол розглядається як препарат першої лінії (в комбінації з іншими неопіоїдними анальгетиками) для лікування болю низької та середньої інтенсивності.** Крім цього, він може бути компонентом схем мультимодальної анальгезії і при більш інтенсивному больовому синдромі.

Точний механізм дії парацетамолу ще залишається не до кінця зрозумілим. На відміну від опіоїдів у нього немає відомих ендогенних місць зв'язування, а на відміну від нестероїдних протизапальних препаратів він не пригнічує активність периферичної циклооксигенази. Останнім часом з'являються дані про центральні антиноцицептивні ефекти парацетамолу, який реалізується шляхом L-аргінін – NO. Хоча механізм анальгетичної ефективності парацетамолу залишається невстановленим, він може прямо або побічно пригнічувати центральні циклооксигенази (зокрема, ЦОГ-3). Серед основних механізмів реалізації ефектів

парацетамолу деякі дослідники згадують інгібування ізоферментів циклооксигенази, взаємодію з ендогенними опіоїдними шляхами, активацію серотонінергічного бульбоспінального шляху, залучення оксиду азоту або активацію канабіноїдних-ванілоїдних систем [31].

З'являється все більше робіт про преємптивне і превентивне введення парацетамолу. Так, Arici S. та співавтори (2009) досліджували ефекти внутрішньовенного парацетамолу, який вводили перед абдомінальною гістеректомією. Це супроводжувалося підвищенням післяопераційної анальгезії і зниженням використання опіатів після оперативного втручання [32].

Інша група українських дослідників вводили внутрішньовенно 1000 мг вітчизняного парацетамолу при лапароскопічних операціях за 30 хвилин до закінчення операційного втручання. Автори зробили висновок, що призначення Інфулгану у вигляді монотерапії або у складі мультимодальної анальгезії забезпечило досягнення вираженого знеболюючого ефекту [33].

Крім того, внутрішньовенний парацетамол при введенні до анестезії, або до переведення в блок інтенсивної терапії може бути використаний для профілактики післяопераційної нудоти і блювання, що пов'язано як з прямим протиблювотним впливом, так і зі зменшенням болю [34, 35].

Існує ряд наукових праць, які свідчать, що навіть однократна доза парацетамолу, яка вводилась внутрішньовенно перед оперативним втручанням у різних галузях хірургії значно покращує інтра-операційне знеболення [36]. Ось чому парацетамол є обов'язковим компонентом всіх схем ММА і БОА.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш широко використовуваних анальгетиків. Застосування НПЗП обґрунтоване з точки зору патогенезу гострого болю, оскільки хірургічне втручання завжди супроводжується запальною реакцією. Медіатори запалення (брадикінін, простагландини, серотонін, субстанція P, гістамін та ін.) активують больові рецептори (ноцицептори). В основі антиноцицептивного та протизапального ефектів НПЗП лежить їх здатність гальмувати у місцях запалення активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2, які беруть участь у біосинтезі простагландинів і тромбоксану [37, 38]. Крім того, НПЗП впливають на експресію різних генів ЦОГ-незалежним способом, що забезпечує їх різні фармакологічні ефекти [39]. НПЗП можуть взаємодіяти з транскрипційними факторами і впливати на продукцію цитокінів [40], зокрема, інгібуючи рівень прозапальних IL-6 та TNF α .

При одночасному призначенні з опіоїдними анальгетиками НПЗП дозволяють знизити добову

Таблиця 1. Препарати, які використовують в сучасних схемах ММА [29].

Препарати	Роль і місце в схемах післяопераційного знеболювання
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	<ul style="list-style-type: none"> • При одночасному призначенні з опіоїдними анальгетиками надають виражений опіоїд-зберігаючий ефект. • Поєднання опіоїд + НПЗЗ характеризується синергізмом анальгетичної дії. • При призначенні препаратів цієї групи повинні враховуватися їх різні побічні ефекти: ульцерогенний, нефротоксичний, гіпокоагуляційний. • Внаслідок підвищеного ризику тромбозу коронарних артерій не повинні призначатися для знеболювання пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ)
Парацетамол	<ul style="list-style-type: none"> • Характеризується низькою кількістю побічних ефектів, в цьому плані може розглядатися як альтернатива НПЗЗ. • Поєднання парацетамол + НПЗЗ характеризується синергізмом анальгетичної дії, єдина комбінація неопіоїдних анальгетиків, ефективність якої підтверджена даними доказової медицини (рівень доказовості I, Кокранівська база даних). • Внутрішньовенне (не пероральне) введення препарату надає опіоїдзберігаючий ефект
Нефопам	<ul style="list-style-type: none"> • Практично не має побічних ефектів (крім тахікардії при струменевому внутрішньовенному введенні). • При наявності у пацієнтів протипоказань до НПЗЗ замінює їх в комбінації з парацетамолом. • Може застосовуватися у пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, за умови дворазового зниження разової і добової дози
Габапентиноїди	<ul style="list-style-type: none"> • Володіють анальгетичним і опіоїдзберігаючим ефектом. • Частота їх застосування в схемах ММА зростає, оскільки збільшується частка пацієнтів з нейропатичним компонентом гострого післяопераційного болювого синдрому. • Здатні знижувати ризик трансформації гострого післяопераційного болю в хронічний. • Підвищують якість сну і знижують тривожність пацієнтів в ранній післяопераційний період. • Оптимальні дози габапентиноїдів і тривалість їх призначення поки не визначені. • Слід враховувати побічні ефекти: сонливість і запаморочення
Кетамін	<ul style="list-style-type: none"> • Є неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів, анальгетичний ефект більш виражений при прогнозуванні високої інтенсивності післяопераційного болювого синдрому (від 7 балів і вище за 10-бальною шкалою). • У низьких, субанестетичних дозах (болюс 12,5 мг + інфузія 2-4 мкг/кг в хвилину) знижує інтенсивність болю, потребу в опіоїдах і кількість опіоїдіндукованих побічних ефектів. • Субанестетичні дози кетаміну перешкоджають формуванню центральної сенситизації, запобігають формуванню толерантності до опіоїдів, а також опіоїдіндукованої гіпералгезії. • Доцільно включення кетаміну в схеми ММА у пацієнтів з толерантністю до опіоїдів (в тому числі наркозалежних)
Глюкокортикоїди	<ul style="list-style-type: none"> • Володіють протизапальними властивостями і, теоретично, повинні перешкоджати розвитку як периферичної, так і центральної сенситизації. • Одноразове введення кортикостероїдів можна рекомендувати всім пацієнтам, які не мають протипоказань до препаратів цієї групи. • Дексаметазон в дозі 4-8 мг надає анальгетичний ефект, а також знижує частоту післяопераційної нудоти і блювання.
Лідокаїн (внутрішньовенна інфузія)	<ul style="list-style-type: none"> • Перешкоджає розвитку вторинної гіпералгезії, яка, частково, обумовлена утворенням надмірної кількості Na⁺-каналів в зоні пошкоджених тканин. • Активує низхідну гальмівну систему, в тому числі за рахунок посилення вивільнення ендогенних опіатів. • Болюсна доза 1-2 мг/кг з наступною інфузією 1,2 – 1,5 мг/кг на годину (добова доза не більше 2000 мг) може розглядатися в якості альтернативи епідуральної анальгезії при лапароскопічних операціях, в тому числі щодо впливу на швидкість розрішення порезу шлунково-кишкового тракту
Агоністи α ₂ -адренорецепторів (дексмедетомідин)	<ul style="list-style-type: none"> • Анальгетичний ефект має центральні механізми дії (активація рецепторів блакитної плями). • Дексмедетомідин забезпечує ефективну седацию і анальгезію нетривалої дії.
Сульфат магнію (внутрішньовенна інфузія)	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрішньовенна інфузія сульфату магнію володіє опіоїдзберігаючим ефектом і підвищує якість знеболювання. • Внутрішньовенна інфузія сульфату магнію в післяопераційний період підвищує якість сну пацієнтів. • Низький рівень Mg²⁺ в плазмі асоціюється з підвищенням інтенсивності болювого синдрому

дозу опіоїдів на 38-40 %, а також знизити частоту властивих опіоїдам побічних ефектів [41].

В той же час препарати даної групи характеризуються цілою низкою побічних ефектів, які істотно обмежують їх застосування, а саме:

- підвищена післяопераційна кровоточивість тканин, обумовлена порушеннями тромбocyтарного ланки гемостазу;
- ульцерогенна дія;
- нефротоксичність (протипоказані при кліренсі креатиніну < 50 мл / хв, протипоказані при гіповолемії, а також в старечому віці, коли знижується швидкість клубочкової фільтрації);
- сприяють розвитку повторного інфаркту міокарда у пацієнтів, які раніше перенесли інфаркт, протипоказані для знеболювання після операцій аорто-коронарного шунтування [42]. Доведено, що короточасне застосування НПЗП не підвищує ризик виникнення побічних ефектів у пацієнтів без факторів ризику [43]. Результати численних [44;45] досліджень дозволяють розглядати декскетопрофен як препарат вибору в групі ненаркотичних анальгетиків.

Декскетопрофен – правообертальний S(+) енантіомер кетопрофену з центральною та периферичною дією. За рахунок виключення R-ізомеру значно знижується ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні препарату.

Декскетопрофен має пряму дію на процеси трансдукції та блокує NMDA-рецептори і при цьому модулює больовий імпульс. Висока ліпофільність декскетопрофену забезпечує проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і здатність надавати центральну дію на рівні задніх стовпів спинного мозку. Висока інгібуюча активність декскетопрофену щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2 зумовлює його виражений анальгетичний ефект, а висока протизапальна активність препарату поєднується з доброю переносимістю [46;47].

У систематичному огляді Moore R. та Barden J. (2008) дійшли висновку, що декскетопрофен є принаймні настільки ж ефективним, як інші НПЗП або комбінація парацетамол/опіоїди [48]. Ефективність декскетопрофену та швидкий початок дії [49] доповнюються високим профілем безпеки, порівняно з іншими НПЗП.

Дексмететомідин (ДММ), селективний агоніст α -2 адренорецепторів, сьогодні досить широко використовується в клінічній практиці в якості препарату для седації у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, а також як засіб першої лінії для лікування післяопераційного делірію. Завдяки дії на α 2-адренорецептори, ДММ володіє седативним, анальгетичним та анксиолітичним ефектом.

Цей препарат з високим ступенем спорідненості зв'язується з α 2-адренорецепторами всіх трьох підтипів (α 2A, α 2B і α 2C) і є їх повним агоністом. Цим він відрізняється від прототипного агоніста α 2-адренорецепторів клонідину, що є частковим агоністом рецепторів підтипів α 2A і α 2C і надає дуже малий вплив на рецептори підтипу α 2B. Крім того, ДММ, у порівнянні з клонідином, є більш потужним агоністом рецепторів підтипів α 2A і α 2C, а також більш селективним і специфічним агоністом α 2-адренорецепторів, маючи лише малу спорідненість до α 1-адренорецепторів і малу функціональну активність щодо цих рецепторів.

Дексмететомідин дозволяє підвищити якість седації, в якій механічно вентильовані пацієнти прокидаються шляхом словесної стимуляції (за шкалою RASS 0-3) [50]. У цьому відношенні дексмететомідин досягає такого ж бажаного ефекту, як пропофол і мідазолам; однак у порівнянні з седативним впливом бензодіазепінів дексмететомідин знижує поширеність, тривалість і тяжкість марення в умовах інтенсивної терапії. Пацієнти, яким проводиться седація дексмететомідином, можуть бути екстубовані раніше [51].

ДММ є ефективним та безпечним засобом для контрольованої гіпотензії, яка обумовлена його центральною та периферичною симпатолітичною дією. Легкість призначення, передбачуваність дії разом з анестетиками, а також відсутність побічних токсичних ефектів при збереженні адекватної перфузії життєво важливих органів, робить його близьким до ідеального гіпотензивного препарату. Проте накопичені протягом останніх п'яти років дані дозволяють розглядати дексмететомідин як перспективний компонент схем мультиmodalної анестезії і післяопераційної аналгезії [52;53].

Анальгетичний ефект дексмететомідину, як і седативний, обумовлений його впливом на рецептори блакитної плями, розташованої в стовбурі головного мозку. Результатом є обмеження передачі ноцицептивних імпульсів (трансмисії) через нейрони задніх рогів спинного мозку [54]. Дексмететомідин підсилює вивільнення ацетилхоліну в спінальних інтернейронах, що веде до збільшення синтезу оксиду азоту, також залученого в механізми модуляції ноцицепції [55].

В значній кількості досліджень доведена здатність інтраопераційного введення дексмететомідину знижувати інтенсивність післяопераційного больового синдрому, зменшувати потребу в опіоїдних анальгетиках і, відповідно, пов'язані з їх призначенням побічні ефекти. Мета-аналіз Le Bot et al. (2015) показує, що інтраопераційне використання дексмететомідину істотно знижує післяопераційну потребу у морфіні, помірно знижує інтенсивність болю, а також зменшує частоту післяопераційної

нудоти і блювоти в перші 24 години після операції [52]. Інший мета-аналіз (9 досліджень, 492 пацієнта) оцінював інтенсивність болю через 1, 2, 4, 24 і 48 годин після операції у пацієнтів, яким вводився дексметомідин або плацебо [56]. На всіх етапах дослідження пацієнти, що отримували дексметомідин, мали більш низькі оцінки інтенсивності болювого синдрому.

Властивості дексметомідину дозволяють розглядати його як перспективний компонент схем загальної анестезії. В ряді ситуацій (при багатьох лапароскопічних операціях, в хірургії морбідного ожиріння, у пацієнтів, які страждають на наркотичну залежність) включення препарату в схему періопераційного знеболювання дозволяє реалізувати концепцію безпеочної анестезії, яка істотно прискорює післяопераційну реабілітацію, а також знижує ризик розвитку ряду серйозних ускладнень раннього післяопераційного періоду. Наш особистий досвід показує, що застосування вітчизняного дексметомідину гідрохлориду, як ад'юванта при загальній анестезії призводить до стабілізації гемодинаміки, поліпшення якості інтра- та післяопераційного знеболення, зменшення рівня стрес-гормонів (кортизолу і адреналіну) і післяопераційної нудоти та блювоти. [57].

Внутрішньовенна періопераційна інфузія лідокаїну є досить перспективним напрямком. Ще у 2008 р. E. Marret та співавт. [58] представили результати метааналізу 8 подвійних сліпих контрольованих рандомізованих досліджень ефективності внутрішньовенної інфузії лідокаїну в абдомінальній хірургії. Автори відзначили, що у всіх дослідженнях на тлі інфузії лідокаїну виявлено наступне:

- скорочення термінів парезу кишечника (найбільш виражене при лапароскопічних операціях);
- зниження інтенсивності болю в перші 24 год після операції;
- зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювоти (ПОНБ);
- скорочення тривалості перебування пацієнтів в клініці.

Позитивний вплив інфузії лідокаїну на зменшення парезу кишечника пояснюють зниженням доз опіюйдних анальгетиків та пригніченням системної запальної відповіді. Механізми анальгетичного ефекту лідокаїну при системному його введенні пояснюють наступним чином. У пошкоджених периферичних нервах утворюється патологічний для дорослої людини підтип ембріональних каналів іонів натрію, що залучені в механізми формування нейропатичного болю і підвищення збудливості нервових волокон [59], оскільки периферична гіпералгезія частково обумовлена збіль-

шенням числа каналів іонів натрію саме в зоні пошкодження.

При внутрішньовенному введенні лідокаїну, а згодом і його активний метаболіт – моноетилгліцинциклідид взаємодіють як з периферичними, так і з центральними потенціал-залежними каналами іонів натрію, які розташовані на внутрішній поверхні клітинної мембрани, перешкоджаючи формуванню як периферичної, так і центральної сенситизації [60]. Показано, що при внутрішньовенному введенні лідокаїну в спинномозковій рідині зростає концентрація нейротрансмітера ацетилхоліну, який посилює низхідний гальмівний вплив, викликаючи анальгетичний ефект [61], ймовірно, за рахунок зв'язування з мускариновими ацетилхоліновими рецепторами [62], пригнічення гліцинових рецепторів [62] і вивільнення ендogenous опіатів [63]. Крім вказаних механізмів, лідокаїн безпосередньо або опосередковано пригнічує постсинаптичну деполаризацію через N-метил-D-аспартат-рецептори і нейрокінінові рецептори [64].

Метааналіз 29 рандомізованих контрольованих досліджень, які включили 1754 пацієнта, проведений McCarthy G та співавт. у 2010 р виявив суттєві відмінності в якості знеболення при внутрішньовенному введенні лідокаїну в порівнянні із застосуванням опіюйдів «в чистому вигляді» [65]. У пацієнтів, які отримували лідокаїн, інтенсивність болю за ВАШ (в спокої, при кашлі та при русі) була статистично значимо нижчою.

E. Marret і співавт. (2008) [58] вважають найбільш перспективною сферою застосування методики внутрішньовенної інфузії лідокаїну саме при лапароскопічних операціях, використання при яких ЕДА не є обґрунтованим.

У більшості описаних клінічних досліджень болюсна доза лідокаїну становила 100-150 мг, а швидкість подальшої інфузії 1 – 1,5 мг/кг/год. Вибір зазначених параметрів базувався на багаторічному безпечному використанні таких доз препарату при лікуванні шлуночкових аритмій.

Кетамін – антагоніст NMDA-рецепторів, який продемонстрував відмінну анальгетичну активність навіть в субанестетичних дозах [66]. При введенні в низьких дозах кетамін також запобігає розвитку центральної сенситизації, гіпералгезії та резистентності до опіюйдів [67, 68]. Також встановлено зменшення частоти розвитку хронічного болю при періопераційному застосуванні кетаміну [69].

Антигіперальгезивний ефект малих доз кетаміну підтверджений даними доказової медицини. Зокрема, систематизований огляд 2004 року (аналіз 24 досліджень) дає однозначний висновок про зниження інтенсивності болю і потреби в опіюйдах на тлі призначення кетаміну [70]. Кокранівський огляд 2006 року який включає 37

досліджень, в 27 з них був відзначений позитивний результат застосування субанестетичних доз кетаміну. В цьому ж дослідженні відзначені такі позитивні ефекти кетаміну, як зниження потреби в опіоїдних анальгетиках, зменшення частоти післяопераційної нудоти і блювоти.

Режим введення кетаміну є важливим аспектом профілактики вираженого післяопераційного болювого синдрому. Розглянуто чимало стратегій внутрішньовенного дозування кетаміну, що включають болосне введення препарату до і після розрізу, інтра- і післяопераційну інфузію, а також додавання кетаміну до опіоїдів при контрольованій пацієнтом анальгезії, які продемонстрували ефективність [71-73] хоча немає безпосереднього порівняння цих методик. В багатьох проведених дослідженнях використовувалася одноразова превентивна доза кетаміну, але отримані результати були суперечливими [74, 75]. В ряді випадків введення кетаміну не забезпечувало тривалого зниження післяопераційного болювого синдрому [76] або зовсім не впливало на інтенсивність болю [77].

Також не визначена ідеальна субнаркоотична доза кетаміну. У більшості опублікованих досліджень ефективна інтраопераційна доза болюсу варіює в діапазоні від 0,15 мг/кг до 0,5 мг/кг, інфузії – в межах 0,1-0,2 мг/кг/год. Імовірність розвитку психосенсорних ефектів збільшується при дозах понад 0,3 мг/кг, тому цю дозу можна вважати м'якою верхньою межею для болюсу у пацієнтів у свідомості. В більшості досліджень використовується болюсна доза кетаміну ($\approx 12,5$ мг) під час індукції, з наступною інфузією препарату під час операції зі швидкістю 2-3 мкг/кг/хв. при цьому сумарна інтраопераційна доза кетаміну зазвичай не перевищує 50 мг, що виключає появу таких побічних ефектів препарату, як галюцинації, гіперсалівація і т.п. [29].

Одним з важливих компонентів ММА є **Нефопам**, який був розроблений на початку 1970-х років як антидепресант, а також застосовувався як міорелаксант для лікування спастичності [78]. Незабаром були виявлені його анальгетичні властивості, механізм яких пояснили пригніченням зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну і дофаміну у синапсах посилюючи, таким чином, низхідний гальмівний серотонінергічний і норадренергічний вплив.

Нефопам є рацемічною сумішшю двох стереоізомерів і, як уже згадувалося, є центральним анальгетиком, при цьому він має як спінальний, так і супраспінальний механізми дії. Нефопам також модулює глутамінергічну передачу через модуляцію кальцієвих і натрієвих іонних каналів, пригнічуючи активність NMDA-рецепторів [79].

У сучасних дослідженнях було показано, що нефопам здатний запобігати розвиткові опіоїдної

гіпералгезії після застосування реміфентанілу у великих дозах під час хірургічного втручання [80, 81].

Також він здатний купувати больові подразники без пригнічення дихання, впливу на агрегацію тромбоцитів і стан слизової оболонки й моторики шлунково-кишкового тракту, що відрізняє його від класичних НПЗЗ [82]. Для нефопаму характерний низький ризик звикання при тривалому використанні, виражений ефект при пропасниці, особливо значимий на етапі пробудження і в ранньому післяопераційному періоді [83]. Нефопам і НПЗЗ діють синергічно, що було підтверджено в рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому комбінація цих препаратів привела до значного зниження середньої ефективної дози (ED50) і побічних ефектів кожного з них [84].

У дослідженні McLintock T та співав. (1988) було показано, що внутрішньом'язове введення нефопаму по 20 мг кожні 6 год, знижувало добову потребу у введенні морфіну на 30 % після абдомінальних оперативних втручань [85], а 20 мг нефопаму за анальгетичною здатністю є еквівалентними 6 мг морфіну [86].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Широке використання принципів прискореної реабілітації пацієнтів в хірургії (ERAS-протокол) не передбачає періопераційного застосування високих доз опіоїдних анальгетиків, тому досить перспективними представляються схеми малоопіоїдної або безопіоїдної анестезії/анальгезії, основу яких складають такі препарати, як парацетамол та НПЗП, дексметомідін, кетамін в субанестетичних дозах, лідокаїн (внутрішньовенна інфузія) і нефопам.

Безопіоїдна і малоопіоїдна анестезія і анальгезія не є модною течією в сучасній анестезіології, а продиктованою часом необхідністю, що дозволяє підвищити якість лікування і безпеку пацієнтів. Даний напрямок має непогані перспективи розвитку, про що свідчить неухильне зростання кількості наукових публікацій, присвячених цій проблемі але потребує подальшого ретельного вивчення.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.05.2024

Прийнято до друку / Accepted: 06.06.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Garimella V., Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26(3):191-6. doi: 10.1055/s-0033-1351138.
2. Baratta JL, Schwenk ES, Viscusi ER. Clinical consequences of inadequate pain relief: barriers to optimal pain management. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4 Suppl 2):15S-21S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000681.

3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain.* 2016;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
4. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *British journal of anaesthesia.* 2019;Jun;122(6):e127-e135. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.018.
5. White P.F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. // *Anesth Analg* 2002; 94: 577-85.
6. Pizzi L., Toner R., Foley K. et al. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. Iss. 6. P. 502-514.
7. Lavand'homme P., Estebe JP. Opioid-free anesthesia a different regard to anesthesia practice // *Current Opinion in Anaesthesiology: October 2018 – Volume 31 – Issue 5 – p 556-561* doi: 10.1097/ACO.0000000000000632;
8. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could peri-operative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases? // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2016;54:e1. doi: 10.1097/ALA.0000000000000112.
9. Lee J, Hu HM, Edelman AL, Brummett CM, Englesbe MJ, Waljee JF, et al. New persistent opioid use among patients with cancer after curative-intent surgery. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35:4042-4049. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1363.
10. Liu Q., Gold M. Opioid induced loss of local anesthetic potency in the rat sciatic nerve // *Anesthesiology.* 2016. Vol. 125. Iss. 4. P. 755-764.
11. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, Abrahamyan L, Wong J, Weingarten TN, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:e024086. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024086.
12. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could peri-operative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases? // *Int Anesthesiol Clin.* 2016;54:e1. doi: 10.1097/ALA.0000000000000112.
13. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of initial prescription episodes and likelihood of long-term opioid use—United States, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:265. doi: 10.15585/mmwr.mm6610a1.
14. Hakim KY, Wahba WZ. Opioid-free total intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Essays Res* 2019; 13: 199-203.
15. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: The effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg* 2008;106:1741-8.
16. Kamdar N.V., Hofman N., Rahman S., et al. Opioid-Free Analgesia in the Era of Enhanced Recovery After Surgery and the Surgical Home: Implications for Postoperative Outcomes and Population Health. *Anesth Analg.* 2017; 125:1089-1091
17. Boysen PG 2nd, Pappas MM, Evans B. An Evidence-Based Opioid-Free Anesthetic Technique to Manage Perioperative and Perioperative Pain. *Ochsner J.* 2018 Summer;18(2):121-125. doi: 10.31486/toj.17.0072.
18. Lavand'homme P.; Estebe JP. Opioid-free anesthesia a different regard to anesthesia practice *Current Opinion in Anaesthesiology: October 2018 – Volume 31 – Issue 5 – p 556-561* doi: 10.1097/ACO.0000000000000632.
19. Beloeil H. Opioid-free anesthesia Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Volume 33, Issue 3, September 2019, Pages 353-360
20. Gupta S., Mohta A., Gottumukkala V. Opioid-free anesthesia—caution for a one-size-fits-all approach *Perioperative Medicine* (2020) 9:16 <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00147-3>.
21. Frauenknecht J, Kirkham K, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74:651–662. doi:10.1111/anae.14582.
22. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression a closed claims analysis. *J Am Soc Anesthesiol.* 2015;122:659–665. doi: 10.1097/ALN.0000000000000564.
23. Weingarten TN, Chong EY, Schroeder DR, Sprung J. Predictors and outcomes following naloxone administration during phase I anesthesia recovery. *J Anesth.* 2016;30:116–122. doi: 10.1007/s00540-015-2082-0.
24. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersten B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2015;121:3507–3514. doi: 10.1002/cncr.29532.
25. Diaz-Cambronero O, Mazzinari G, Cata JP. Perioperative opioids and colorectal cancer recurrence: a systematic review of the literature. *Pain Manag.* 2018;8:353–361. doi: 10.2217/pmt-2018-0029.
26. Oh TK, Jeon JH, Lee JM, Soo Kim M, Kim JH, Cho H, et al. Investigation of opioid use and long-term oncologic outcomes for non-small cell lung cancer patients treated with surgery. *PLoS One.* 2017;12:e0181672. doi: 10.1371/journal.pone.0181672.
27. Humphreys K. Avoiding globalisation of the prescription opioid epidemic. *Lancet.* 2017;390:437–439. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31918-9.
28. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study. *Anesth Analg.* 2017;125:1784–1792. doi: 10.1213/ANE.0000000000002510.
29. Овечкин А.М., Безопиоидная анальгезия в хирургии: от теории к практике [Электронный ресурс] / Овечкин А.М., Яворовский А.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 240 с.
30. В. Е. Аваков, Р. М. Сайнов, Т. М. Исомов, Г. М. Бозоров / Парацетамол в послеоперационной анальгезии // *Травма.* 2016. № 1. С. 28-32.
31. Кобеляцкий Ю.Ю. Расширение возможностей периоперационной анальгезии. Медицина неотложных состояний. 2012. № 2 (41). С. 7 – 12.
32. S. Arici, A. Gurbet, G. Türker [et al.] Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy // *Agri.* 2009. Apr; Vol. 21 (2). P. 54-61.
33. Ничитайло М.Е., Булик Л.М. Инфулган – оптимальный анагетический препарат для применения в лапароскопической терапии. *Клінічна хірургія.* 2015. № 6. С. 9-10.
34. Савустьяненко А.В. Внутривенная форма парацетамола: опыт мировых клиник за последние 5 лет. Медицина неотложных состояний. 2014. № 7 (62). С. 37-44
35. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis / C. C. Apfel, A. Turanc, K. Souza [et al.] // *PAIN.* 2013. № Vol. 154. P. 677–689.
36. De Oliveira G.S. Jr.1, Castro-Alves L.J., McCarthy R.J. Single-dose systemic acetaminophen to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. J. Pain.* 2015 Jan. № 31(1). P. 86-93. doi: 10.1097/AJP.0000000000000081.
37. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449. PMID: 21508345; PMCID: PMC3081099.
38. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255.
39. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:577-84. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00038-2.
40. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(9):1400-8. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.026.
41. А.М. ОВЕЧКИН, С.В. СОКОЛОГОРСКІЙ, М.Е. ПОЛИТОВ БЕЗОПІОІДНА АНЕСТЕЗІЯ І АНАЛЬГЕЗІЯ – ДАНЬ МОДЕ ІЛИ ВЕЛЕННЯ ВРЕМЕНИ? *Novosti Khirurgii.* 2019 Nov-Dec; Vol 27 (6): 700-715 doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
42. Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR. Ketorolac Use and Postoperative Complications in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):71-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001260
43. Davidson JS, Turner K. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2015 [cited 2019 Jan 3];135(3):648e–649e. Available from: doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001046>.
44. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 [cited 2019 Sept 9];5(5):CD007355. Available from: doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007355.pub3>
45. Yurtlu S, Hanci V, Kargi E, et al. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res.* 2011;39(5):1923-31. doi: 10.1177/147323001103900537.
46. Walczak JS. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag.* 2011;1(5):409-16. doi: 10.2217/pmt.11.42.
47. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig.* 2006;26(9):517-28. doi: 10.2165/00044011-200626090-00005.
48. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11. PMID: 18976451; PMCID: PMC2585070.
49. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig.* 2006;26(9):517-28. doi: 10.2165/00044011-200626090-00005
50. Afonso J., Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2012 Jan-Feb. № 62 (1). P. 118-33. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70110-1.
51. Gerresheim G., Schwemmer U. Dexmedetomidine. *Anaesthesist.* 2013. № 62 (8). P. 74.
52. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, Mantz J, Dahmani S. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anestesiol.* 2015 Oct;81(10):1105-17. doi: 10.1007/s40122-016-0045-2
53. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anestesiol.* 2017 Dec;83(12):1294-1308. doi: 10.23736/ S0375-9393.17.12040-7
54. Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011 Jul;27(3):297-302. doi: 10.4103/0970-9185.83670
55. Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):70-74. doi: 10.1016/j.neulet.2012.08.008
56. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain

- treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1140-49. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.029
57. Tkachenko R, Zaychenko S. INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA FOR LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY ON THE DYNAMICS OF STRESS HORMONES // «EUREKA: Health Sciences» (2021), Number 1. P 64 – 71, DOI: 10.21303/2504-5679.2021.001598
 58. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*. 2008;95(11):1331-1338. <https://doi.org/10.1002/bjs.6375>
 59. Lauretti G. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2008;58(3):280-286.
 60. Linnerup NB, Biering-Sørensen F et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;102(5):1023-1030.
 61. Abelson K, Hoglund A. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neuroscience Letters*. 2002;317(2):93-96.
 62. Hollmann MW, Ritter CH, Henle P, de Klaver M, Kamatchi GL, Durieux ME. Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. *British Journal of Pharmacology*. 2001;133(1):207-216. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.070.40.40>
 63. Cohen S, Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(7):910-911.
 64. Nagy I, Woolf C. Lignocaine selectivity reduces C fibre evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated postsynaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*. 1996;64:59-70.
 65. McCarthy G, Megalla S, Habibi A. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70(9):1149-1163. <https://doi.org/10.2165/10898560-000000000-00000>
 66. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine?. *Pain*. 2001;92(3):373-80. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00278-0.
 67. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2015;27(4):311-24. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.03.020.
 68. Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, et al. Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Pain Med*. 2013;14(6):925-34. doi: 10.1111/pme.12086.
 69. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 [cited 2019 Nov 9];2013(7):CD008307. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008307.pub2>.
 70. McCarmey CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1385-400. doi: 10.1213/01.ane.0000108501.57073.38.
 71. Dahmani S, Michelet D, Abback P, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(6):636-52. doi:10.1111/j.1460-9592.2011.03566.x.8
 72. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-7. doi: 10.4103/0970-9185.182085.
 73. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58(10):911-23. doi: 10.1007/s12630-011-9560-0.
 74. Vosoughi M, Mohammadi S, Dabbagh A. Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy. *J Anesth*. 2012;26(5):732-7. doi: 10.1007/s00540-012-1399-1.
 75. Siddiqui KM, Khan FA. Effect of preinduction low-dose ketamine bolus on intra operative and immediate postoperative analgesia requirement in day care surgery: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(4):422-7.
 76. Mion G. Is it time to cease the single low-dose ketamine injection at induction of anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(10):1377-8. doi: 10.1111/aas.12996
 77. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000;90(6):1419-22. doi: 10.1097/00000539-200006000-00031
 78. Klohs MW, Draper MD, Petracek FJ, Ginzel KH, R ON. Benzoxazocines: a new chemical class of centrally acting skeletal muscle relaxants. *Arzneimittelforschung*. 1972 Jan;22(1):132.
 79. Verleye M, Andre N, Heulard I, et al. Nefopam blocks voltage sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // *Brain Res*. 2004. Vol. 1013. P. 249-255.
 80. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and Ketamine Comparably Enhance Postoperative Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 2005 Jan;100(1):169– 74. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000138037.19757.ed>
 81. Tirault M, Derrode N, Clevenot D, Rolland D, Fletcher D, Debaene B. The Effect of Nefopam on Morphine Overconsumption Induced by Large-Dose Remifentanyl During Propofol Anesthesia for Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2006 Jan;102(1):110–7. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000181103.07170.15>
 82. Cho SY, Park AR, Yoon MH, Lee HG, Kim WM, Choi JI. Antinociceptive Effect of Intrathecal Nefopam and Interaction with Morphine in Formalin-Induced Pain of Rats. *The Korean Journal of Pain Korean Pain Society*; 2013;26(1):14. <https://doi.org/10.3344/kjp.2013.26.1.14>
 83. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *The Korean Journal of Pain Korean Pain Society*; 2014;27(2):103. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.2.103>
 84. Delage N, Maaliki H, Beloil H, Benhamou D, Mazoit J-X. Median Effective Dose (ED50) of Nefopam and Ketoprofen in Postoperative Patients. *Anesthesiology* 2005 Jun;102(6):1211–6. <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00022>
 85. McLintock T, Kenny G., Howie J. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia // *Br. J. Surg*. 1988. Vol. 75. P. 779-781
 86. Mok MS, Lippmann M, Steen SN. Comparison of intravenous nefopam versus morphine for the relief of post-operative pain. In *clinical pharmacology & therapeutics* 1979 Jan 1 (Vol. 25, No. 2, pp. 237–238

TKACHENKO R., ZAYCHENKO S., POLISHCHUK L., PETRYCHENKO V.

THE PLACE OF MULTIMODAL ANESTHESIA/ANALGESIA IN MODERN PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS (REVIEW)

Resume

One of the main directions of development of modern anesthesiology is the management of perioperative pain in order to limit the negative consequences of intra- and postoperative pain syndrome. Traditionally, opioids have played a central role in balanced anesthesia by helping control nociception and optimizing hemodynamics but have many side effects that prolong the patient's hospital stay and worsen the postoperative course, which increases the cost of medical care. The use of non-opioid or low-opioid anesthesia using paracetamol, dexmedetomidine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dexamethasone, lidocaine and ketamine has been found to reduce or avoid the use of opioids in patients in the perioperative period.

The aim of this systematic review is to examine the available randomized controlled trials of nociceptive strategies in the perioperative period and evaluate them based on both subjective and objective measures of efficacy, safety, and cost-effectiveness. A systematic data search was conducted in the databases MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews, and publications in professional publications of Ukraine for 2013–2023. The search was conducted using the following keywords: opioids, opioid-free anesthesia, low-opioid anesthesia, perioperative period, pregnancy, paracetamol, dexmedetomidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexamethasone, lidocaine, ketamine.

Conclusion. Opioid-free and low-opioid anesthesia/anaesthesia strategies can improve the quality of treatment and patient safety but require further careful research.

Key words: opioids, non-opioid anesthesia, low-opioid anesthesia, perioperative period of paracetamol, dexmedetomidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexamethasone, lidocaine, ketamine.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Р.О. ТКАЧЕНКО – аналіз інформації, редакція та підготовка рукопису, С.П. ЗАЙЧЕНКО – збір інформації, Л.М. ПОЛІЩУК – збір інформації та написання рукопису, В.В. ПЕТРИЧЕНКО – збір та аналіз інформації