

Безпечність та ефективність внутрішньовенного введення лідокаїну при обширній резекції печінки

Р. А. Зацаринний, О. Є. Сидюк, О. О. Підпригора

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, м. Київ

Security and efficacy of intravenous injection of lidocaine in major hepatic resection

R. A. Zatsarynniy, O. E. Sydiuk, O. O. Pidpryhora

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Мета. Визначити в динаміці концентрацію лідокаїну в крові хворих при виконанні обширної резекції печінки у разі внутрішньовенного й епідурального його введення для інтра- і післяопераційного знеболювання та оцінити потенціал токсичності.

Матеріали і методи. В дослідження включили 27 пацієнтів, яким було виконано резекцію печінки зі збереженням 30 – 60% паренхіми. У всіх хворих використовували багатокомпонентне інтраопераційне знеболювання. Залежно від ад'юванта пацієнтів розподілили на дві групи: 1-шу – 7 пацієнтів, у яких було застосовано внутрішньовенне введення лідокаїну, і 2-гу – 20 пацієнтів, у яких багатокомпонентну анестезію було доповнено торакальною епідуральною анестезією.

Результати. Через 2 год після операції спостерігали тенденцію до більшої концентрації лідокаїну в крові на 28,8% після його епідурального введення порівняно з внутрішньовенним введенням – відповідно 2,37 і 1,84 мкг/мл ($p = 0,29$) без принципової різниці через 14 год після операції – відповідно 2,85 і 2,62 мкг/мл ($p = 0,76$). Токсичних реакцій, загрозливих для життя, не зафіксовано у жодного пацієнта.

Висновки. Застосування лідокаїну як ад'юванта для інтра- і післяопераційного знеболювання шляхом внутрішньовенного й епідурального введення при обширній резекції печінки у більшості пацієнтів не призводить до зростання концентрації лікарської сполуки в крові вище за загальноприйнятій токсичний вміст. Концентрація препарату в крові при його епідуральному введенні може бути вищою, ніж при внутрішньовенному введенні, що свідчить на користь безпечності застосування внутрішньовенного введення лідокаїну, водночас статистично значущої різниці між показниками концентрації останнього при різних способах введення не спостерігали.

Ключові слова: багатокомпонентна анестезія; внутрішньовенне введення лідокаїну; епідуральна анестезія; обширна резекція печінки.

Abstract

Objective. To determine in dynamics the blood lidocaine concentration in the patients while performing major hepatic resection with its epidural and intravenous injection for intra- and postoperative anesthesia and to estimate the toxicity potential.

Materials and methods. Into the investigation 27 patients were included, to whom hepatic resection with preservation of 30 – 60% of parenchyma was done. In all the patients multicomponent intraoperative anesthesia was applied. Depending on adjuvant used, the patients were divided into two groups: the first – 7 patients, in whom intravenous lidocaine injection was applied, and the second – 20 patients, in whom multicomponent anesthesia was added by thoracic epidural anesthesia.

Results. In 2 h postoperatively a tendency towards enhanced blood concentration of lidocaine was observed by 28.8% after its epidural injection, comparing with intravenous injection – 2.37 and 1.84 mcg/ml ($p=0.29$) accordingly without principal difference in 14 h after the operation – 2.85 and 2.62 mcg/ml ($p=0.76$) accordingly. In no one patient toxic life-threatening reactions were registered.

Conclusion. The adjuvant application of lidocaine for intra- and postoperative anesthesia, using intravenous and epidural introduction in major hepatic resection performance, do not lead to raising of the medicinal compound concentration in the blood higher than conventional toxic content. The blood concentration of the preparation while its epidural introduction may be higher, than in intravenous introduction, witnessing in favor of secureness of intravenous application of lidocaine and at the same time a statistically significant difference between indices of its concentration in various ways of introduction was not observed.

Keywords: multicomponent anesthesia; intravenous injection of lidocaine; epidural anesthesia; extended hepatic resection.

Обширна резекція печінки – складна і травматична операція. Для потенціювання ефективності стандартного багатокомпонентного наркозу з інтубацією трахеї, м'язовою релаксацією та штучною вентиляцією легень додатково використовують епідуральну анестезію (ЕДА) зони оперативного втручання. Саме такий підхід наразі оцінюють як «золотий стандарт» знеболювання при обширній резек-

ції печінки. Водночас, крім позитивних (потенціювання інтраопераційного знеболювання, можливість пролонгованої післяопераційної аналгезії, поліпшення результатів інтенсивної післяопераційної терапії – швидке відновлення перистальтики, можливість більш раннього початку ентерального харчування, зменшення ймовірності дихальної недостатності тощо), він має і негативні (ризик

епідуральної гематоми тощо) ефекти. Окрім того, реалізувати ЕДА не завжди можливо, оскільки вона протипоказана при розладах гемостазу з небезпекою виникнення підвищеної кровоточивості, що нерідко зустрічається у хворих із патологією печінки [1 – 3]. Наразі ведеться пошук альтернативних методів потенціювання стандартного багатокомпонентного наркозу [4 – 7]. Серед таких методів привертає до себе увагу останніми роками внутрішньовенне введення лідокаїну [8 – 10]. Складність такого підходу до знеболювання полягає в тому, що печінка є основним органом метаболізму препарату і його використання може супроводжуватися збільшенням ймовірності токсичних реакцій (ментальні порушення, судоми, колапс, асистолія). У доступній літературі немає даних про концентрацію лідокаїну в крові у разі його внутрішньовенного введення для інтра- та післяопераційного знеболювання при обширній резекції печінки [11 – 13]. Крім цього, цікаво також дослідити концентрацію лідокаїну в крові, використаного для ЕДА, щоб отримати відповідь на питання, наскільки вона безпечна у хворих, яким виконано обширну резекцію печінки, а також чи порівнянні показники концентрації лідокаїну в крові при різних варіантах його введення.

Мета дослідження: визначити в динаміці концентрацію лідокаїну в крові хворих при виконанні обширної резекції печінки у разі його внутрішньовенного й епідурального введення для інтра- і післяопераційного знеболювання та оцінити потенціал токсичності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 27 пацієнтів, яким було виконано резекцію печінки при різних захворюваннях зі збереженням 30 – 60% паренхіми. У всіх пацієнтів для інтраопераційного знеболювання використовували багатокомпонентну анестезію. Залежно від ад'юванта пацієнтів розподілили на дві групи: 1-шу – 7 пацієнтів, у яких було застосовано внутрішньовенне введення лідокаїну, і 2-гу – 20 пацієнтів, у яких багатокомпонентну анестезію було доповнено ЕДА (табл. 1). В післяопераційному періоді всі пацієнти отримували планове знеболювання: параце-

тамол до 3 г на добу та декскетопрофену трометамол по 50 мг тричі на добу, а також за вимогою додатково наркотичний анагетик (фентаніл), якщо больовий синдром був оцінений за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у понад 4 бали. Безпеку методів знеболювання оцінювали за показниками концентрації лідокаїну в сироватці крові, які визначали оригінальним методом.

Додатково безпеку методів знеболювання також оцінювали за їх впливом на серцево-судинну систему, частотою розвитку гіпотензії – середній артеріальний тиск (САТ) ≤ 65 мм рт. ст., об'ємом інтраопераційної інфузії, необхідністю використання вазопресорів (норадреналін) для підтримки САТ не нижче 65 мм рт.ст., частотою токсичності місцевих анестетиків за клінічними ознаками. Пацієнти перебували під постійним моніторингом інвазивного артеріального тиску, неінвазивного артеріального тиску, САТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання інтраопераційно та у відділенні інтенсивної терапії за допомогою моніторів пацієнта Gamma і Gamma XL (Draeger Medical, Німеччина).

Ефективність інтраопераційного знеболювання оцінювали за гемодинамічними показниками, кількістю введеного фентанілу та відрізком часу до застосування першої дози наркотичного анагетика в післяопераційному періоді. Результативність знеболювання після операції оцінювали за ВАШ та використаною кількістю наркотичних анагетиків.

Усі зазначені показники зафіксовано інтраопераційно та в перші 5 днів післяопераційного періоду з подальшим статистичним аналізом за допомогою пакета програм «Statistica 13». Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квантілі [Q1 – Q3]. Статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, урахувавши розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при рівнях $p < 0,05$.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів у залежності від методу інтра- та післяопераційного знеболювання

Параметри	Групи пацієнтів	
	1-ша (n=7)	2-га (n=20)
Вид анестезії	Ендотрахеальний наркоз + розчин фентанілу 0,005% в дозі 0,8 – 3 мкг/кг/год внутрішньовенно + рокуроній 0,15 мг/кг/год + інгаляційний анестетик севофлюран (МАК 0,7 – 0,9)	
Вид ад'юванта інтраопераційно	Внутрішньовенно лідокаїн 1,5%, 1,5 мг/кг навантажувальна доза, 1 мг/кг підтримувальна доза, 0,7 – 1 мг/кг постійна інфузія протягом наступних 24 год після оперативного втручання	В епідуральний простір лідокаїн 1,5% 70 – 80 мг/год, у післяопераційному періоді лідокаїн 1,5% 70 – 80 мг/год протягом 2 – 3 діб
Планове знеболювання в післяопераційному періоді	Парацетамол 3 г/добу + декскетопрофену трометамол по 50 мг 3 рази на добу	
Вид ад'юванта після операції	Внутрішньовенно лідокаїн 1,5%, 0,7 – 1 мг/кг постійна інфузія протягом наступних 24 год	В епідуральний простір лідокаїн 1,5% 70 – 80 мг/год протягом 2 – 3 діб

Примітка. МАК – максимальна альвеолярна концентрація.

Таблиця 2. Доопераційна характеристика пацієнтів

Параметри	Групи пацієнтів		p
	1-ша (внутрішньовенно лідокаїн, n = 7)	2-га (ЕДА, n = 20)	
Вік середній (SD), роки	54,6 ± 2,8	48,2 ± 4,8	0,07
Стать, абс. (%)			
Ч	1 (14)	7 (35)	0,82
Ж	6 (86)	13 (65)	
ІМТ середній (SD), кг/м ²	27,6 ± 7,2	25,5 ± 4,7	0,41
ASA, абс (%)			
II	6 (86)	15 (75)	0,78
III	1 (14)	5 (25)	
Причина оперативного втручання			
доброякісне утворення, абс. (%)	2 (28)	4 (20)	0,54
злоякісне утворення, абс. (%)	5 (72)	16 (80)	
Тривалість операції середня (SD), хв	418,3 ± 137,5	475,5 ± 201,4	0,71

Результати

Пацієнти обох груп не відрізнялись за віком, індексом маси тіла (ІМТ), причиною оперативного втручання, ступенем анестезіологічного ризику за класифікацією Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists – ASA), тривалістю та об'ємом операції (табл. 2).

Через 2 год після операції спостерігали тенденцію ($p = 0,29$) до більшої концентрації лідокаїну в крові у 2-й групі – 2,37 мкг/мл, тоді як у 1-й групі цей показник становив 1,84 мкг/мл (рис. 1). Таким чином, відповідно до результатів проведених досліджень концентрація лідокаїну в крові при ЕДА в 1,3 разу перевищує відповідний показник у разі застосування методики внутрішньовенного введення. В обох групах були пацієнти, у яких концентрація лідокаїну в крові перевищувала загальноприйнятий токсичний рівень – 5,0 мкг/мл: у 1-й групі – 2 пацієнти (5,27 і 6,73 мкг/мл), у 2-й групі – 1 пацієнт (6,29 мкг/мл). Вміст лідокаїну в крові пацієнтів через 14 год після операції в обох групах практично не відрізнявся: 2,62 мкг/мл – у 1-й групі, 2,85 мкг/мл – у 2-й групі (див. рис. 1).

ЕДА інтраопераційно (2-га група) супроводжувалася більшою частотою гемодинамічної нестабільності, що знайшло відображення у збільшенні частоти призначення симпатоміметика (норадреналіну) та об'єму інфузійної терапії для корекції параметрів кровообігу. Сумарна доза норадреналіну у 2-й групі в 1,3 разу ($p=0,14$) перевищувала аналогічний показник у 1-й групі – відповідно сумарно в середньому ($206,9 \pm 76,4$) і ($158,4 \pm 58,1$) нг (рис. 2). Збільшення дози вказаного симпатоміметика у пацієнтів 2-ї групи пов'язане із розвитком симпатичного блоку в результаті ЕДА, що впливає на серцевий викид і периферичну перфузію та призводить до зниження артеріального тиску.

Відповідно до результатів проведених досліджень у пацієнтів 1-ї 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). Відповідний показник у пацієнтів 2-ї

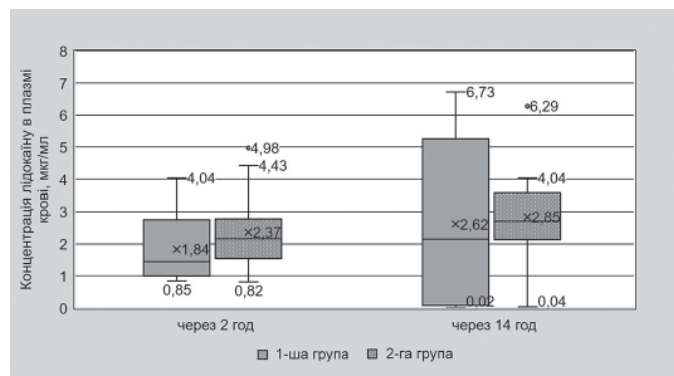


Рис. 1.
Концентрація лідокаїну в плазмі крові пацієнтів після операції.

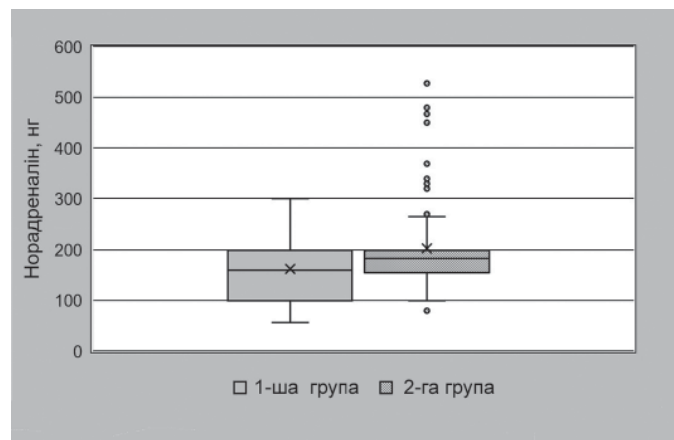


Рис. 2.
Інтраопераційне використання норадреналіну.

групи в середньому становив ($9,4 \pm 2,5$) мл/кг/год, мінімальний – 4,5 мл/кг/год, максимальний – 16,9 мл/кг/год та статистично значущо відрізнявся від показника у пацієнтів 1-ї групи ($p = 0,024$).

Внаслідок такого терапевтичного кроку принципової різниці досліджуваних показників кровообігу між групами інтраопераційно не було (табл. 3).

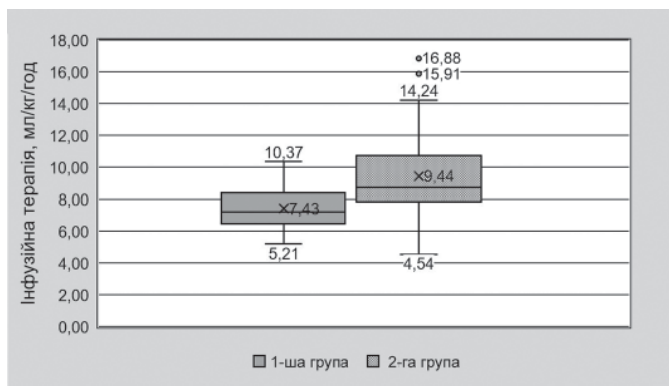


Рис. 3. Об'єм інтраопераційної інфузійної терапії.

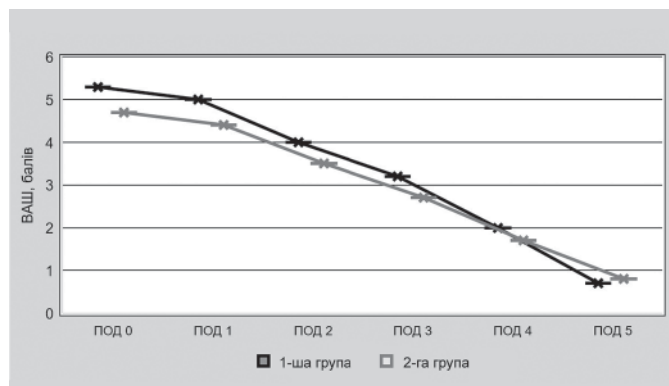


Рис. 4. Динаміка зміни больового синдрому за ВАШ.

Таблиця 3. Інтраопераційна характеристика пацієнтів

Показники кровообігу	Групи пацієнтів		p
	1-ша (внутрішньовенно лідокаїн, n = 7)	2-га (ЕДА, n = 20)	
САТ середній (SD), мм рт. ст.	85 ± 14,3	78 ± 12,6	0,26
ЧСС середня (SD), за 1 хв	82 ± 11	80 ± 12	0,91

Таблиця 4. Оцінка больового синдрому за ВАШ у ранньому післяопераційному періоді (бали)

ВАШ	Групи пацієнтів		p
	1-ша (внутрішньовенно лідокаїн, n = 7)	2-га (ЕДА, n = 20)	
ПОД			
0	5,3 ± 1,8	4,7 ± 1,9	0,11
1-ша	5,0 ± 1,7	4,4 ± 1,8	0,07
2-га	4,0 ± 1,3	3,5 ± 1,7	0,09
3-тя	3,2 ± 1,3	2,7 ± 1,7	0,06
4-та	2,0 ± 1,3	1,7 ± 1,5	0,30
5-та	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,9	0,7

Примітка. ПОД – післяопераційна доба.

Больовий синдром у пацієнтів досліджуваних груп оцінювали в динаміці щодобово за ВАШ (табл. 4). У пацієнтів 1-ї групи після оперативного втручання через 1 год після екстубації (ПОД 0) больовий синдром оцінено в середньому у (5,3 ± 1,8) бала, мінімально – 1 бал, максимально – 9 балів; у 25% пацієнтів оцінка больового синдрому була 4 бали і менше, у 75% – 6,5 бала і більше. У 2-ї групі цей показник становив (4,7 ± 1,9) бала, мінімально – 1 бал, максимально – 8 балів; у 25% пацієнтів – 4 бали і менше, у 75% – 5 балів і більше. Зазначені показники статистично значущо не відрізнялися між групами (p = 0,11).

Протягом усього подальшого раннього післяопераційного періоду оцінка проявів больового синдрому за ВАШ у групах різнилася статистично незначущо, проте спостерігалась тенденція (p > 0,05) до більшого ступеня болю у пацієнтів 1-ї групи, ніж у пацієнтів 2-ї групи, протягом перших 3 днів після оперативного втручання (рис. 4).

Зафіксована тенденція (p = 0,28) до подовження відрізка часу до введення першої дози наркотичного анальгетика після операції у 1-ї групі на 9,0% у порівнянні з 2-ю групою – відповідно (313,5 ± 128,9) і (287,7 ± 101,6) хв.

В обох групах ступінь токсичних реакцій був незначним – 1 пацієнт 1-ї та 2 пацієнти 2-ї групи поскаржилися на нудоту, хоча ця скарга також могла бути пов'язана із впливом інших факторів. Судом, зупинки серцевої діяльності, ментальних розладів не спостерігали.

Обговорення

У сучасній медичній практиці обширна резекція печінки стала рутинним методом лікування певних захворювань печінки, таких як первинні чи вторинні злоякісні новоутворення. Больовий синдром при резекції печінки і після неї інтенсивний, багатофакторний 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 у черевній порожнині в післяопераційному періоді. Для потенціювання загальнозживаного багатоконпонентного знеболювання у багатьох пацієнтів використовують ЕДА, що стала певною мірою «золотим стандартом» при таких типах оперативного втручання. Проте ЕДА може супроводжуватися низкою негативних ефектів і її не завжди можна використати через наявність протипоказань внаслідок дисфункції печінки. Це обґрунтовує пошук додаткових методів потенціювання знеболювання, серед яких останнім часом увагу привертає внутрішньовенне введення лідокаїну. Однак, оскільки печінка є головним органом метаболізму препарату, його використання може призводити до токсичних ефектів.

Відповідно до проведених досліджень із застосуван-

ням для визначення концентрації лідокаїну в крові оригінального методу зафіксовано, що вміст лікарської сполуки при використанні методики внутрішньовенного введення препарату у більшості пацієнтів не перевищує загальноприйнятого токсичного рівня і навіть у разі перебільшення його не супроводжується загрозливими клінічними токсичними проявами. Більш того, концентрація препарату в крові при використанні «золотого стандарту» додаткового знеболювання при обширній резекції печінки виявилася у 1,3 разу вищою. На наш погляд, це пов'язано із створенням депо лідокаїну в епідуральному просторі з наступним більш повільним надходженням у кровообіг. Крім зазначеного, накопичення лідокаїну в епідуральному просторі супроводжується додатковим симпатичним блоком, що призводить до більшої частоти інтраопераційної гіпотензії, коли у свою чергу виникає потреба збільшення частоти призначення і сумарної дози симпатоміметика (за даними проведених досліджень збільшення сумарної інтраопераційної дози норадреналіну в 1,3 разу).

Використана методика внутрішньовенного введення лідокаїну супроводжується рівнем знеболювання, не нижчим, ніж при ЕДА, а можливо, навіть вищим. Відображенням цього стали подовження відрізка часу до застосування першої дози наркотичного анальгетика після операції в 1,3 разу та відсутність статистично значущої різниці у проявах больового синдрому за оцінкою ВАШ.

За іншими дослідженими показниками принципової різниці між методами потенціювання інтра- і післяопераційного знеболювання не було.

Висновки

1. У разі застосування лідокаїну як ад'юванта для інтра- і післяопераційного знеболювання шляхом внутрішньовенного й епідурального введення, незважаючи на обширну резекцію печінки, де відбувається основний метаболізм препарату, у більшості пацієнтів концентрація лікарської сполуки у крові не зростає вище за загальноприйнятий токсичний вміст. Проте з огляду на можливість підвищення концентрації препарату в крові понад верхню допустиму межу потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта.

2. При епідуральному введенні лідокаїну його концентрація в крові може бути в 1,3 разу вищою, ніж при внутрішньовенному введенні. Такий факт потребує подальшого підтвердження. Отже, позитивний баланс між швидкістю надходження лідокаїну в кров та елімінацією з крові у разі його епідурального введення не менший. Цим обґрунтовується те, що при обширній резекції печінки знеболювальний ефект від епідурального введення лідокаїну пов'язаний не тільки з епідуральною анальгезією, а й із накопиченням лідокаїну в крові.

3. Знеболювальна ефективність внутрішньовенного введення лідокаїну не нижче, ніж при епідуральному введенні, і навіть може супроводжуватися подовженням відрізка часу до першого введення наркотичного анальгети-

ка після операції для знеболювання.

4. Наведене, з урахуванням того що епідуральний блок супроводжується інтраопераційними гемодинамічними розладами, що відображалось у збільшенні сумарної дози норадреналіну для корекції параметрів кровообігу в 1,3 разу та об'єму інтраопераційної інфузійної терапії як додаткового інвазивного і небезпечного на фоні розладів системи гемостазу втручання, обумовлює перевагу внутрішньовенного введення лідокаїну. При цьому необхідно врахувати можливість короткочасного збільшення інтенсивності болю на 2 – 3-ю добу після операції після припинення внутрішньовенного введення лідокаїну.

Фінансування. Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

Внесок авторів. Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису та дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Tsoiris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. [Updated 2022 Mar 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
2. Tzimas P, Prout J, Papadopoulos G, Mallett SV. Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection. *Anaesthesia*. 2013 Jun;68(6):628–35. doi: 10.1111/anae.12191. PMID: 23662750.
3. Page A, Rostad B, Staley CA, Levy JH, Park J, Goodman M, et al. Epidural analgesia in hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2008 Jun;206(6):1184–92. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.041. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18501817.
4. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1246–58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668. PMID: 30252709; PMCID: PMC6203428.
5. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240–52. doi: 10.1002/acr.20543. PMID: 22588748.
6. Weinger MB, Lee LA. No patient shall be harmed by opioid-induced respiratory depression. In: Proceedings of Essential Monitoring Strategies to Detect Clinically Significant Drug-Induced Respiratory Depression in the Postoperative Period Conference. *APSF Newsletter*. 2011;26:21, 26–8.
7. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1246–58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668. PMID: 30252709; PMCID: PMC6203428.
8. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1331–8. doi: 10.1002/bjs.6375. PMID: 18844267.
9. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017 Apr;126(4):729–37. doi: 10.1097/ALN.0000000000001527. PMID: 28114177.

10. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012 Nov;55(11):1183–94. doi: 10.1097/DCR.0b013e318259bcd8. Erratum in: *Dis Colon Rectum*. 2013 Feb;52(2):271. PMID: 23044681.
11. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 16;(7):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 04;6:CD009642. PMID: 26184397.
12. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016 Jun;116(6):770–83. doi: 10.1093/bja/aew101. PMID: 27199310.
13. Earls B, Bellil L. Systemic Lidocaine: An Effective and Safe Modality for Postoperative Pain Management and Early Recovery—Anesthesia Patient Safety Foundation. *Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter*. [(accessed on 14 September 2020)]. 2018. Available from: <https://www.apsf.org/article/systemic-lidocaine-an-effective-and-safe-modality-for-postoperative-pain-management-and-early-recovery/>

Надійшла 28.11.2021