



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

T. Ovsienko^{1,2}, M. Bondar¹, O. Loskutov¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07

Assessment of the antinociceptive efficacy of varieties of multimodal low-opioid general anesthesia during laparoscopic renal surgery

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Ovsienko T, Bondar M, Loskutov O. Assessment of the antinociceptive efficacy of varieties of multimodal low-opioid general anesthesia during laparoscopic renal surgery. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):51-61. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07.

Abstract. *The main premise for the emergence of the concept of low-opioid general anesthesia was the phenomenon of the formation of drug/opioid dependence in patients undergoing surgery under multicomponent anesthesia with high doses of narcotic analgesics (opioids). Opioids were used as the main analgesics and in the postoperative period. The above factors contributed to the development of opiate addiction in operated patients in the late postoperative period. The mass nature of this phenomenon has become one of the most urgent problems in modern anesthesiology.*

Our study aimed to evaluate the antinociceptive/antistress efficacy of 3 types of low-opioid multimodal general anesthesia in laparoscopic renal surgery.

Methods. *Eighty patients who had undergone laparoscopic renal surgery under 3 types of general anesthesia were included in this prospective cohort study. All patients were operated under general anesthesia with tracheal intubation. Induction: intravenous (IV) propofol 2 mg/kg, fentanyl 1.5–2 µg/kg, atracurium 0.6 mg/kg. Maintenance of anesthesia: sevoflurane (MAC - 1.44±0.25% by volume). In group 1 (control group n = 26), analgesia was provided with fentanyl 3.89±2.1 µg/kg/h. In group 2 (n = 25), multimodal low-opioid general anesthesia was performed with fentanyl 1.76±1.2 µg/kg/h and IV lidocaine 1.5 mg/kg/h and subanesthetic doses of ketamine. In group 3 (n = 29), multimodal anesthesia with low opioids was performed with fentanyl 2.38±1.01 µg/kg/h in combination with dexmedetomidine 0.7 µg/kg/h. The efficacy of antinociceptive protection was assessed by the dynamics of changes in stress hormone levels, hemodynamic parameters, and blood glucose concentration.*

Results. *The mean total dose of fentanyl used throughout the anesthetic period was: 369,23±83,75 µg in group 1, 216,0±47,26 µg in group 2, and 272,41±58,14 µg in group 3 (p < 0.001). Mean cortisol levels were significantly different before and after surgery in groups 1 and 2: 371,0±161,61 nmol/l vs 562,72±226,87 nmol/l (p < 0.01) and 531,08±218,02 nmol/l vs 831,33±235,32 nmol/l (p < 0.01), respectively. In group 3, we did not detect any statistical difference: 393,51±134,69 nmol/l and 436,37±188,09 nmol/l, respectively (p > 0.05). The mean level of adrenocorticotropic hormone increased significantly after surgery in all studied groups: 111.86% in group 1 (p < 0.01), 122.02% (p < 0.01) in group 2 and 78.59% (p < 0.01) in group 3. Blood glucose levels in the postoperative (p/o) period did not exceed 6,16±1,67 mmol/l (p > 0.05) in all groups. Hemodynamic parameters and BIS, which were maintained within 44±6.4%, indicated the adequacy of anesthesia and analgesia in the study groups.*

In group 1, 8 of 26 patients required additional analgesia with opioids during the p/o period (pain intensity on the VAS scale exceeded 4 points). In group 2 and group 3, 4 patients each required opioid analgesia, 16% and 15.38%, respectively. The next day after surgery, all patients were mobilized (sitting in bed, walking). Markers of renal function were also within normal range in all patients.

Conclusion. *The use of low-opioid multimodal anesthesia with IV lidocaine or dexmedetomidine during laparoscopic renal surgery provides an adequate anesthetic/antinociceptive effect. The use of dexmedetomidine in multimodal general anesthesia provides the greatest antinociceptive protection and reduces the stress response to surgery.*

Key words: *low-opioid multimodal general anesthesia, surgical stress, antinociceptive protection, laparoscopic surgery, hypothalamic-pituitary-adrenal system.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© T. Ovsienko, M. Bondar, O. Loskutov, 2022.

Correspondence should be addressed to Tetiana Ovsienko: ovtetvik@gmail.com

Article history:

Received October 16, 2022

Received in revised form

November 06, 2022

Accepted November 09, 2022



© Овсієнко Т. В., Бондар М. В., Лоскутов О. А., 2022

УДК: 616.6-089.819-089.5]-042.2

Т.В. Овсієнко^{1,2}, М.В. Бондар¹, О.А. Лоскутов¹

Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюючої анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках

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

²ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова» Національної Академії

Медичних Наук України, м. Київ, Україна

Резюме. Основною передумовою появи концепції малоопіюючої загальної анестезії було зафіксоване явище формування наркотичної/опіюючої залежності у пацієнтів, які були прооперовані з різного приводу під загальною багатокомпонентною анестезією з використанням високих доз наркотичних анальгетиків (опіюючів). Опіюючі використовувались як основні анальгетики і в післяопераційному періоді. Вищеперераховані фактори сприяли розвитку опіюючої залежності у прооперованих пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. Масовість цього явища перетворилась у одну із актуальних проблем сучасної анестезіології.

Мета: оцінити антиноцицептивну/антистресову ефективність різновидів мультимодальної малоопіюючої загальної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках шляхом порівняння їх ефективності з ефективністю загальної анестезії, де використовувались рутинні дози опіюючів.

Методи. 80 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках в умовах трьох різновидів загальної анестезії були включені до цього проспективного когортного дослідження. Всі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Індукція: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5-2 мг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії: севофлуран (МАК – 1,44±0,25об.%). У групі 1 (контрольна група) анальгезія забезпечувалась фентанілом 3,89±2,1 мкг/кг/год. У групі 2 використовувалась мультимодальна малоопіююча загальна анестезія з використанням фентанілу 1,76±1,2 мкг/кг/год та в/в лідокаїном – 1,5 мг/кг/год. і субнаркотичними дозами кетаміну – 0,5 мг/кг, в групі 3 використовувалась мультимодальна малоопіююча анестезія з фентанілом 2,38±1,01 мкг/кг/год. та додаванням дексметомідину – 0,7 мкг/кг/год. Ефективність антиноцицептивного захисту оцінювали за динамікою змін концентрацій стресових гормонів, показників гемодинаміки, концентрації глюкози в крові.

Результати. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії становила: у групі 1 – 369,23±83,75 мкг, у групі 2 – 216,0±47,26 мкг, у групі 3 – 272,41±58,14 мкг. Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась ($p < 0,001$).

Проведене порівняння динаміки концентрації кортизолу та АКТГ в плазмі крові до операції та в ранньому післяопераційному періоді. В групі 1 середні показники кортизолу до операції становили 371,0±161,61 нмоль/л, після операції – 562,72±226,87 нмоль/л. У групі 2 відповідно 531,08±218,02 нмоль/л, та 831,33±235,32 нмоль/л, у групі 3 – 393,51±134,69 нмоль/л, та 436,37±188,09 нмоль/л. Відсотковий приріст кортизолу в групі 1 склав 51,67% ($p < 0,01$), в групі 2 – 56,53% ($p < 0,01$), в групі 3 – 10,89% ($p > 0,05$).

В групі 1 середні показники АКТГ до операції становили 25,7±2,1 пг/мл, після операції 54,45±5,43 пг/мл. У групі 2 відповідно 28,6±2,9 пг/мл, та 63,5±3,74 пг/мл, у групі 3 – 26,25±2,3 пг/мл, та 46,88±2,36 пг/мл. Відсотковий приріст АКТГ в групі 1 склав 111,86% ($p < 0,01$), в групі 2 – 122,02% ($p < 0,01$), в групі 3 – 78,59% ($p < 0,01$).

Таким чином мінімальна стимуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи спостерігалась в умовах мультимодальної малоопіюючої загальної анестезії з використанням дексметомідину.

Рівні глюкози крові в післяопераційному періоді в усіх групах не перевищували 6,16±1,67 ммоль/л ($p > 0,05$).

Показники гемодинаміки та BIS, що підтримувався в межах 44±6,4%, свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у всіх досліджуваних групах.

В групі 1 в післяопераційному періоді в 8-ми пацієнтів з 26-ти (30,7%) була необхідність додаткового знеболення наркотичними анальгетиками (рівень болю за шкалою ВАШ перевищував 4 бали). В групі 2 та групі 3, знеболення опіатами потребували по 4 пацієнти, відповідно 16% та 15,38%. На наступну добу після операції всі хворі були активізовані (сідали в ліжку, ходили). Показники функціонального стану нирок також були в межах норми у всіх пацієнтів.

Висновки. При проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках використання мультимодальної малоопіюючої анестезії з в/в введенням лідокаїну або дексметомідину забезпечує адекватний анестетичний/антиноцицептивний ефект. Використання дексметомідину в програмах мультимодальної малоопіюючої загальної анестезії забезпечує найбільший антиноцицептивний захист і знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.

Ключові слова: мультимодальна малоопіююча загальна анестезія, хірургічний стрес, антиноцицептивний захист, лапароскопічні оперативні втручання, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система.

Овсієнко Тетяна Вікторівна
ovtetvik@gmail.com

Вступ. Основною передумовою появи концепції малоопіїдної загальної анестезії було зафіксоване явище формування наркотичної/опіатної залежності у пацієнтів, які були прооперовані з різного приводу під загальною багатокомпонентною анестезією з використанням рутинних доз наркотичних анальгетиків (опіоїдів): фентанілу, альфентанілу, суфентанілу, реміфентанілу [1]. Вірогідність тривалого використання опіоїдів найбільш різко зростає в перші дні терапії, особливо після 5 днів та після 1 місяця прийому наркотичних анальгетиків. Рівень тривалого вживання опіоїдів був відносно низьким (6% через рік від першого використання) у осіб, що отримували опіоїдну терапію не менше 1 дня, але збільшувався до 13,5% у разі тривалості першого епізоду терапії опіоїдами більше 8 днів, та до 29,9% коли перший епізод терапії тривав більше 31 доби. Тому згідно рекомендацій CDC лікування гострого болю повинно бути максимально коротким. Призначення опіоїдів менше 7 днів, а в ідеалі менше 3 днів може знизити вірогідність ненавмисного хронічного вживання опіоїдів [2].

Опіоїди використовувались як основні анальгетики і в післяопераційному періоді. Вищепераховані фактори сприяли розвитку опіатної залежності у прооперованих пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. По даним дослідження за 2017 рік, 49 тис. американців померли від передозування опіоїдів [3-6]. Масовість цього явища перетворилась у одну із актуальних проблем сучасної анестезіології.

Першим кроком до вирішення проблеми післяопераційного звикання до наркотиків стало суттєве обмеження дози інтраопераційних опіоїдів і їх заміна на комбінації НПЗП, лідокаїну, нефопаму, парацетамолу, дексмедетомідину. Така методика загальної анестезії отримала назву – мультимодальна малоопіїдна загальна анестезія (ММЗА) [7, 8].

Концепція ММЗА, має на увазі застосування ліків з різноманітними механізмами для зняття болю, які діють на різні ланки більпровідної системи, та мінімізують використання наркотичних анальгетиків, що суттєво знижує ризик розвитку залежності від опіоїдів, знижує ризик побічних ефектів і максимально полегшує біль [7]. ММЗА доповнює принцип профілактичного знеболювання, в якому пацієнти отримували ненаркотичні анальгетики до та під час операції, щоб звести до мінімуму ноцицептивну стимуляцію та подальшу центральну сенсibiliзацію, яка може розвинути після травми тканин [3, 9, 10].

Другою передумовою необхідності впровадження вищевказаного різновиду загальної анестезії стало явище синдрому гіпералгезії, який розвивається в ранньому післяопераційному (п/о) періоді після інтраопераційного використання високих доз опіоїдів [11-13]. Хронічний післяопераційний біль, що виникає приблизно у 10% пацієн-

тів, які перенесли операцію, зазвичай починається як гострий біль, який важко контролювати, але незабаром переходить у стан стійкого болю з нейропатичними рисами, які не реагують на опіоїди. Дослідження того, як і чому відбувається цей перехід, призвели до більш глибокого розуміння викликані опіоїдами гіпералгезії, використання більш ефективних та безпечних опіоїдзберігаючих схем знеболювання [14].

І третьою передумовою використання ММЗА були випадки розвитку центральної опіатної депресії дихання в ранньому післяопераційному періоді, після інтранаркозного використання високих доз наркотичних анальгетиків, що іноді закінчувались гіпоксичною зупинкою кровообігу. Менш відомий побічний ефект – це слабкість м'язів глотки, що сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів пацієнта. Ці питання стають особливо актуальними при анестезії у пацієнтів з ожирінням [15], геріатричних хворих, та у тих, хто має обструктивний апное сну [16, 17]. Незважаючи на те, що критичні стани пов'язані з опіоїд-індукованим порушенням вентиляції легень є не частими, однак гіпоксемія, пов'язана з опіоїдною анальгезією є досить високою 12,5-20% [18]. Дослідження Sun Z та співавт. показало, що десатурація є частою, а в деяких випадках і стійкою в перші 48 годин після оперативного втручання. В перші 48 годин після хірургічного втручання 21% пацієнтів провели в середньому 10 хв/год з сатурацією кисню (SpO₂)<90%, а у 11% спостерігався як мінімум 1 епізод (SpO₂)<90% тривалістю 6 годин і більше [19, 20].

Методика ММЗА дуже швидко набула популярності і стала досить широко використовуватись в різних областях хірургії, починаючи від абдомінальної хірургії (де наркотичні анальгетики додатково до всього поглиблювали і подовжували п/о парез кишечника) [21, 22], до кардіохірургії, де інтраопераційне використання малих доз опіатів зменшувало виразність і тривалість наркотичної депресії в ранньому п/о періоді, особливо, у пацієнтів похилого віку [23-25].

Серед цих побічних ефектів з точки зору авторів наукових публікацій найбільш життєво небезпечними вважаються сонливість, депресія дихання і м'язова ригідність (ригідність дихальної мускулатури) [26]. Крім цього, до побічних ефектів опіатів відносять: набір ефектів пов'язаних з дією опіатів на ЦНС, гістамінзвільнюючий ефект опіатів (гістаміногенний), гемодинамічні ефекти опіатів – зниження тонуусу симпатичного відділу ЦНС, брадикардія за рахунок підвищення тонуусу блукаючого нерва, пряме пригнічення скоротливої здатності міокарду, вплив опіоїдів на гладеньку мускулатуру, непрямі ефекти опіоїдів – взаємодія опіоїдів з іншими анестетиками, нудота і блювання [27-29].

Необхідно відмітити, що інтраопераційне застосування рутинних доз наркотичних анальгетиків зумовлює цілий ряд інших побічних (іноді жит-

тево небезпечних) ефектів, особливо у пацієнтів зі скомпрометованими нирками, які здійснюють виведення опіатів і їх метаболітів після їх трансформації в печінці шляхом метилювання і глюкуронізації [30].

Більшість опіоїдів перетворюється в полярні метаболіти, які екскретуються нирками. У хворих з нирковою недостатністю відбувається накопичення активних метаболітів опіатів в організмі. Під дією опіатів знижується функція нирок й імовірно, що на фоні зниження їх перфузії, може збільшуватися виділення АДГ, підвищуватися тонус сечоводів, сечового міхура, сфінктера сечівника (спазм сфінктера сечового міхура) [30-33].

При множинних побічних ефектах різного ступеня тяжкості опіоїди слід використовувати з обережністю для післяопераційної аналгезії. Певні групи пацієнтів можуть мати підвищену чутливість до їх побічних ефектів. Стратегії зниження споживання опіоїдів можуть допомогти обмежити негативні результати та підвищити задоволеність пацієнтів [17].

Мета дослідження: оцінити антиноціцептивну/антистресову ефективність різновидів мульти-модальної малоопіоїдної загальної анестезії під час проведення лапароскопічних (ЛПС) оперативних втручань на нирках шляхом порівняння їх ефективності з ефективністю загальної анестезії, де використовувалися рутинні дози опіатів.

Матеріали та методи. Це когортне проспективне дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724, з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

До дослідження включено 80 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках в умовах трьох різновидів загальної анестезії. Всі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала в застосуванні декскетопрофену в дозі 50 мг в/в за 30 хвилин до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась внутрішньовенним введенням (в/в) пропофолу в дозі 2 мг/кг, фентанілу в дозах 1,5-2 мкг/кг, атракуріуму в дозі 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії здійснювалась інгаляцією севофлюрану (МАК – 1,44±0,25об.%). У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1

мг/кг. У першій групі (контрольній), (n = 26) аналгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався в/в введенням фентанілу в дозі 3,89±2.03 мкг/кг/год. У другій групі (n = 25) застосовувалась ММЗА з в/в використанням фентанілу в дозі 1,76±1,23 мкг/кг/год та в/в лідокаїну (під час інтубації трахеї болосне введення 1 мг/кг, далі для підтримання анестезії безперервна інфузія зі швидкістю - 1,5 мг/кг/год) і субнаркоотичних доз кетаміну - 0,5 мг/кг (перед розрізом шкіри на початку операції). В третій групі (n = 29) використовувалась ММЗА з фентанілом в дозі 2,38±1,02 мкг/кг/год. та з додаванням дексметомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексметомідину починали відразу після постановки венозного доступу).

Для контролю глибини анестезії у хворих досліджуваних груп використовувався BIS моніторинг, показники якого підтримувались в межах 44±3,4%. Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормовентиляції (потік 1л/хв.) FiO₂ = 50%, PetCO₂ = 35-45 мм.рт.ст. Рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем (SpO₂), у хворих всіх груп становив 98-100%. За 30 хв. до закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг. Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг [34].

В подальшому п/о знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8-12 годин за вимогою пацієнта. Якщо за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіоїдні препарати (омнопон 1 мл в/м).

Ефективність антиноціцептивного захисту оцінювали за динамікою змін концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодинаміки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та за ВАШ болу.

Накопичення, коригування, систематизація первинних даних та їх статистичний аналіз здійснювались з використанням ліцензованих статистичних пакетів «Statistica 6.0» та «Stata». Нормальність розподілу даних перевірялася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Окрім розрахунку відносних величин (P) з їх похибками (m) та середніх величин (M) із стандартними відхиленнями (SD), проводилась оцінка вірогідності результатів дослідження та встановлення довірчих інтервалів результатів (95% ДІ), а також Оцінка вірогідності різниці отриманих даних в різних групах пацієнтів проводилась за допомогою критерію Ст'юдента та непараметричних критеріїв Вілкоксона, Краскела-Уолеса. При аналізі динаміки показників визначався темп приросту (у %). Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості (p) становив <0,05.

Результати. Досліджувані пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи. Група

1 (контрольна) включала 26 пацієнтів (жінок – 12, чоловіків – 14), віком $55,0 \pm 2,6$ р., середня маса тіла становила $79,57 \pm 3,19$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 13), ЛПС резекція нирки (n=6), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 5), ЛПС пієлолітотомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $88,26 \pm 8,69$ хв., середня тривалість анестезії – $120,76 \pm 8,62$ хв.

Група 2 включала 25 пацієнтів (жінок – 9, чоловіків – 16), середнім віком $49 \pm 2,53$ р., середня маса тіла становила $78,6 \pm 2,82$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 6), ЛПС резекція нирки (n = 8), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 9), ЛПС пієлолітотомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $117,4 \pm 9,77$ хв., середня тривалість анестезії – $148,8 \pm 10,02$ хв.

Група 3 включала 29 пацієнтів (жінок – 13, чоловіків – 16), середнім віком $47,06 \pm 2,63$ р., середня маса тіла становила $74,82 \pm 3,37$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 8), ЛПС резекція нирки (n = 11), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 8), ЛПС пієлолітотомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $114,14 \pm 8,93$ хв., середня тривалість анестезії – $147,41 \pm 9,25$ хв.

Пацієнти досліджуваних груп були співставними за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії, оскільки за цими параметрами достовірних розбіжностей між досліджуваними групами не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Досліджувані групи		група 1 (n=26)	група 2 (n=25)	Група 3 (n=29)	P-значення (між всіма групами)	
стать	жін. (абс./%)	12/46,2	9/36,0	13/44,8	0,73	
	чол. (абс./%)	14/53,8	16/64,0	16/55,2		
Вік (роки) (M±SD)		55,0±13,28	49±12,69	47,06±14,2	0,09	
Маса тіла (кг) (M±SD)		79,57±16,27	78,6±14,10	74,82±18,19	0,49	
Вид оперативного втручання	ЛПС кіст-ектомія (абс./%)	13/50,0	6/24,0	8/27,6	0,09	0,49
	ЛПС резекція нирки (абс./%)	6/23,0	8/32,0	11/37,9	0,49	
	ЛПС пластика мисково сечовідного сегменту (абс./%)	5/19,2	9/36,0	8/27,6	0,40	
	ЛПС пієло-літотомія (абс./%)	2/7,8	2/8,0	2/6,9	0,99	
Середня тривалість оперативного втручання (хв.) (M±SD)		88,26±44,33	117,4±48,86	114,14±48,08	0,06	
Середня тривалість анестезії (хв.) (M±SD)		120,76±43,99	148,8±50,13	147,41±49,79	0,07	

Аналіз показників периферичної гемодинаміки, які реєструвались до початку оперативного втручання, на етапі індукції в наркоз, після інтуба-

ції трахеї, на початку операції, на етапі базисного наркозу та відразу після закінчення операції дав наступні результати представлені в таблицях 2-4.

Таблиця 2

Показники артеріального тиску під час основних етапів анестезії

	Артеріальний тиск (мм.рт.ст.)											
	до операції		індукція		інтубація		п/о		підтримання		екстубація	
	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.
група 1	140,3 ±11,73	89,5 ±8,02	108,5 ±13,55	66,6 ±11,01	115,3 ±10,33	72,1 ±8,19	108,2 ±8,54	68,1 ±7,59	105,5 ±7,77	67,0 ±6,14	121,3 ±7,52	78,2 ±6,97
група 2	136,9 ±10,16	89,56 ±7,07	103,2 ±9,85	62,76 ±6,12	108,9 ±11,26	66,28 ±6,34	106,08 ±5,99	65,16 ±4,44	104 ±7,50	65,5 ±3,61	121,5 ±3,61	74,92 ±4,16
група 3	134,5 ±14,02	87,72 ±19,18	104,7 ±13,64	66,97 ±8,43	110,4 ±9,69	71,07 ±6,05	105,9 ±6,52	68,31 ±5,33	102,3 ±7,03	66,9 ±4,32	115,8 ±6,74	75,862 ±5,38
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)												
p1/2/3	0,23	0,43	0,59	0,12	0,22	0,007	0,39	0,08	0,34	0,42	0,004	0,11

Примітки: АТс – систолічний артеріальний тиск; АТд – діастолічний артеріальний тиск; п/о – початок операції; p1/2/3 – оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Таблиця 3

Показники ЧСС під час основних етапів анестезії

	ЧСС (уд./хв)					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
група 1	79,7±10,57	64,1±7,28	72,8±9,13	67,3±6,75	66,5±6,59	76,7±7,72
група 2	76,2±9,73	68,04±5,83	76,36±3,84	68,78±6,37	62,86±6,05	69,28±7,82
група 3	79,31±11,25	69,57±8,96	71,52±9,97	66,42±8,38	63,0±8,42	68,89±7,29
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)						
p1/2/3	0,22	0,04	0,07	0,41	0,08	0,0007

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень, п/о – початок операції; p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Таблиця 4

Показники САТ під час основних етапів анестезії

	САТ (мм.рт.ст.)					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
група 1	106,4±8,88	80,58±11,38	86,47±8,59	81,48±7,42	79,8±5,92	92,57±6,64
група 2	105,3±7,63	76,24±6,26	80,49±7,61	78,8±4,24	78,3±5,35	90,44±3,46
група 3	103,3±9,81	79,54±6,64	84,18±6,64	80,83±5,07	78,07±4,77	89,17±5,46
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)						
p1/2/3	0,73	0,65	0,21	0,99	0,45	0,71

Примітки: САТ – середній артеріальний тиск, p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Вихідні показники периферичної гемодинаміки у хворих всіх 3-х груп не мали статистично достовірної різниці (див. табл. 2-4). Застосування однотипної ввідної анестезії супроводжувалося однотипними змінами показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх трьох груп, які статистично достовірно не відрізнялись, а саме: після індукції в загальну анестезію пропофолом в дозі 2 мг/кг в/в спостерігалось достовірне зниження АТс. в середньому на 31,54±1,19 ммНг, АТд. – в середньому на 7,24±0,7 ммНг, середнього артеріального тиску (САТ) – в середньому на 26,31±0,99 ммНг, частоти серцевих скорочень (ЧСС) – в середньому на 12,9±0,91 скор./хв. (p<0,05) (див. табл. 2-4).

Інтубація трахеї супроводжувалась підвищенням АТс, АТд., САТ і ЧСС у пацієнтів всіх досліджуваних груп: АТс. – в середньому на 23,46±0,98 ммНг, АТд. – в середньому на 5,38±0,78 ммНг, САТ – в середньому на 5,47±0,73 ммНг, ЧСС – в середньому на 7,7±0,58 скор./хв., в порівнянні з відповідними показниками етапу індукції в анестезію, зміни були вірогідними (p<0,05) (див. табл. 2-4).

Безпосередньо перед початком оперативного втручання, перед початком оцінки антиноцицептивної дії трьох різновидів загальної анестезії показники периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх груп були практично однаковими (див. табл. 2-4; p>0,05). Це спрощувало проведення подаль-

ших порівняльних досліджень. Такі вихідні показники периферичної гемодинаміки перед початком оперативного втручання дозволяли об'єктивно оцінити антиноцицептивну ефективність кожного із досліджуваних різновидів загальної анестезії за динамікою змін показників периферичної гемодинаміки під час проведення оперативних втручань на нирках.

Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу на весь час оперативного втручання: у контрольній групі склала 369,23±83,75 мкг (3,89±2,03 мкг/кг/год), у групі лідокаїну – 216,0±47,26 мкг (1,76±1,23 мкг/кг/год), а у групі дексметомідину – 272,41±58,14 мкг (2,38±1,02 мкг/кг/год). Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась (p<0,001), середня доза фентанілу (мкг/кг/год) також мала достовірні розбіжності між усіма групами (p<0,05).

На етапі підтримки загальної анестезії у пацієнтів усіх груп показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю і статистично достовірно не відрізнялись між собою (див. табл. 2-4). Таким чином, на основі аналізу інтраопераційної/інтранаркозної динаміки показників периферичної гемодинаміки можна стверджувати, що всі досліджувані методи загальної анестезії проявляли приблизно однакову антиноцицептивну дію, достатню для повноцінного знеболю-

вання лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Після закінчення оперативних втручань і загальних анестезій показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю в усіх досліджуваних групах (див. табл. 2-4). Показники BIS-моніторингу (40-60%) також свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у хворих всіх груп.

Оперативні втручання в усіх групах на фоні всіх 3 досліджуваних методів загальної анестезії супроводжувались підвищенням плазматичних концентрацій АКТГ і кортизолу, однак ступінь цих підвищень був різним, хоча і не виходив за межі фізіологічної норми (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Динаміка концентрації АКТГ в плазмі крові

	До операції (пг/мл)	Після операції (пг/мл)	Темп приросту АКТГ (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
Група 1	25,7±2,1	54,45±5,43	111,86	<0,01
Група 2	28,6±2,9	63,5±3,74	122,02	<0,01
Група 3	26,25±2,3	46,88±2,36	78,59	<0,01
Оцінка вірогідності різниці (попарно між групами)				
p1/2	>0,05*	>0,05*		
p1/3	>0,05*	>0,05*		
p2/3	>0,05*	<0,01		

Примітки: * - різниця між групами не достовірною, крім p2/3 після операції, при попарному порівнянні. Референтні значення концентрації АКТГ плазми за використовуваною нами методикою 7-69 пг/мл.

Таблиця 6

Динаміка концентрації кортизолу в плазмі крові

	до операції (нмоль/л)	після операції (нмоль/л)	Темп приросту кортизолу (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
Група 1	371,0±161,61	562,72±226,87	51,67	<0,01
Група 2	531,08±218,02	831,33±235,32	56,53	<0,01
Група 3	393,51±134,69	436,37±188,09	10,89	>0,05
Оцінка вірогідності різниці (попарно між групами)				
p1/2	<0,05*	<0,01*		
p1/3	>0,05	<0,05*		
p2/3	<0,05*	<0,01*		

Примітки: * - різниця між групами достовірною, крім p1/3 до операції, при попарному порівнянні. Референтні значення концентрації кортизолу плазми за використовуваною нами методикою 100 – 700 нмоль/л.

Як продемонстровано у табл. 5, в контрольній групі передопераційний рівень АКТГ становив 25,7±2,1 пг/мл, у хворих групи лідокаїну – 28,6±2,9 пг/мл, а у хворих групи дексмететомідину – 26,25±2,3 пг/мл, що не мало статистично достовірної різниці (p>0,05). І все ж, більш висока плазматична концентрація АКТГ в групі лідокаїну може свідчити про збереження прямих позитивних зв'язків між АКТГ і кортизолом у хворих перед оперативним втручанням. Максимальне підвищення

рівня АКТГ – з 28,6±2,9 пг/мл до 63,5±3,74 пг/мл (зростання на 122,02% більше ніж у 2 рази), а значить і максимальна стимуляція ГГНС зареєстровані у хворих групи лідокаїну (p<0,01).

Це інтраопераційне/інтранаркозне підвищення АКТГ супроводжувалось максимальним підвищенням концентрації кортизолу плазми з 531,08±218,02 нмоль/л до 831,33±235,32 нмоль/л (зростання на 56,53%), що відображає приріст концентрації кортизолу плазми під дію АКТГ (p<0,01) (див. табл. 6).

У хворих першої групи (групи застосування традиційних доз фентанілу) зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на 111,86% ($p < 0,01$) з $25,7 \pm 2,1$ пг/мл до $54,45 \pm 5,43$ пг/мл, що супроводжувалось вірогідним ($p < 0,01$) максимальним підвищенням концентрації кортизолу з $371,0 \pm 161,61$ нмоль/л до $562,72 \pm 226,87$ нмоль/л (на 51,67%).

Мінімальне (яке все таки мало статистичну достовірність) інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ зафіксоване у хворих третьої групи (групи дексметомідину) з $26,25 \pm 2,3$ пг/л до $46,88 \pm 2,36$ пг/л (на 78,59%), ($p < 0,01$). Це мінімальне підвищення АКТГ супроводжувалось і найнижчим інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з $393,51 \pm 134,69$ нмоль/л до $436,37 \pm 188,09$ нмоль/л всього на 10,89% ($p > 0,05$).

За умови однакового психоемоційного статусу рівень плазматичного кортизолу буде залежати від вираженості системної запальної реакції зумовленої основним захворюванням, або іншими факторами, наприклад, наявністю передопераційного больового синдрому [35]. Підвищення концентрації кортизолу носить адаптаційно-компенсаторну направленість, а саме направлене на зниження системного запалення [36]. Слід відзначити, що це

підвищення вихідного плазматичного рівня кортизолу відбувається на фоні референтних концентрацій АКТГ і могло бути частково зумовленим місцевим подразненням наднирників патологічним процесом в нирках.

Концентрації глюкози крові в ранньому післяопераційному періоді в усіх групах склали відповідно $6,79 \pm 1,76$ ммоль/л, $5,9 \pm 0,99$ ммоль/л, і $6,29 \pm 1,22$ ммоль/л, що не мало статистично достовірної різниці ($p = 0,07$). Таким чином, рівні глікемії вказували на відсутність суттєвої стимуляції ГНС, на фоні всіх 3 досліджуваних різновидів загальної анестезії.

За показниками електролітів статистично достовірної різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,05$.) Таким чином, вміст електролітів плазми вказував на відсутність суттєвої стимуляції ГНС на фоні всіх досліджуваних методик загальної анестезії (табл. 7).

Об'єм добового діурезу свідчив про відсутність стресового впливу оперативного втручання на водовидільну функцію нирок в умовах всіх трьох різновидів досліджуваних методик загальної анестезії. Показники функціонального стану нирок були в межах норми у всіх пацієнтів досліджуваних груп (табл. 7).

Таблиця 7

Показники азотвидільної, водовидільної та електролітвидільної функцій нирок в 1-у добу післяопераційного періоду

	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Діурез, мл	Na+, ммоль/л	K+, ммоль/л	Ca++, ммоль/л
Група 1	$6,59 \pm 2,94$	$108,66 \pm 52,58$	$1835,41 \pm 642,09$	$136,9 \pm 2,78$	$4,07 \pm 0,34$	$1,2 \pm 0,06$
Група 2	$6,31 \pm 1,47$	$107,0 \pm 23,48$	$1897,91 \pm 620,14$	$135,5 \pm 2,77$	$4,06 \pm 0,39$	$1,19 \pm 0,08$
Група 3	$6,33 \pm 2,26$	$92,34 \pm 28,71$	$1767,3 \pm 945,19$	$136,6 \pm 2,67$	$3,99 \pm 0,36$	$1,18 \pm 0,08$
p1/2/3	0,82	0,04	0,52	0,63	0,33	0,85

p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)

В групі 1 в п/о періоді в 8-ми пацієнтів з 26-х (30,7%) була необхідність додаткового знеболення наркотичними анальгетиками (рівень болю за шкалою ВАШ перевищував 4 бали). В групі 2 та групі 3, знеболення опіатами потребували по 4 пацієнти, відповідно 16% та 15,38%. На наступну добу після операції всі хворі були активізовані (сідали в ліжку, ходили). Таким чином, застосування вищевказаних методик ММЗА попереджує розвиток післяопераційної/післянаркотичної гіпералгезії.

Обговорення. Під терміном «хірургічний стрес» розуміють сукупність патофізіологічних змін, викликаних активацією симпатичного відділу автономної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГНС) і системною запальною реакцією організму, які виникають у відповідь на операційне травмування тканин [37, 38].

Активізація симпатичної нервової системи і ГНС тривалий час вважалась результатом недостатнього загального знеболення, що супроводжується наступними клінічними ефектами, а саме: артеріальною гіпертензією, тахікардією, централізацією кровообігу, порушенням перфузії тканин, підвищенням рівня АКТГ і кортизолу плазми, та гіперглікемією. Кортизол разом з рівнем глікемії традиційно відносять до стресових гормонів, концентрація яких зростає пропорційно тяжкості операційної травми [35, 36, 39].

Враховуючи результати нашого дослідження, мінімальна стимуляція ГНС спостерігалась в умовах ММЗА з використанням дексметомідину. Більш виражена інтраопераційна стимуляція ГНС зафіксована у хворих групи традиційного інтранаркозного використання наркотичних анальгетиків (фентанілу). Найбільш виражена стимуляція ГНС

спостерігалась на фоні проведення ММЗА з використанням внутрішньовенного введення лідокаїну, кетаміну. Якщо розглядати АКТГ і кортизол, як показники хірургічного стресу і антиноцицептивного захисту, то можна стверджувати, що ММЗА з використанням дексмететомідину продемонструвала максимальний антиноцицептивний ефект.

Таким чином, будь-яке лапароскопічне оперативне втручання на нирках неминує супроводжуватися активацією ГНС, яка забезпечує адаптаційно-компенсаторні реакції організму на операційну травму, які направлені на зменшення системного запалення і відновлення функцій оперованого органу [35]. Загальна анестезія блокує поширення ноцицептивної імпульсації від оперованого органу і попереджує психоемоційний компонент самого оперативного втручання, і, таким чином, зменшує аферентну стимуляцію ГНС [40].

Результати нашого дослідження підтверджують, що загальна анестезія не в змозі попередити активацію ГНС біологічно активними речовинами, які звільняються безпосередньо в хірургічно травмованих тканинах. Це продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини, тромбокساني, лейкотрієни, які запускають і підтримують системну запальну реакцію. Це брадикінін, гістамін і серотонін, які звільняються опасистими клітинами і тромбоцитами, і, які безпосередньо впливають на активність ГНС. Це ендогенні опіоїди та інші біологічно активні речовини та їх антагоністи і метаболіти, які звільняються під час оперативного втручання [37, 41]. Тому, навіть сама досконала і раціональна загальна або регіонарна анестезія не в змозі повністю захистити організм людини від наслідків операційної травми. В кінці кінців організм оперованої людини повинен сам справитись з операційною травмою, завдяки активації власних адаптаційно-компенсаторних захисних механізмів, однією з яких є активація ГНС з вивільненням каскаду стресових гормонів, дія яких направлена на ліквідацію наслідків операційної травми, наслідків операційної системної запальної реакції [37]. Тому одним із основних завдань загальної анестезії, є збереження цих адаптаційно-компенсаторних реакцій ГНС та інших захисних раціональних реакцій організму на оптимальному, адекватному рівні, що ми і намагалися досягти в своєму дослідженні (рівні стресових гормонів не виходили за межі максимально допустимих рівнів) [41]. Бажано певною мірою не посилювати, певною мірою стримувати ці захисні реакції, щоб вони не набули чрезмерної активації, не викликали стан гіперметаболізму і самі не стали джерелом ушкодження тканин за рахунок гіперметаболізму і прогресування енергетичного голоду тканин, активації синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з порушенням перфузії тканин [37].

Ми звернули увагу на той факт, що ще до операційного втручання рівень АКТГ і кортизолу, які

характеризують активність ГНС мав тенденцію до підвищення, що опосередковано могло свідчити про наявність у наших хворих передопераційної стресової перебудови, зумовленої основним захворюванням і передопераційним психоемоційним стресом очікуваної операції [37]. Другою причиною передопераційного підвищення плазматичної концентрації АКТГ і кортизолу могла бути виражена системна запальна реакція, зумовлена основним захворюванням.

За даними численних досліджень, активація ГНС може бути зумовлена психоемоційними передопераційними, інтраопераційними травматичними і анестетичними факторами, які безпосередньо впливають на виразність системної запальної реакції – чим більш виражена СЗР, тим вищі концентрації адаптаційно-компенсаторних захисних гормонів АКТГ і кортизолу, дія яких направлена на зменшення системного і місцевого запалення і основних його проявів: болю, набряку, тромбозу [41]. Складність оцінки динаміки концентрацій цих гормонів полягає в тому, що чим більше запалення тим більше продукується цих гормонів, але одночасно іде і їх споживання травмованими тканинами [42]. Тому, чим травматичніша операція, тим більше продукується АКТГ і кортизолу і тим більше споживання кортизолу травмованими тканинами [35]. Чим не адекватніша загальна анестезія і антиноцицептивний захист, тим вищі рівні плазматичної концентрації АКТГ і кортизолу.

Висновки:

- 1) Застосування ММЗА з в/в введенням лідокаїну або дексмететомідину під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках забезпечує адекватний анестетичний/антиноцицептивний ефект.
- 2) Досліджувані методики ММЗА дозволяють суттєво зменшити використання рутинних доз наркотичних анальгетиків. В групі 2 використання опіоїдів зменшилось на 53%, а в групі 3 на 39,3%.
- 3) Використання дексмететомідину в програмах мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії забезпечує найбільший антиноцицептивний захист і знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.
- 4) На фоні проведення обох різновидів ММЗА зберігаються всі адаптаційно-компенсаторні реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, які не виходять за межі норми.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Інформація про внесок кожного учасника.

Овсієнко Т.В.: визначення дизайну дослідження, відбір та курація хворих, проведення анестезіологічного забезпечення, забір біологічного матеріалу, аналіз та формування бази даних пацієнтів, збір літературного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку.

Бондар М.В.: визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редакція статті.

Лоскутов О.А.: визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редакція статті.

Література (References):

1. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther.* 2018;7(1):13-21. doi:10.1007/s40122-018-0097-6.
2. 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(10):265-269. Published 2017 Mar 17. doi:10.15585/mmwr.mm6610a1.
3. Bicket MC, Brat GA, Hutfless S, Wu CL, Nesbit SA, Alexander GC. Optimizing opioid prescribing and pain treatment for surgery: Review and conceptual framework. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(18):1403-1412. doi:10.1093/ajhp/zxz146.
4. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol.* 2019;43(3):123-131. doi:10.1053/j.semperi.2019.01.001.
5. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1733-1740. doi:10.1213/ANE.0000000000002458.
6. 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(10):265-269. doi:10.15585/mmwr.mm6610a1.
7. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697. doi:10.1001/jamasurg.2017.0898.
8. Brown Emery N, Pavone Kara J, Naranjo Marusa. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg.* 2018 Nov;127(5):1246-1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
9. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):e115-e143. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.018.
10. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther.* 2019;41(12):2612-2628. doi:10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
11. Roedel LA, Utard V, Reiss D, et al. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci Rep.* 2017;7(1):10406. Published 2017 Sep 4. doi:10.1038/s41598-017-11120-4.
12. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019;393(10180):1558-1568. doi:10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
13. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Iffeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):949-961. doi:10.1080/14656566.2019.1583743.
14. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
15. Kareem O, Tanvir M, Bader GN. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Sleep Vigilance.* 2022; 6:85–99. doi: 10.1007/s41782-022-00204-5.
16. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):129-133. doi:10.1097/ACO.0000000000000281.
17. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):547-560. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.002.
18. Edwards DA, Hedrick TL, Jayaram J, Argoff C, Gulur P, Holubar SD, et al; POQI-4 Working Group. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Management of Patients on Preoperative Opioid Therapy. *Anesth Analg.* 2019;129(2):553-566. doi: 10.1213/ANE.0000000000004018.
19. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, et al. Postoperative hypoxemia is common and persistent: a prospective blinded observational study. *Anesth Analg.* 2015; 121:709–715. doi: 10.1213/ANE.0000000000000836.

20. *Imam MZ, Kuo A, Smith MT.* Countering opioid-induced respiratory depression by non-opioids that are respiratory stimulants. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-91. doi:10.12688/f1000research.21738.1.
21. *Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S.* Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(9):44. Published 2019 Jul 25. doi:10.1007/s11894-019-0712-7.
22. *Jipa M, Isac S, Klimko A, Simion-Cotorogea M, Martac C, Cobilinschi C, et al.* Opioid-Sparing Analgesia Impacts the Perioperative Anesthetic Management in Major Abdominal Surgery. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(4):487. doi: 10.3390/medicina58040487.
23. *Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Korotchuk N, Bugai O.* The first experience of using multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Emergency Medicine.* 2021;(2.89):78-83. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126607. [In Ukrainian].
24. *Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Todurov B.* Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to the issue of adequate intraoperative analgesia. *Georgian Med News.* 2019;(289):7-11. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31215870>.
25. *Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O.* The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2020;17(3):111-116. doi:10.5114/kitp.2020.99072.
26. *Lavand'homme P, Steyaert A.* Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:487-98. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.003.
27. *Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, Cruz Eng H.* Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-983. doi:10.12688/f1000research.21832.1.
28. *Jin Z, Gan TJ, Bergese SD.* Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV): A Review of Current Recommendations and Emerging Therapies. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1305-1317. doi:10.2147/TCRM.S256234.
29. *Kranke P, Meybohm P, Diemunsch P, Eberhart LHH.* Risk-adapted strategy or universal multimodal approach for PONV prophylaxis?. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(4):721-734. doi:10.1016/j.bpa.2020.05.003.
30. *Davison SN.* Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):917-931. doi:10.2215/CJN.05180418.
31. *Lu E, Schell JO, Koncicki HM.* Opioid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):786-795. doi:10.1053/j.ajkd.2020.08.018.
32. *Zhuo M, Triantafylidis LK, Li J, Paik JM.* Opioid Use in the Nondialysis Chronic Kidney Disease Population. *Semin Nephrol.* 2021;41(1):33-41. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.02.004.
33. *Choi HR, Oh TK, Kim J, Jeon YT.* Analgesia after major laparoscopic surgery in patients with chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):3939. doi:10.1038/s41598-019-40627-1.
34. *Girard P, Chauvin M, Verleye M.* Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(1):3-12. doi:10.1111/1440-1681.12506.
35. *Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, et al.* The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):554-567. doi:10.1111/cen.13820.
36. *Khoo B, Boshier PR, Freethy A, et al.* Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):451-458. doi:10.1111/cen.13439.
37. *Helander EM, Webb MP, Menard B, et al.* Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):33. Published 2019 Apr 11. doi:10.1007/s11916-019-0770-4.
38. *Crippa J, Mari GM, Miranda A, Costanzi AT, Maggioni D.* Surgical Stress Response and Enhanced Recovery after Laparoscopic Surgery - A systematic review. *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(4):455-463. doi:10.21614/chirurgia.113.4.455.
39. *Alhayan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D.* The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci.* 2019;2(1):1-21. doi:10.1016/j.sopen.2019.06.001.
40. *Matovic E, Delibegovic S.* Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and Cortisol Monitoring as Stress Markers During Laparoscopic Cholecystectomy: Standard and Low Intraabdominal Pressure and Open Cholecystectomy. *Med Arch.* 2019;73(4):257-261. doi:10.5455/medarh.2019.73.257-261.
41. *Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL.* Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):570-583. doi:10.1016/j.bja.2019.08.011.
42. *Nasrallah G, Souki FG.* Perianesthetic Management of Laparoscopic Kidney Surgery. *Curr Urol Rep.* 2018;19(1):1. Published 2018 Jan 18. doi:10.1007/s11934-018-0757-4.