

Обґрунтування та втілення в клінічну практику моделі мультимодальної загальної анестезії під час планового кесаревого розтину

А. А. Падалко  *1,2,A,B,C,D,F, Г. А. Дзюба  2,A,E,F

¹Приватне підприємство «Медичний центр «Мати та Дитина», м. Київ, Україна, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

загальна анестезія, тотальна внутрішньовенна анестезія, штучна вентиляція легень, кесарів розтин, клонідин, парацетамол.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 56-64

*E-mail: and-13@ukr.net

Загальна анестезія під час кесаревого розтину є анестезією резерву; цей метод застосовують, коли нейроаксіальні різновиди анестезії протипоказані. Сумарна частота застосування становить майже 20 % від усіх анестезій. Досі у медичній практиці немає єдиного протоколу здійснення загальної анестезії в акушерських пацієнтів. Визначено дві головні невирішені проблеми загальної анестезії під час кесаревого розтину: випадкове збереження свідомості пацієнтки під час оперативного втручання (1:670 випадків) та виражена нейроендокринна відповідь організму на хірургічну травму.

Мета роботи – здійснити порівняльне оцінювання ефективності звичайної методики тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень і мультимодальної загальної анестезії.

Матеріали і методи. Проаналізували 60 випадків планових кесаревих розтинів. Пацієнток рандомно поділили на дві групи по 30 осіб. Жінки першої групи отримували стандартну тотальну внутрішньовенну анестезію зі штучною вентиляцією легень. У другій групі використовували мультимодальну анестезію з додаванням ад'ювантів – внутрішньовенних форм парацетамолу (1000 мг) та клонідину (100 мкг), введених за 30 хвилин до операції. Періопераційний моніторинг здійснили за рекомендаціями Американської асоціації анестезіологів із додатковим контролем біспектрального індексу та рівнів стрес-індукованих субстанцій (глюкоза, кортизол). Аналіз передбачав оцінювання стану новонароджених за шкалою Апгар, дослідження газів пуповинної крові, оцінювання післяопераційного періоду та задоволеності пацієнток анестезією. Для статистичного аналізу застосували двобічний t-критерій Стьюдента; якщо розподіл даних не відповідав нормальному, використали U-критерій Манна–Вітні.

Результати. Не виявили статистично значущих відмінностей двох груп за вихідними середніми показниками ($p > 0,05$). На всіх етапах дослідження між групами фіксували статистично значущу різницю ($p < 0,001$) за показниками запланованого моніторингу: середнім артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, біспектральним індексом, балами за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах, за параметрами газового складу пуповинної венозної крові, рівнями глюкози та кортизолу плазми крові. Встановлено також, що кращим був перебіг післяопераційного періоду у пацієнтів із групи 2, p -value $< 0,001$ (час активізації, переведення пацієнтів із ВАІТ, задоволеність анестезією). Кращі показники зафіксовано в групі мультимодальної загальної анестезії (група 2).

Висновки. Згідно з результатами дослідження, мультимодальна загальна анестезія з додаванням ад'ювантів (клонідин, ацетамінофен) у період до народження дитини під час планового кесаревого розтину має статистично підтверджені переваги над стандартною методикою загальної анестезії. Застосування мультимодальної анестезії сприяє поліпшенню стабільності гемодинаміки, зниженню стрес-індукованої відповіді організму, забезпеченню кращого стану новонароджених і скороченню тривалості післяопераційного відновлення.

Keywords:

general anesthesia, total intravenous anesthesia, respiration, artificial, caesarean section, clonidine, paracetamol.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):56-64

Justification and implementation of the multimodal general anesthesia model for elective cesarean section into clinical practice

A. A. Padalko, H. A. Dziuba

General anesthesia for cesarean section serves as a reserve method and is used in cases when neuraxial anesthesia is contraindicated. Its total usage frequency accounts for approximately 20 % of all anesthetic techniques. Today, in medical practice, there is no unified general anesthesia protocol for obstetric patients. There are two main unresolved issues of general anesthesia for cesarean section: accidental awareness in patients during surgery (1:670 cases) and a manifest neuro-endocrine stress response of the body to surgical trauma.

Aim. To comparatively assess the efficacy of the conventional total intravenous anesthesia technique with mechanical ventilation and multimodal general anesthesia.

Materials and methods. In total, 60 cases of elective cesarean sections were analyzed. Patients were randomized into two groups of 30 individuals each. Group 1 (control group) received standard total intravenous anesthesia with mechanical ventilation. Group 2 (study group) received multimodal general anesthesia with additional adjuvants, including intravenous forms of paracetamol (1000 mg) and clonidine (100 µg), administered 30 minutes prior to surgery. Perioperative monitoring was carried out according to the recommendations of the American Association of Anesthesiologists with additional control of the bispectral index and levels of stress-induced substances (glucose, cortisol). The analysis included the newborn assessment on the Apgar scale, the measurement of umbilical cord blood gases, the evaluation of postoperative recovery and maternal satisfaction with anesthesia. For statistical analysis, unpaired two-tailed Student's t-test was used to compare differences between normally distributed data and the Mann–Whitney U-test – when data were not normally distributed.

Results. Mean baseline characteristics have shown no statistically significant differences between the two groups ($p > 0.05$). At all planned stages of the scientific work, statistically significant differences ($p < 0.001$) were found in the examined indicators between the two groups: mean arterial pressure; heart rate; bispectral index; Apgar scores at 1 and 5 minutes; umbilical cord blood gas composition; blood glucose and cortisol levels. It has been noted that the postoperative period was better in Group 2 patients ($p < 0.001$): patient recovery time, length of intensive care unit stay, patient satisfaction with anesthesia).

Conclusions. Based on the results obtained, multimodal general anesthesia with adjuvants such as clonidine and acetaminophen administered prior to elective cesarean sections provides statistically significant advantages over the standard method of general anesthesia. The multimodal general anesthesia approach allows to improve the stability of hemodynamics, reduce the stress-induced response, ensure a better condition of newborns and quicker postoperative recovery.

Кесарів розтин – один із найпоширеніших різновидів планових оперативних втручань у всьому світі [1]. Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я оптимальною вважають частоту кесаревого розтину на рівні 10–15 % від загальної кількості пологів. Водночас у світі визначають стійку тенденцію до збільшення кількості випадків такого хірургічного втручання. У деяких країнах частота кесаревого розтину перевищує 50 % [2].

Кесарів розтин кардинально відрізняється від інших хірургічних втручань тим, що дії складових оперативного втручання зазнають відразу два організми. Золотим стандартом анестезіологічного забезпечення під час операції цього різновиду є субарахноїдальна анестезія [3]. Досі немає консенсусу щодо «ідеальної» частоти здійснення загальної анестезії для кесаревого розтину, допустимою вважають частоту до 20 % випадків від загальної кількості таких операцій, але вона варіює в різних країнах [4].

До основних недоліків загальної анестезії в акушерстві належать висока частота виникнення випадкового збереження свідомості під час оперативного втручання та виражена гемодинамічна реакція організму на хірургічну травму. Ці аспекти асоціюються зі значним ризиком розвитку несприятливих наслідків і для матері, і для плода. Названі недоліки пов'язані з особливостями виконання анестезії та фізіологічними змінами організму вагітних [5,6].

Недостатній менеджмент болю під час кесаревого розтину та в післяопераційному періоді є однією з основних причин судових позовів щодо лікарської недбалості в акушерській анестезіології, за даними з Великої Британії (20 %) [7].

Ще одна актуальна проблема сучасної медицини – так звана ера опіюдної пандемії. Використання наркотичних анальгетиків пов'язане з ризиком формування хронічної наркотичної залежності, яка, згідно зі статистичними даними, виникає у 8 % пацієнтів після стаціонарного лікування. Цим обґрунтована тенденція до мінімізації застосування наркотичних анальгетиків, якщо це можливо [8,9].

Мета роботи

Здійснити порівняльне оцінювання ефективності звичайної методики тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень і мультимодальної загальної анестезії.

Матеріали і методи дослідження

У 2021–2023 роках на базі Київського обласного перинатального центру проаналізували 60 випадків плано-

вого кесаревого розтину, що виконане під загальною анестезією. Дослідження схвалено етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021 р.). Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

До дослідження залучали вагітних, яким здійснили загальну анестезію для планового кесаревого розтину та котрі надали письмову згоду на участь, оцінка їхнього фізичного статусу за шкалою Американської асоціації анестезіологів – 2. Критерії виключення з дослідження – ургентний кесарів розтин, діагностовані супутні захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, преєклампсія, серцева недостатність тощо), вища за допустиму інтраопераційна крововтрата (передлежання плаценти, багатоплідна вагітність, лейоміома матки тощо), виявлені порушення ритму та провідності серця (синусова брадикардія, блокади), вихідна артеріальна гіпотензія, наявність протипоказань до застосування препаратів, що використано під час дослідження (алергічні реакції тощо), відмова від участі з будь-яких причин. Пацієнток рандомно поділили на дві групи. Рандомізацію жінок здійснили після залучення до дослідження методом конвертів.

Лабораторні обстеження виконали на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 6» виконавчого органу Київської міської ради (КМДА). Співробітники лабораторії не були поінформовані щодо призначення груп дослідження. Пацієнти та лікарі, брали участь у дослідженні, не були обізнані про розподіл за групами.

У пацієнток групи 1 ($n = 30$) застосовано рутинну методику загальної анестезії. Індукція в анестезію: кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг), тіопентал натрію (5 мг/кг); міорелаксація: атракурій (10 % розрахункової дози), суксаметоній (1,5 мг/кг). Після народження дитини: тіопентал натрію (100–200 мг кожні 15–20 хв), кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг одноразово), фентаніл (навантажувальна доза – 5 мкг/кг, підтримувальна доза – 100 мкг кожні 15–20 хв), атракурій (0,5 мг/кг – розрахункова доза).

Жінкам групи 2 ($n = 30$) застосовано мультимодальну методику загальної анестезії: за 30 хвилин до планового оперативного втручання внутрішньовенно вводили ацетамінофен (1 г) та клонідин (1,5 мг/кг, у середньому – 100 мкг). Індукція в анестезію, підтримка анестезії та міорелаксація – за такою самою схемою, що і в групі 1. За необхідності передбачили поглиблення анестезії шляхом введення додаткових фракційних болюсів тіопенталу натрію 1 % (100 мг) та фентанілу (100 мкг).

Післяопераційну анальгезію здійснили за схемою: внутрішньовенне введення ацетамінофену в дозі 1 г кожні 6 годин (максимально – до 4 г на добу, відповідно

до графіку), декскетопрофену 50 мг кожні 8 годин (за графіком); із подальшим переходом на пероральні форми препаратів. За необхідності (за показаннями) внутрішньом'язово вводили морфін у дозі 10 мг.

Прохідність дихальних шляхів забезпечено за методикою швидкої послідовної індукції та інтубації. Штучну вентиляцію легень виконали за допомогою респіратору AEONMED VG 70 у режимі, контрольованому за об'ємом, застосували параметри, що забезпечили нормовентиляцію.

Інтраопераційний моніторинг передбачав контроль таких показників, як неінвазивний артеріальний тиск, пульс, частота серцевих скорочень (ЧСС), температура тіла, насичення киснем капілярної крові (SpO_2); виконали електрокардіографію, капнометрію ($EtCO_2$). Крім того, визначили глибину анестезії за допомогою біспектрального індексу (Bispectral Index, BIS). Для моніторингу використано багатоконпонентний монітор пацієнта Philips Efficia CM 100 (Philips Healthcare, США) та систему моніторингу глибини анестезії BIS VIEW™ (Aspect Medical Systems, США).

Підготовку пацієнтів до оперативного втручання та періопераційний менеджмент здійснили відповідно до сучасних рекомендацій щодо раннього відновлення після кесаревого розтину (Enhanced Recovery After Cesarean, ERAC) та стандартів, затверджених Американською асоціацією анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) [10].

Під час дослідження здійснили комплексний моніторинг, спрямований на забезпечення належного контролю за станом пацієнтів і новонароджених у періопераційному періоді. Моніторинг передбачав оцінювання гемодинамічних показників, як-от артеріальний тиск і ЧСС, а також глибини анестезії (на передбачених етапах дослідження). Контролювали метаболічні показники стресу, зокрема рівні глюкози крові та кортизолу, у трьох часових точках: до початку оперативного втручання, у момент народження дитини та після завершення операції. У післяопераційному періоді оцінювали інтенсивність болювого синдрому за нумеричною рейтинговою шкалою (NRS), а також визначили час активізації пацієнтів і їх переведення з відділення інтенсивної терапії.

Для визначення швидкості відновлення пацієнтів після анестезії визначили рівень постнаркозної седації за шкалами Aldrete і Ramsey. Крім того, для дослідження можливого впливу анестезії та оперативного втручання на когнітивні функції застосували Коротку шкалу оцінювання психічного стану (MMSE). Усі інтраопераційні дози анестетиків та опіоїдних препаратів обрахували й порівняли.

Новонароджених оцінювали за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини життя, а також дослідили газовий склад пуповинної венозної крові.

У процесі дослідження двох пацієнок виключено через непередбачуване розширення оперативного втручання (консервативна міомектомія, вісцероліз). Кейси пацієнтів, яким здійснили моніторинг, та їхні дані, що статистично опрацювали, повністю відповідали моделі дослідження.

Статистично значуща різниця між групами дослідження за віком, індексом маси тіла, терміном вагітності, об'ємом крововтрати, тривалістю оперативного

втручання та часовими періодами народження дитини не визначена (p -value $>0,05$). Інтраопераційні часові інтервали народження дитини відповідали референтним. За даними наукової літератури, допустимими є такі показники: індукція – народження дитини – до 10 хвилин; розріз матки – народження дитини – до 3 хвилин [11, 12].

Зауважимо, що в усіх пацієнтів якісний і кількісний склад інтраопераційної інфузійної програми не мав достовірних відмінностей.

Під час статистичного аналізу визначили розподіл даних за тестом Шапіро–Вілка. Надалі для порівняння незалежних груп застосували і параметричні (t -критерій Стьюдента), і непараметричні (U -критерій Манна–Вітні) методи залежно від розподілу даних. Статистично результати опрацювали за допомогою ліцензійних програмних пакетів: IBM SPSS Statistics 27 (версія 27.0.1) та Microsoft Office Excel 2019 (версія 2305, збірка 16.0.1.16501.20074). Усереднені величини показників наведено залежно від визначеного розподілу кількісних змінних: для нормального розподілу – $M \pm SD$, середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (SD); якщо розподіл даних не відповідав закону нормальності, – $Q_{25\%}$ – Me – $Q_{75\%}$, медіана (Me), 25 % ($Q_{25\%}$) і 75 % ($Q_{75\%}$) квартилі. Відмінності визначали статистично значущими при p -value $<0,05$.

Результати

Результати оцінювання показників гемодинаміки та міжгрупового порівняння наведено на *рис. 1, 2*.

Згідно з результатами дослідження (*рис. 1*), вихідні показники середнього артеріального тиску статистично вірогідно не відрізнялися у групах пацієнок ($p = 0,62$). Однак у періоді після інтубації трахеї / на початку операції між групами встановлена статистично значуща різниця за зміною середнього артеріального тиску ($p < 0,001$). Так, у групі 1 цей показник збільшився на 20,4 мм рт. ст., а в групі 2 – на 9,4 мм рт. ст. Статистично значуща різниця ($p < 0,001$) за зміною середнього артеріального тиску між групами визначена й на етапі народження дитини: у групі 1 середній артеріальний тиск підвищився на 7,2 мм рт. ст., а у групі 2 – на 5,2 мм рт. ст. Надалі динаміка рівнів середнього артеріального тиску в пацієнок із груп дослідження також статистично значущо відрізнялася – нижчі показники зафіксовано в групі 2 ($p < 0,001$). Отже, встановили, що показники середнього артеріального тиску в групі 1 вищі, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження (*рис. 1*).

За даними, що наведені на *рис. 2*, вихідні середні показники ЧСС у групах дослідження не мали статистично значущих відмінностей ($p = 0,69$). Надалі групи пацієнок статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,001$) за змінами ЧСС, починаючи з періоду інтубації трахеї / на початку операції. В цьому періоді ЧСС у групі 1 збільшилася на 17,1 уд./хв, а в групі 2 – на 8,7 уд./хв. На етапі вилучення новонародженого статистично значуща різниця ($p < 0,001$) середніх показників збільшилася порівняно з попереднім періодом; нижчі показники встановлено у групі 2. Найсуттєвіше збільшення ЧСС в обох групах зафіксовано на етапі народження дитини (порівняно з вихідними показниками), у середньому ЧСС збільшувалась на 29,7 уд./хв у групі 1 і на 13,7 уд./хв у

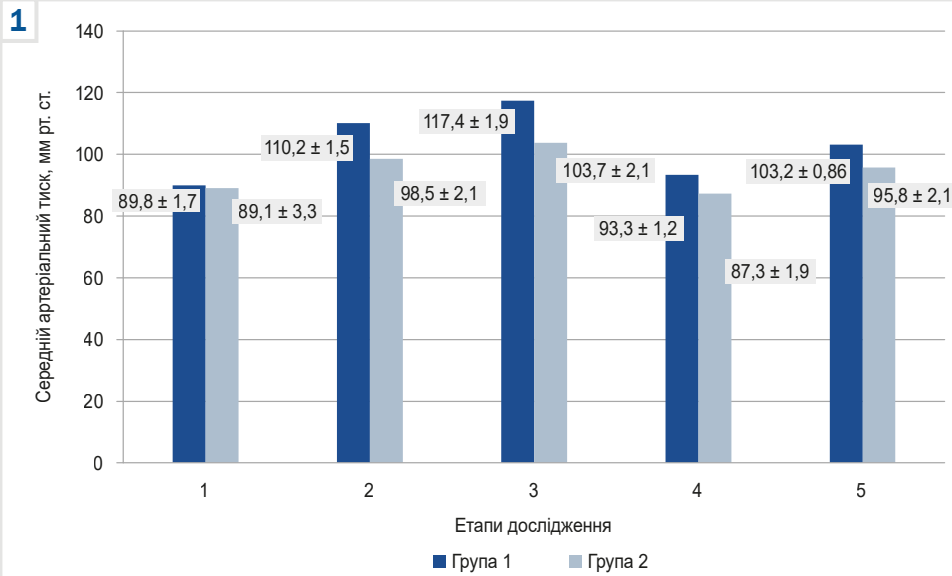


Рис. 1. Динаміка змін середнього артеріального тиску у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;
Етап дослідження 1: за 10 хвилин до оперативного втручання;
Етап дослідження 2: після інтубації трахеї / початок операції;
Етап дослідження 3: вилучення новонародженого;
Етап дослідження 4: 20 хв після вилучення дитини;
Етап дослідження 5: закінчення операції (за 5 хв до завершення).

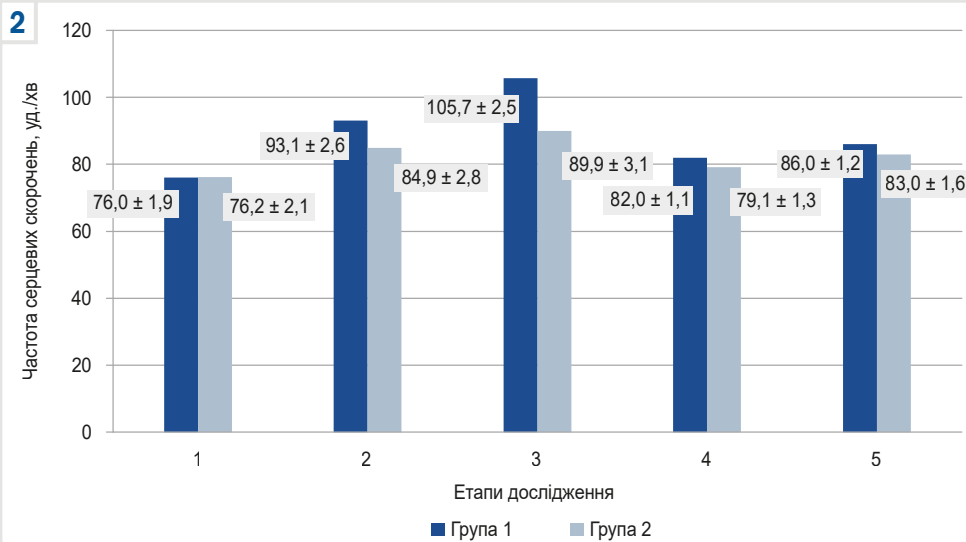


Рис. 2. Динаміка змін частоти серцевих скорочень у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;
Етап дослідження 1: за 10 хвилин до оперативного втручання;
Етап дослідження 2: після інтубації трахеї / початок операції;
Етап дослідження 3: вилучення новонародженого;
Етап дослідження 4: 20 хв після вилучення дитини;
Етап дослідження 5: закінчення операції (за 5 хв до завершення).

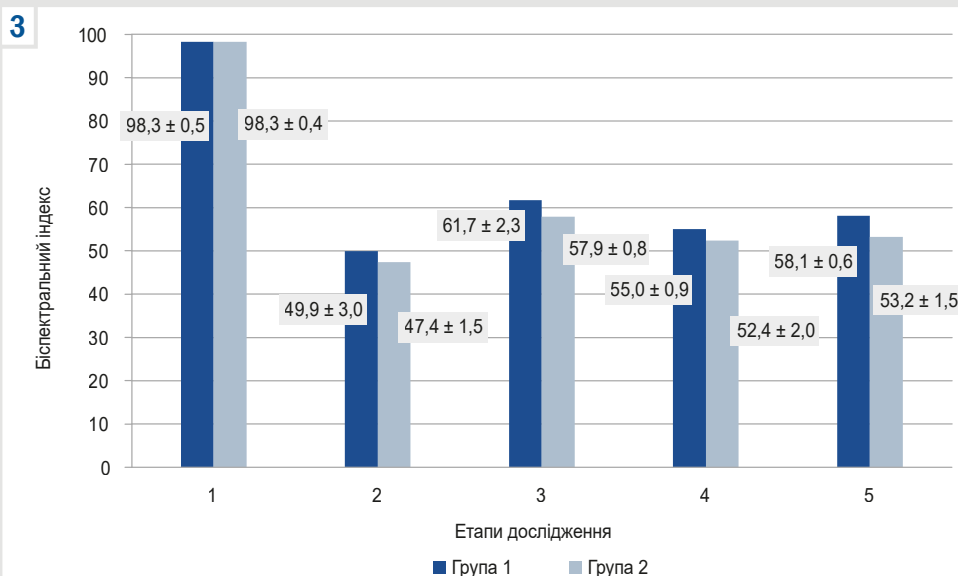


Рис. 3. Динаміка змін біспектрального індексу у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;
Етап дослідження 1: за 10 хвилин до оперативного втручання;
Етап дослідження 2: після інтубації трахеї / початок операції;
Етап дослідження 3: вилучення новонародженого;
Етап дослідження 4: 20 хв після вилучення дитини;
Етап дослідження 5: закінчення операції (за 5 хв до завершення).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика стану новонароджених

Показник	Оцінка за шкалою Апгар, бал		Аналіз газів пуповинної крові (венозний зразок)		
	1 хв	5 хв	pH	pCO ₂ , мм рт. ст.	pO ₂ , мм рт. ст.
Група 1	8,3 ± 0,6	9,1 ± 0,5	7,33 ± 0,04	40 ± 3	29 ± 4
Q _{25%} –Me–Q _{75%}	8–8–9	9–9–9,25	7,30–7,33–7,36	38–40–42	26,7–28,0–32,0
Група 2	9,2 ± 0,6	9,4 ± 0,5	7,38 ± 0,02	36,5 ± 2,6	35,4 ± 2,1
Q _{25%} –Me–Q _{75%}	9–9–10	9–9–10	7,36–7,38–7,40	34,0–36,0–38,2	35,0–36,0–36,5
p-value	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 2. Порівняльна характеристика динаміки стрес-індукованих субстанцій

Показник	Глюкоза плазма крові, ммоль/л			Кортизол плазма крові, нмоль/л		
	1	2	3	1	2	3
Часовий період						
Група 1	4,76 ± 0,12	5,80 ± 0,27	6,30 ± 0,20	700,10 ± 11,00	922,40 ± 11,2	952,40 ± 11,20
Q _{25%} –Me–Q _{75%}	4,7–4,7–4,8	5,6–5,7–5,9	6,00–6,15–6,22	696,7–700,5–705,7	918,0–922,0–925,2	944,7–954,0–958,7
Група 2	4,72 ± 0,14	5,12 ± 0,19	5,80 ± 0,08	701,80 ± 7,60	750,50 ± 35,20	802,40 ± 26,20
Q _{25%} –Me–Q _{75%}	4,60–4,72–4,80	5,0–5,1–5,2	5,7–5,8–5,9	698,0–701,0–705,7	729,5–742,0–760,2	791,5–796,0–808,5
p-value	0,098	<0,001	< 0,001	0,64	<0,001	<0,001

Часовий період 1: за 10 хвилин до оперативного втручання; Часовий період 2: вилучення новонародженого; Часовий період 3: закінчення операції (за 5 хв до завершення).

групи 2. Надалі різниця змін ЧСС у групах дослідження відповідала попередній статистично значущій тенденції: група 1 > група 2 ($p < 0,001$). Отже, встановили, що показники ЧСС у групі 1 вищі, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження (рис. 2).

Оскільки одним із катастрофічних ускладнень загальної анестезії під час кесаревого розтину є випадкове збереження свідомості пацієнта протягом оперативного втручання, то невід'ємною складовою інтраопераційного моніторингу має бути контроль глибини анестезії. Під час нашого дослідження визначали біспектральний індекс (BIS), його динаміку в групах дослідження та порівняльний аналіз наведено на рис. 3.

Встановили, що вихідні середні показники біспектрального індексу у групах дослідження не мали статистично значущих відмінностей ($p = 0,87$). Перші відмінності ($p < 0,001$) між групами за біспектральним індексом зафіксовано на етапі інтубації трахеї / на початку операції. Так, середній рівень BIS у групі 1 становив $49,9 \pm 3,0$, а в групі 2 – $47,4 \pm 1,5$. Надалі моніторинг показав, що на етапі народження дитини BIS у групі 1 перевищував 60,0, перевищуючи рекомендований показник. У групі 2 BIS відповідав допустимим значенням, становив $57,9 \pm 0,8$. Ці відмінності статистично значущі ($p < 0,001$). Надалі у групах дослідження не зафіксовано BIS понад 60,0. Відмінності BIS у групах відповідали встановленій тенденції інших змін, статистично значущі – група 1 > група 2 ($p < 0,001$). Зазначимо, BIS у групі 1 вищий, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження, відмінності статистично значущі – p -value < 0,001 (рис. 3).

Наведені зміни показників гемодинаміки та BIS пояснюємо аналітичними властивостями та гемодинаміко-стабілізувальними властивостями ад'ювантів, які використані під час дослідження (група 2). Зазначимо, що на всіх етапах дослідження не зафіксовані епізоди гіпотензії, брадикардії, аритмії чи надмірної глибини анестезії. Це може свідчити про високий рівень безпеки застосованих ад'ювантів – клонідину та парацетамолу.

Маючи на меті дослідження впливу методик загальної анестезії на стан новонароджених, здійснили моніторинг оцінки новонароджених за шкалою Апгар

та аналіз газів пуповинної крові. Порівняльний аналіз стану новонароджених у групах дослідження наведено в таблиці 1.

Результати порівняльного аналізу свідчать про наявність статистично значущих відмінностей за оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар між двома групами і на першій, і на п'ятій хвилині життя. Так, оцінка новонароджених групи 1 на першій хвилині життя становила $8,3 \pm 0,6$ бала, групи 2 – $9,2 \pm 0,6$ бала. Різниця за балами між групами становила 0,9, відмінності статистично значущі ($p < 0,001$). Оцінка новонароджених групи 1 на п'ятій хвилині життя становила $9,1 \pm 0,5$ бала, групи 2 – $9,4 \pm 0,5$ бала, відмінності статистично значущі ($p = 0,035$).

Крім того, встановили статистично значущі відмінності між групами 1 і 2 за показниками газового складу венозної пуповинної крові. Так, pH венозної пуповинної крові у групі 1 становив у середньому $7,33 \pm 0,04$, у групі 2 – $7,38 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Крім того, pCO₂ (парціальний тиск вуглекислого газу) у групі 1 становив $40,0 \pm 3,0$ мм рт. ст., а в групі 2 – $36,5 \pm 2,6$ мм рт. ст., різниця – $3,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Щодо pO₂ (парціальний тиск кисню) виявили: у групі 1 середнє значення становило $29,0 \pm 4,0$ мм рт. ст., у групі 2 – $35,4 \pm 2,1$ мм рт. ст., різниця – $6,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Отже, результати показали статистично значущі відмінності між групою 1 і 2 за оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар, а також за показниками газового складу венозної пуповинної крові. Це свідчить про кращий стан новонароджених із групи 2 (табл. 1). Динаміку змін оцінки новонароджених пояснюємо тим, що у пацієнтів групи 1 зафіксовано вищі інтраопераційні показники гемодинаміки, які можуть спричинити погіршення матково-плацентарного кровотоку [13].

Для оцінювання впливу методик загальної анестезії, що вивчали, на експресію стрес-індукованих субстанцій визначили плазмові рівні глюкози та кортизолу на запланованих етапах дослідження. Результати міжгрупового порівняльного моніторингу стрес-індукованих субстанцій на різних етапах періопераційного періоду наведено в таблиці 2.

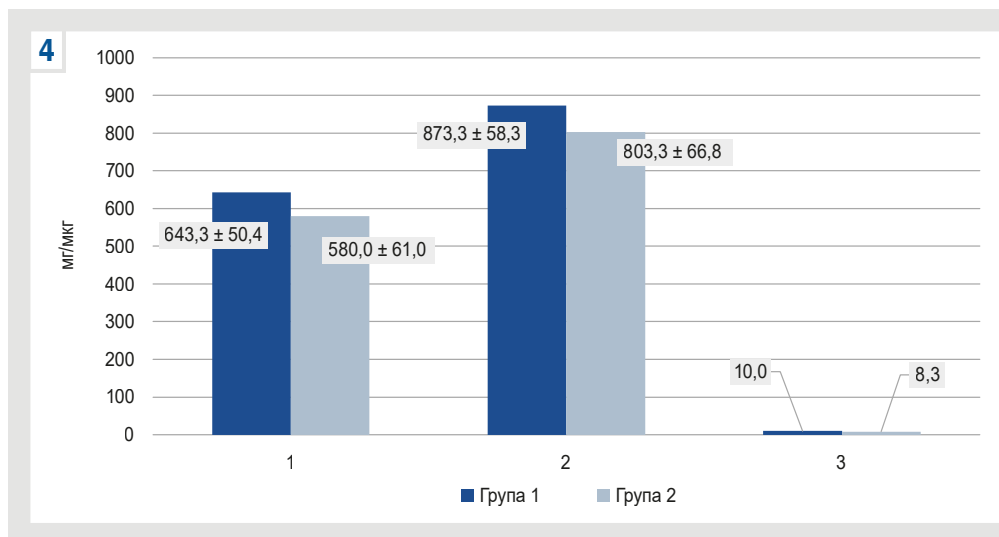


Рис. 4. Дози анестезіологічних препаратів, використаних під час дослідження.

Дані наведено як М ± SD.

У метааналізі А. Prete et al. показано: динаміка змін періопераційної плазмової концентрації глюкози та кортизолу є надійним, перевіреним маркером стресорної відповіді організму на операційну травму, що залежить від особливостей пацієнта, хірургічного втручання й анестезіологічного менеджменту [14]. Згідно з результатами багатьох досліджень, базовий плазмовий рівень кортизолу під час вагітності підвищується в 2–3 рази залежно від триместру [15].

Встановили, що групи дослідження статистично вірогідно не відрізнялися за вихідними середніми показниками стрес-індукованих субстанцій. На етапі вилучення плода концентрація біохімічних стрес-індукованих субстанцій підвищилася в пацієнток обох груп. Зокрема, підвищення глюкози плазми крові у групі 1 становило 1,04 ммоль/л (середнє значення – 5,80 ± 0,27 ммоль/л), а в групі 2 – 0,40 ммоль/л (середнє значення – 5,12 ± 0,19 ммоль/л). Різниця між групами статистично значуща (p < 0,001). У групі 1 зафіксовано підвищення рівня кортизолу плазми крові – на 222,3 нмоль/л (середній рівень – 922,4 ± 11,2 нмоль/л), у групі 2 – на 48,7 нмоль/л (середній рівень – 750,5 ± 35,2 нмоль/л). Різниця між групами статистично достовірна (p < 0,001).

На етапі завершення оперативного втручання тенденція щодо динаміки біохімічних маркерів стресу мала подібний до попереднього етапу характер. Так, визначили підвищення глюкози плазми крові: у групі 1 – на 1,54 ммоль/л (середнє значення – 6,30 ± 0,20 ммоль/л), а в групі 2 – на 1,08 ммоль/л (середнє значення – 5,80 ± 0,08 ммоль/л). Різниця статистично значуща (p < 0,001). Підвищення сироваткового рівня кортизолу у групі 1 становила 251,3 нмоль/л (середній рівень – 952,4 ± 11,2 нмоль/л), у групі 2 – 100,2 нмоль/л (середній рівень – 802,4 ± 26,2 нмоль/л). Відмінності між групами статистично достовірні (p < 0,001).

Отже, виявили: підвищення плазмових концентрацій біохімічних стрес-індукованих субстанцій істотноше у групі 1. Це може свідчити про більший стрес-протекторний ефект анестезіологічного забезпечення в групі 2 (табл. 2).

Під час дослідження проаналізували структуру використаних анестезіологічних препаратів, порівняльна характеристика наведена на рис. 4.

Встановили, що дози анестезіологічних препаратів (фентаніл, тіопентал натрію та морфін) суттєво більші в групі 1 порівняно з групою 2. Так, середня доза фентанілу 0,005 % у групі 1 становила 643,3 ± 50,4 мкг; це на 63,3 мкг більше, ніж у групі 2 (580,0 ± 61,0 мкг). Різниця статистично значуща (p < 0,001). Щодо тіопенталу натрію 1 %, то у групі 1 застосовано 873,3 ± 58,3 мг; це перевищувало показник групи 2 на 70,0 мг (803,3 ± 66,8 мг). Відмінності також статистично достовірні (p < 0,001). Післяопераційно в групі 1 середня доза морфіну гідрохлориду 1 % становила 10,0 мг; його застосовували за показаннями у 100,0 % випадків. У групі 2 середня доза становила 8,3 мг, його використали у 83,3 % випадків. Різниця за потребою використання статистично значуща (p = 0,02).

Отже, за даними, що наведені на рис. 4, пацієнти групи 1 потребували більших доз анестетиків. Імовірно, це пов'язано з тим, що в загальноприйнятій методиці загальної анестезії немає ад'ювантів. У групі 2 використання клонідину та парацетамолу, беручи до уваги їхній аналгетичний, седативний і потенціуювальний ефекти, сприяло зниженню доз основних анестезіологічних препаратів і зменшенню ризику виникнення ймовірних ускладнень.

Під час наукової роботи здійснили також контроль і порівняльний аналіз ключових компонентів перебігу періопераційного періоду. Встановили, що групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за такими показниками, як часовий проміжок до досягнення 9 балів за шкалою Aldrete (p = 0,3), оцінка за нумеричною рейтинговою шкалою оцінювання болю після операції (p = 0,26), оцінка за шкалою Ramsey на етапі надходження до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (BAIT) (p = 0,5); оцінка за шкалою Ramsey на етапі переводу з BAIT (p = 1), тестування за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination) за 1 годину до операції (p = 0,45), тестування за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination) на етапі переведення з BAIT (p = 0,37).

Визначили, що застосування мультимодальної загальної анестезії статистично значущо не впливало на рівень больових відчуттів за нумеричною рей-

тинговою шкалою оцінювання болю після операції, постанестетичне відновлення пацієнтів за шкалою Aldrete (часовий проміжок до досягнення 9 балів), не збільшувало постнаркозну залишкову седацию (шкала Ramsey) та не впливало на когнітивні функції пацієнтів (коротка шкала оцінювання психічного статусу, Mini Mental State Examination). Втім, згідно з результатами дослідження, різниця між групами за нумеричною рейтинговою шкалою задоволеності пацієнтів статистично значуща ($p < 0,001$) і становила $1,53 \pm 0,12$ бала (група 1 – $5,03 \pm 0,85$, група 2 – $6,56 \pm 0,97$). Отже, рівень задоволеності пацієнтів вищий у групі 2. На підставі цих даних зробили висновок, що застосування мультимодальної загальної анестезії (група 2) під час таких оперативних втручань забезпечило достовірно вищу оцінку задоволеності пацієнтів анестезією.

Аналіз даних щодо часу активізації пацієнтів після оперативного втручання показав, що групи статистично вірогідно відрізнялися за цим показником ($p < 0,001$). Час активізації пацієнтів після операції у групі 1 становив $10,30 \pm 1,00$ год, у групі 2 – $8,96 \pm 0,71$ год. Різниця за післяопераційною активацією пацієнтів становила $1,34 \pm 0,29$ год, у групі 2 час активізації менший. Дійшли висновку, що застосування ад'ювантів (парацетамол, клонідин) у складі загальної анестезії (група 2) сприяло швидшому відновленню пацієнтів після оперативного втручання.

Здійснили моніторинг ще одного важливого показника післяопераційного періоду – часу переведення пацієнтів із ВАІТ (у годинах після операції). Встановили статистично значущу різницю ($p < 0,001$) між групами дослідження: група 1 – $11,40 \pm 1,00$ год, група 2 – $10,00 \pm 0,76$ год. Отже, застосування ад'ювантів у загальній анестезії під час кесаревого розтину (парацетамол, клонідин) може забезпечувати скорочення часу перебування пацієнтів у ВАІТ. Пояснюємо це позитивними ефектами ад'ювантів, зокрема анальгетичними та стрес-протекторними властивостями.

Проаналізували структуру анестезіологічних ускладнень. Так, випадкове збереження свідомості пацієнта під час анестезії зафіксовано у 2 випадках (визначено за допомогою опитувальника Brice). Частота виникнення становила 6,66 % серед усіх випадків застосування стандартної методики загальної анестезії. Інше ускладнення, що виявили, – ларингоспазм після екстубації трахеї. Це ускладнення купірували медикаментозною терапією, згідно з алгоритмом. Усі ускладнення зафіксовано в групі 1 (рутинна методика загальної анестезії).

Отже, застосування мультимодальної методики загальної анестезії під час кесаревого розтину (група 2) повністю нівелювало ризики виникнення анестезіологічних ускладнень. Це підтверджує її безпеку й ефективність порівняно з традиційними підходами.

Обговорення

Протягом багатьох десятиліть основним завданням загальної анестезії під час кесаревого розтину залишається забезпечення балансу між достатнім рівнем анестезії для пацієнтки та мінімізацією трансмісії, впливу анестезіологічних препаратів на плід. Ця склад-

на проблема, відома в медичній літературі як дилема акушерської анестезіології, залишається актуальною донині й остаточно не вирішена [7,16,17].

Особливості загальної анестезії під час кесаревого розтину в період до народження дитини, як-от чіткі регламентовані дози внутрішньовенних анестетиків, відсутність опіоїдів, фізіологічні зміни організму вагітної, зумовлюють виникнення феномена так званої поверхневої анестезії, який визначають лише в акушерській практиці [11,17]. Внаслідок поверхневої анестезії в акушерстві розрізняють головні небажані ефекти: випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання / анестезії, виражену стресорну реакцію організму на хірургічну травму [11].

Згідно з чинними рекомендаціями, випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання визначають як здатність пригадувати події, що відбувалися під час загальної анестезії, зокрема голоси медичного персоналу, плач дитини або больові відчуття в зоні оперативного втручання. Це ускладнення може мати складні наслідки, зокрема спричиняти розвиток посттравматичних стресових розладів, психічних розладів, порушення сну, а також впливати на звичайну активність і якість життя пацієнта [11,17].

Згідно з результатами дослідження J. J. Pandit et al., частота випадків збереження свідомості пацієнта під час загальної анестезії значно вища при кесаревому розтині (становить 1:670) порівняно з іншими хірургічними втручаннями (1:19 600) [6]. На думку дослідників, відмінності за частотою виникнення цього ускладнення можна пояснити поверхневою анестезією до народження дитини, фізіологічними змінами в організмі вагітних, не включенням седативних агентів до премедикації, наявністю надлишкової маси тіла, а також більшою частотою виникнення випадків «тяжкої» інтубації трахеї [18].

У багатьох публікаціях показано, що ще однією невирішеною проблемою загальної анестезії в акушерстві є виражена нейроендокринна реакція організму пацієнта на операційний стрес, особливо в періоді індукції – народження дитини, внаслідок особливостей анестезіологічного забезпечення. Крім того, виражена стрес-індукована реакція може призводити до підвищення потреби міокарда в кисні та спричиняти ішемію, серцеві аритмії, серцеву недостатність [10,19].

У результаті дослідження M. C. Brucker et al. дійшли висновку, що гіпердинамічна реакція серцево-судинної системи як результат неконтрольованої стресової відповіді може стати причиною зниження матково-плацентарного кровотоку та розвитку судинних ускладнень у матері [20].

Зазначимо, що «незахищений період» вираженої стресорної реакції організму триває до 10 хвилин під час таких оперативних втручань, тому є невелика ймовірність, що вона може спричинити виникнення ускладнень у здорових вагітних. Разом із тим, при супутніх захворюваннях: гіпертензивних розладах, цукровому діабеті, неврологічних / кардіологічних захворюваннях тощо – ця особливість може стати тригером для катастрофічних наслідків [21].

Досі анестезіологічна медична спільнота не має уніфікованого алгоритму загальної анестезії під час кесаревого розтину. Жоден із сучасних методів загальної

анестезії не може повністю усунути ризики розвитку ускладнень. Тому розроблення та вдосконалення різних підходів сприятиме оптимізації лікувальної тактики, що забезпечить баланс між ефективністю анестезії та мінімізацією ризиків для матері та плода [16,22].

Для усунення негативних ефектів загальної анестезії в акушерській практиці як компоненти використовували різні ад'юванти: вазодилататори, β -блокатори, магnezії сульфат, габапентиніди, опіоїди, α 2-адреноагоністи, внутрішньовенну інфузію лідокаїну, ацетамінофен тощо. Результати досліджень здебільшого неоднозначні [11].

Для оптимізації анестезіологічного забезпечення під час дослідження, що здійснили, застосовували ацетамінофен і клонідин. Ці препарати характеризуються високим профілем безпеки для використання в акушерській практиці та мають комплексну дію, що передбачає анальгетичний, анестетичний і гемодинамічно-стабілізаційний ефекти [10,23]. У численних дослідженнях показано позитивні ефекти цих ад'ювантів під час загальної анестезії протягом різних хірургічних втручань. Однак у контексті кесаревого розтину кількість наукових даних залишається обмеженою, що підкреслює необхідність продовження вивчення їхньої ефективності в акушерській практиці [24,25]. Лише у кількох працях описано вплив інтраопераційно застосованого клонідину (2–3 мкг/кг) під час кесаревого розтину на показники гемодинаміки та стан новонароджених [26,27]. Під час нашого дослідження застосовано нижчі дози клонідину – 1,5 мкг/кг. Це дало змогу зменшити теоретичний ризик розвитку небажаних ефектів, зокрема гіпотензії, брадикардії та можливого впливу на новонародженого, але при цьому збережено стабілізуювальний вплив препарату на гемодинаміку.

Дослідження, що здійснили, є першим, де виконано моніторинг плазмової концентрації стрес-індукованих субстанцій під час тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при кесаревому розтині. Результати показали, що рівні стресової відповіді в групі мультимодальної загальної анестезії значно нижчі. Отже, зробили висновок про вищу якість анестезіологічного забезпечення та його протективний вплив на організм пацієнтів. Результати, встановлені під час дослідження M. C. Sanchez Munoz et al., підтверджують отримані дані щодо стрес-протективного ефекту клонідину в загальній популяції пацієнтів [28].

Згідно з результатами дослідження, застосування методики мультимодальної загальної анестезії сприяло зменшенню вираженості гемодинамічної реакції, покращенню показників глибини анестезії, зниженню плазмових рівнів стрес-індукованих субстанцій (глюкоза, кортизол), підвищенню оцінки новонароджених (шкала Апгар, газовий склад пуповинної венозної крові), зменшенню доз і кратності застосування анестезіологічних препаратів (фентаніл, тіопентал натрію, морфін), не спричиняло подовження строку відновлення пацієнтів після анестезії (шкала Aldrete), залишкової постнаркозної седатції (шкала Ramsey) та запобігало впливу на когнітивні функції пацієнтів (Mini Mental State Examination), призводило до скорочення часового післяопераційного проміжку до активізації пацієнта та переведення з ВАІТ, сприяло збільшенню задоволеності пацієнтів якістю анестезіологічного забезпечення (нумерична рейтингова шкала задоволеності пацієнта анестезією). Ці відмінно-

сті визначали на всіх запланованих етапах дослідження, вони мали статистично значущі відмінності ($p < 0,001$).

Під час дослідження не зафіксовано випадків збереження свідомості пацієнтів у групі, де застосовано ад'юванти. У групі «класичної» методики загальної анестезії за допомогою стандартизованого опитувальника Vrice виявлено два таких випадки. Крім того, ускладнення післяопераційного періоду, зокрема ларингоспазм і випадкове збереження свідомості під час оперативного втручання, можуть свідчити про недостатню ефективність і якість «рутинної» методики загальної анестезії для таких пацієнтів. Це актуалізує необхідність вдосконалення підходів до анестезіологічного забезпечення в акушерській практиці.

Відмінності, що визначені між групами, можна пояснити додатковим комплексним впливом використаних ад'ювантів до загальної анестезії, зокрема клонідину та парацетамолу. Їхні потенціювальні властивості, а також анальгетичний, седативний, кардіостабілізуювальний і стрес-протекторний ефекти покращують якість анестезіологічного забезпечення, знижують ризик виникнення ускладнень і забезпечують стабільніший перебіг післяопераційного періоду.

Висновки

1. Мультимодальна загальна анестезія з використанням ад'ювантів, зокрема клонідину й ацетамінофену, під час планового кесаревого розтину мала статистично доведені переваги порівняно з рутинною методикою загальної анестезії, яку застосовують під час таких хірургічних втручань.

2. Головні переваги мультимодальної загальної анестезії полягають у покращенні показників гемодинаміки, досягненні необхідного рівня глибини анестезії, зниженні плазмових рівнів стрес-індукованих субстанцій; крім того, вона не чинить депресивного ефекту на плід, не зумовлює анестезіологічні ускладнення, а отже сприяє кращому перебігу післяопераційного періоду.

3. Мультимодальна загальна анестезія є перспективним компонентом уніфікованої методики загальної анестезії для застосування під час планового кесаревого розтину, має потенціал щодо підвищення безпеки й ефективності анестезіологічного забезпечення в акушерській практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні та впровадженні у практичну діяльність уніфікованого алгоритму загальної анестезії під час кесаревого розтину, що сприятиме стандартизації анестезіологічного забезпечення. Доцільним є продовження досліджень у цьому напрямі для розроблення оптимальної методики загальної анестезії під час кесаревого розтину. Одним із варіантів є вивчення «малоопіоїдної» методики мультимодальної загальної анестезії у таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.01.2025

Відомості про авторів:

Падалко А. А., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; лікар-анестезіолог, ПП «Медичний центр «Мати та Дитина», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0009-0007-4072-2998

Дзюба Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-2807-6352

Information about the authors:

Padalko A. A., MD, Postgraduate student at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Anesthesiologist, Medical Center "Mother and Child", Kyiv, Ukraine.

Dziuba H. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJ, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 2018;392(10155):1341-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7
- Chien P. Global rising rates of caesarean sections. *BJOG*. 2021;128(5):781-2. doi: 10.1111/1471-0528.16666
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al; PROSPECT Working Group* of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(5):665-80. doi: 10.1111/anae.15339
- Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, Choi RS, Dingmann C, Vu Tran Z, et al. Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. *Anesth Analg*. 2016;122(6):1939-46. doi: 10.1213/ANE.0000000000001204
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-64. doi: 10.1097/00000542-200604000-00031
- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549-59. doi: 10.1093/bja/aeu313
- McCombe K, Bogod DG. Learning from the Law. A review of 21 years of litigation for pain during caesarean section. *Anaesthesia*. 2018;73(2):223-30. doi: 10.1111/anae.14119
- Alam A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):425-30. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1827
- Yaster M, Benzon HT, Anderson TA. Houston, We Have a Problem! The Role of the Anesthesiologist in the Current Opioid Epidemic. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1429-31. doi: 10.1213/ANE.0000000000002395
- Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1362-77. doi: 10.1213/ANE.0000000000005257
- Kutlesic MS, Kutlesic RM, Motic-Ilic T. Attenuation of cardiovascular stress response to endotracheal intubation by the use of remifentanyl in patients undergoing Cesarean delivery. *J Anesth*. 2016;30(2):274-83. doi: 10.1007/s00540-015-2118-5
- Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anesth*. 2004;51:586-609. doi: 10.1007/BF03018403
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
- Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):554-67. doi: 10.1111/cen.13820
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1533-40. doi: 10.1210/jc.2010-2395
- Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *Br Med Bull*. 2012;101:105-25. doi: 10.1093/bmb/ldr050
- Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109(3):886-90. doi: 10.1213/ane.0b013e3181af83c1
- Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*. 2011;114(5):1218-33. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820fc9b6
- Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):264-72. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.03.004
- Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(3):308-16. doi: 10.1111/jmwh.12611
- El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG, Ramzy EA, Matter MK. A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *J Anesth*. 2009;23(2):215-21. doi: 10.1007/s00540-009-0738-3
- Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:31-5. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.09.001
- Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, Shen DD, Risler LJ, Nelson WL, et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(4):702-5. doi: 10.1124/dmd.108.024984
- Morris J, Acheson M, Reeves M, Myles PS. Effect of clonidine pre-medication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):183-8. doi: 10.1093/bja/aei172
- Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):5-11. doi: 10.1093/bja/86.1.5
- Rajabi M, Razavizade MR, Hamidi-Shad M, et al. Magnesium Sulfate and Clonidine; Effects on Hemodynamic Factors and Depth of General Anesthesia in Cesarean Section. *Anesth Pain Med*. 2020;10(5):e100563. doi: 10.5812/aapm.100563
- Ebneshahidi A, Mohseni M. Premedication with oral clonidine decreases intraoperative bleeding and provides hemodynamic stability in cesarean section. *Anesth Pain Med*. 2011;1(1):30-3. doi: 10.5812/kowsar.22287523.1337
- Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017;38:140-53. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.02.003