Міністерство охорони здоров’я України
Національний університет охорони здоров’я України
імені П. Л. Шупика
Національний університет охорони здоров’я України
імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Данчина Таїсія Андріївна

УДК 617-089.5-031.81-
032:[611.14:611.2]:615.211/.212.7:615.015.6:613.83

ДИСЕРТАЦІЯ

Мультимодальна малоопіоїдна анестезія у пацієнтів кардіохірургічного профілю під час аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу

222 – Медицина

14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія

22 – Охорона здоров’я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Данчина Т.А.

Науковий керівник Лоскутов Олег Анатолійович, доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

АНОТАЦІЯ

Данчина Т.А. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія у пацієнтів кардіохірургічного профілю під час аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, наукова спеціальність 14.01.30 – «Анестезіологія та інтенсивна терапія» (22 Охорона здоров'я) – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності анестезії та зменшення відсотку ускладнень, пов'язаних з використанням рутинних доз опіоїдів при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу, за рахунок оптимізації методики анестезіологічного забезпечення.

Дослідження було побудовано на аналізі використання загальноприйнятих рутинних доз опіоїдів та використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії під час проведення аортокоронарного шунтування, що проводилося в умовах штучного кровообігу, було проведено порівняльний аналіз (порівняльна характеристика) отриманих результатів.

У дослідження увійшло 96 пацієнтів (середній вік 61,8±10,4 років), що проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» з приводу ІХС, яким проводилося планове АКШ в умовах ШК.

Застосовані у дослідженні методи клінічного обстеження та статистичної обробки даних були загальноприйнятими для даної категорії пацієнтів та стандартизованими, що дало змогу одержувати відтворювані дані з високим ступенем надійності.

На першому етапі дослідження всі 96 пацієнтів (середній вік=61,8±10,4 років, середня маса тіла=85,61±14,2 кг, соматичний стан - 3-5 бали за EuroScore) були розподілені на 2 групи відповідно методикам анестезіологічного забезпечення.

В обох групах індукція в загальну анестезію була однотипною і включала в/в застосування: пропофолу (1,54±0,1 мг/кг), фентанілу (1-1,5 мкг/кг), піпекуронію

броміду (0,1 мг/кг). Підтримка анестезії анестезії здійснювалась інгаляцією: севофлурану по напівзакритому контуру (МАК=1,43±0,25об%).

Аналгезія в І групі (ГрІ) забезпечувалася фентанілом в дозі 4,66±1,58 мкг/кг/год в/в. У пацієнтів ІІ групи (ГрІІ) проводилася мультимодальна малоопіоїдна анестезія, з використанням в/в фентанілу (1,29±0,32 мкг/кг/год), в/в лідокаїну (1 мг/кг болюсно, з подальшим безперервним введенням в цільової концентрації 1,5-2 мг/кг/год.), декскетопрофену трометамолу (50 мг, одноразово), кетаміну (0,5 мг/кг, одноразово), магнезії сульфату 20 - 30 мг/кг.

Знеболювання у ранньому післяопераційному періоді у першій групі (N = 50) здійснювалося призначенням опіоїдного аналгетику (10 мг 1% морфіну гідрохлориду) кожні 6 годин.

Знеболювання пацієнтів другої групи (N=46) у ранньому післяопераційному періоді забезпечувалося препаратом групи нестероїдних протизапальних засобів - декскетопрофену трометамолом, в/в 50 мг кожні 6-8 годин на протязі 2 діб, парацетамолом 1 г–2-4 рази на добу, та пролонгованою в/в інфузією лідокаїну протягом перших двох годин п/о періоду 1,5–2 мг/кг/год.

На другому етапі дослідження, було проведено порівняльний аналіз показників функціонування системної гемодинаміки, було порівняно динаміку біохімічних показників стресу та кардіоспецифічних ферментів на всіх етапах анестезіологічного забезпечення. Також, було оцінено вплив виду анестезії на післяопераційну реабілітацію у пацієнтів першої групи (N=50), яким проводилося анестезіологічне забезпечення з використанням комбінації севофлурану, пропофолу, фентанілу та другої групи (N=46), яким проводилося анестезіологічне забезпечення методикою мультимодальної малоопіоїдної анестезії з використанням внутрішньовенного лідокаїну, кетаміну, декскетопрофену трометамолу та магнію сульфату.

Під час проведених досліджень було встановлено, що у пацієнтів обох груп на етапі індукції в анестезію спостерігалося достовірне зниження ЧСС відносно вихідних рівнів на 26,5±4,2% (p=0,001) та на 16,9±2,4% (p=0,001), відповідно, причому без достовірної різниці між групами (p=0,207). Водночас, уже на етапі інтубації ми спостерігали достовірне підвищення ЧСС порівняно з етапом індукції у

пацієнтів першої групи на 29,6±2,9% (p=0,001), тоді як у другій групі спостерігалася лише тенденція до її зростання (p=0,703). У пацієнтів першої групи значення ЧСС виявлялися достовірно вищими на 16,3±1,8% (p=0,004) в порівнянні з пацієнтами другої групи.

В подальшому на етапі підтримки анестезії, у пацієнтів першої групи спостерігалося достовірне зниження ЧСС в порівнянні з етапом інтубації на 21,9±2,3% (p=0,001) та на 25,6±4,1% в порівнянні з вихідним рівнем (p=0,001). Однак, значення ЧСС на етапі підтримки анестезії у пацієнтів другої групи достовірно не відрізнялася від етапу інтубації (p=0,545).

Таким чином, зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки, тоді як у пацієнтів другої групи середні значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення.

При аналізі динаміки АТсер було отримано схожі результати. Так, на етапі індукції було зафіксовано достовірне зниження АТсер як серед пацієнтів першої, так і другої групи на 32,4±2,8% (p=0,009) та 8,0±0,7% (p=0,008), відповідно, порівняно з вихідним рівнем.

Надалі на етапі інтубації, спостерігалося достовірне зростання даного показника на 25,9±2,7% (p=0,009) серед пацієнтів першої групи та встановлена лише його тенденція до зростання на 7,9±0,8% (p=0,016) серед пацієнтів другої групи в порівнянні з етапом індукції. В той же час, значення АТсер в обох групах дослідження достовірно не відрізнялося від вихідного рівня (p=0,641 та p=0,710, відповідно).

Що стосується динаміки АТсер на етапі підтримки анестезії, то у пацієнтів першої групи спостерігалося достовірне зниження даного показника на 27,5±3,2% (p=0,001), тоді як у пацієнтів другої групи відмічалась лише тенденція до його зниження на 5,2±0,4% (p=0,099) в порівнянні з вихідними значеннями. У пацієнтів першої групи на етапі підтримки анестезії також спостерігалося достовірне зниження АТсер в порівнянні з попереднім етапом на 20,6±0,9% (p=0,011), тоді як у пацієнтів другої групи лише тенденція до зниження (p=0,501).

Таким чином, зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції, підтримки та зведення грудини, тоді як у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення та достовірно відрізнялися від вихідного рівня лише на етапі індукції в анестезію.

Також, було встановлено, що у пацієнтів першої групи динаміка ІПП виявлявся зі зростанням на етапі індукції на 85,7±3,8% (p=0,001, Група 1) та на 114,3±5,2% (p=0,001, Група 2), максимальні значення підвищення ІПП реєструвалися на етапі підтримки анестезії на 128,6±7,4% (p=0,001, Група 1) та 200,0±11,6% (p=0,001, Група 2), достовірним зниженням на етапі зведення грудини на 66,8±4,4% %; в подальшому на етапі інтубації, як і у першій, так і у другій групі достовірної різниці в порівнянні з етапом індукції не спостерігалося (p=0,962 та p=0,737, відповідно).

Таким чином, в обох групах дослідження спостерігалася схожа динаміка ІПП зі зростанням на етапі індукції, збереженням такого ж рівня на етапі інтубації, досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії та достовірним зниженням на етапі зведення грудини, що також підтверджувало безпечність використаної методики.

Аналіз змін рівня BIS – моніторингу (p>0,05) показав, що на всіх етапах анестезіологічного забезпечення в обох групах показники BIS - моніторингу свідчили про достатню глибину анестезії.

Проведення порівняльного аналізу показало, що друга група пацієнтів малоопіоїдної анестезії характеризувалося на 33,3±1,4% (p=0,0002) достовірно нижчим рівнем лактату в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу.

Також, було визначено, що використання малоопіоїдної анестезії супроводжувалося на 20,5% (p=0,0005) достовірно нижчим рівнем глікемії в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу.

Результати рівню кортизолу безпосередньо після операції у пацієнтів другої групи (малоопіоїдної) виявлялися достовірно нижчими на 48,4±2,4% (p=0,000001) в порівнянні з першою групою.

В результаті проведених досліджень, було встановлено, що у пацієнтів першої групи достовірно пізніше проводилась екстубація трахеї в порівняні з пацієнтами другої групи на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.), проти 205± 5,3 хвилин (від 198 до 224), p=0,0001).

Також, у пацієнтів першої групи виявлявся достовірно триваліший період перебування у ВІТ в порівнянні з пацієнтами другої групи - 4±0,01 доби (від 3 до 10), проти 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001.

В результаті оцінки післяопераційних показників реабілітації у пацієнтів другої групи була достовірно нижча оцінка за цифровою шкалою болю в порівнянні з першою групою через 24 години п/о – 3,0 бали (від 2,0 до 3,0) проти 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,035 і через 36 годин – 2,5 бали (від 1,0 до 3,0) проти 3,0 балів (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,041.

Таким чином, було визначено, що результати післяопераційного комфорту у пацієнтів другої групи виявлялися достовірно нижчою оцінкою за шкалою Comfort Behavior Scale в порівнянні з пацієнтами першої групи через 6-8 годин – 16,0 (від 12,0 до 19,0) проти 17,5 бали (від 16,0 до 19,0), p=0,03, на ранок через 24 години п/о 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), проти 15,5 балів (від 14,0 до 18,0), p=0,001 та на вечір через 36 годин п/о - 15,0 (від 13,0 до 19,0), проти 17,0 балів (від 14,0 до 18,0), p=0023.

Таким чином, проведений аналіз ефективності досліджуваних методик анестезії щодо п/о реабілітації пацієнтів і п/о аналгетичного ефекту, продемонстрував переваги малоопіоїдної анестезії, в порівнянні з анестезією з рутинними дозами опіоїдних аналгетиків.

Проведене дослідження дозволило розробити ефективну методику мультимодальної малоопіоїдної анестезії, запропонувати нові підходи щодо проведення анестезіологічного забезпечення у пацієнтів з ІХС, яким проводили АКШ з ШК, що дозволяє знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнтів з 66% до 17,6% та дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

На час нашої першої публікації у галузі кардіохірургічної анестезіології не було жодних відомих досліджень, повідомлень та патентів на використання даної методики, отже, було отримано патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Ключові слова: анестезія, загальна анестезія, лідокаїн, мультимодальна малоопіоїдна анестезія, аортокоронарне шунтування.

ANNOTATION

Danchyna T.A. The use multimodal low-opioid anesthesia in patients with cardiac surgery during coronary artery bypass grafting under artificial circulation. – Manuscript. Thesis for the degree of doctor of philosophy, Specialty 14.01.30 – Anesthesiology and Intensive Care. – Shupyk National University of Health of Ukraine; Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of this study was to reduce the percentage of complications associated with the use of routine doses of opioids in coronary artery bypass grafting surgery (CABG), which were performed under artificial blood circulation (ABC), by optimizing the method of anesthesia.

The study was based on the analysis of conventional routine doses of opioids usage and the analysis of multimodal low-opioid anesthesia usage during CABG, which was performed under ABC, comparative analysis of taken results was performed.

The study included 96 patients (mean age 61.8±10.4 years) who underwent treatment at the Institute of Heart of the Ministry of Health of Ukraine for ischemic heart disease, who underwent planned CABG in the conditions of ABC.

The methods of clinical examination and statistical data processing used in the study were generally accepted for this category of patients and standardized, which made it possible to obtain reproducible data with a high degree of reliability.

At the first stage of the study, all 96 patients (mean age=61.8±10.4 years, mean body weight=85.61±14.2 kg, somatic condition - 3-5 points according to EuroScore) were divided into 2 groups according to methods of anesthesia.

In both groups, induction was comparable and included: propofol (1.54±0.1 mg/kg), fentanyl (1-1.5 μg/kg), pipecuronium bromide (0.1 mg/kg). Anesthesia support: sevoflurane on a semi-closed circuit (MAC=1.43±0.25ob%).

Analgesia in group I (GrI) was provided by fentanyl (4.66±1.58 μg/kg/h). In patients of group II (GrII) was performed multimodal low-opioid anesthesia, using fentanyl (1.29±0.32 μg/kg/h), IV lidocaine (1 mg/kg bolus, followed by continuous administration at a target concentration of 1, 5-2 mg/kg/hour), dexketoprofen, trometamol (50 mg, once), ketamine (0.5 mg/kg, once), magnesium sulfate 20 - 30 mg/kg.

Anesthesia in the early postoperative period in the first group (N=50) was performed by prescribing an opioid analgesic (10 mg of 1% morphine hydrochloride) every 6 hours. Anesthesia of patients of the second group (N=46, low-opioid) in the early postoperative period was provided by nonsteroidal anti-inflammatory drugs - dexketoprofen trometamol, IV 50 mg every 6-8 hours for 2 days, paracetamol 1 g-2-4 times a day, and prolonged infusion of IV lidocaine for the first two hours p/o period 1.5-2 mg/kg/h.

At the second stage of the study, a comparative analysis of the functions of systemic hemodynamics was performed, the dynamics of biochemical indicators of stress and cardiospecific enzymes at all stages of anesthesia were compared. Also, the influence of the type of anesthesia on postoperative rehabilitation in patients of the first group (N=50), who underwent anesthesia with the use of a combination of sevoflurane, propofol, fentanyl and the second group (N=46), was evaluated using IV lidocaine, ketamine, dexketoprofen, trometamol and magnesium.

During the studies, it was found that patients in both groups at the stage of induction of anesthesia showed a significant decrease in heart rate relative to baseline levels by 26.5±4.2% (p=0.001) and 16.9±2.4% 0.001), respectively, without a significant difference between groups (p=0.207). At the same time, already at the stage of intubation we observed a significant increase in heart rate compared to the stage of induction in patients of the first group by 29.6±2.9% (p=0.001), while in the second group there was only a tendency to increase (p=0.703). In patients of the first group, heart rate values were significantly higher by 16.3±1.8% (p=0.004) compared with patients in the second group.

Subsequently, at the stage of anesthesia maintenance, patients of the first group showed a significant decrease in heart rate compared to the stage of intubation by 21.9±2.3% (p=0.001) and 25.6±4.1% compared to baseline (p=0.001). However, the value of heart rate at the stage of anesthesia maintenance in patients of the second group did not differ significantly from the stage of intubation (p=0.545).

Thus, changes in heart rate in patients of the first group were characterized by a significant amplitude of dynamics, while in patients of the second group the average values of heart rate were relatively at the same level throughout the anesthesia.

Analyzing the dynamics of APmean, we obtained similar results. Thus, at the induction stage, we observed a significant decrease in APmean among both patients of the first and second groups by 32.4±2.8% (p=0.009) and 8.0±0.7% (p=0.008), respectively, compared to baseline.

Later at the stage of intubation, there was a significant increase by 25.9±2.7% (p=0.009) among patients of the first group and found only its tendency to increase by 7.9±0.8% (p=0.016) among patients of the second group in comparison with the stage of induction. At the same time, the value of APmean in both groups of the study did not differ significantly from baseline (p=0.641 and p=0.710, respectively).

With regard to the dynamics of APmean at the stage of maintaining anesthesia, patients in the first group showed a significant decrease in this indicator by 27.5 ± 3.2% (p=0.001), while in patients of the second group there was only a tendency to decrease by 5.2±0.4% (p=0.099) compared to baseline. Patients of the first group at the stage of anesthesia maintenance also showed a significant decrease in APmean compared to the previous stage by 20.6±0.9% (p=0.011), while patients of the second group only tended to decrease (p=0.501).

Thus, changes in APmean in patients of the first group during anesthesia were characterized by a significant decrease in the stages of induction, maintenance and reduction of the sternum, while in patients of the second group APmean was relatively at the same level throughout anesthesia and differed significantly from baseline only on the stage of induction into anesthesia.

Also, it was found that in patients of the first group, the dynamics of PPI was detected with an increase in the stage of induction by 85.7±3.8% (p=0.001, Group 1) and 114.3±5.2% (p=0.001, Group 2), the maximum values of PPI increase were recorded at the stage of anesthesia maintenance by 128.6±7.4% (p=0.001, Group 1) and 200.0±11.6% (p=0.001, Group 2), a significant decrease at the stage of sternum flattening by 66.8±4.4%; subsequently at the stage of intubation, both in the first and in the second group, no significant difference compared to the stage of induction was observed (p=0.962 and p=0.737, respectively).

Thus, in both groups of the study there was a similar dynamic of PPI with increasing at the stage of induction, maintaining the same level at the stage of intubation, reaching maximum values at the stage of maintaining anesthesia and a significant decrease at the stage of sternum flattening, which also confirmed the safety of the technique.

Analysis of changes in the level of BIS - monitoring (p>0.05) showed that at all stages of anesthesia in comparison with previous values and between study groups was not observed, which indicated the proper effectiveness of the sedative component of multimodal low-opioid anesthesia.

A comparative analysis showed that the second group of patients with low-opioid anesthesia was characterized by 33.3±1.4% (p=0.0002) significantly lower lactate levels at the end of the operation compared with the use of routine doses of fentanyl.

Also, it was determined that the use of low-opioid anesthesia was accompanied by 20.5% (p=0.0005) significantly lower glucose levels at the end of the operation compared with the use of routine doses of fentanyl.

The results of cortisol levels immediately after surgery in patients of the second group (low-opioid) were significantly lower by 48.4±2.4% (p=0.000001) compared with the first group.

As a result of the conducted researches, it was established that in patients of the first group tracheal extubation was performed significantly later in comparison with patients of the second group for 352±2.12 minutes (from 298 to 502 minutes), against 205±5.3 minutes (from 198 to 224), p=0.0001).

Also, patients of the first group had a significantly longer period of stay in the ICU compared with patients of the second group was 4±0.01 days (from 3 to 10), against 2±0.2 days (from 2 to 3), p=0.0001.

As a result of the assessment of postoperative rehabilitation indicators in patients of the second group was significantly lower score on the Numeric rating scale for pain compared to the first group after 24 hours p/o – 3.0 points (from 2.0 to 3.0) against 3.0 (from 3.0 to 5.0 points), p=0.035, and after 36 hours–2.5 points (from 1.0 to 3.0) against 3.0 points (from 2.0 to 4.0 points), p=0.041.

Thus, it was determined that the results of postoperative comfort in patients of the second group were significantly lower score on the Comfort Behavior Scale compared with patients in the first group after 6-8 hours - 16.0 (from 12.0 to 19.0) against 17.5 points (from 16.0 to 19.0), p=0.03, in the morning after 24 hours p/o –15.0 points (from 13.0 to 19.0), against 15.5 points (from 14.0 to 18.0), p=0.001, and in the evening after 36 hours p/o – 15.0 (from 13.0 to 19.0), against 17.0 points (from 14.0 to 18.0), p=0023.

Thus, the analysis of the effectiveness of the studied methods of anesthesia for p/o rehabilitation and p/o analgesic effect, demonstrated the advantages of low-opioid anesthesia, compared with anesthesia with routine doses of opioid analgesics.

The study allowed to develop an effective method of multimodal low-opioid anesthesia, to propose new approaches to anesthesia in patients with coronary heart disease, who underwent CABG with ABC, which reduces the level of complications in this cohort of patients from 65.2% to 18.3% and allows successfully operate on patients with high-risk ischemic heart disease.

At the time of our first publication in the field of cardiac surgical anesthesiology, there were no known studies, reports and patents for the use of this technique, therefore, a patent of Ukraine for an invention and 2 patents of Ukraine for a utility model were obtained.

Keywords: Anesthesia, general anesthesia, lidocaine, multimodal low – opioid, coronary artery bypass grafting.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Перший досвід використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при операціях аортокоронарного шунтування Медицина невідклад. станів. 2018;(2):78-83. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

2. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення чи новий модний напрям? Медицина невідклад. станів. 2019;(2):98-104. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

3. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Pain, anaesthesia & intensive care = Біль, знеболення та інтенсив. терапія. 2019;(2):99-106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

4. 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 Apr;(289):7-11. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

5. 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 Sep;17(3):111-6. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання лідокаїну, як компонента мультимодальної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):55-6. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

2. Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Данчина ТА, Колесников ВГ, Шабанов ДВ. Новый мультимодальный подход к интра – и послеоперационному обезболиванию у пациентов пожилого и старческого возраста. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):107-10. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

3. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання малих доз опіоїдів у складі мультимодальної малоопіоїдної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю Тріщинські читання (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядиплом. освіти П. Л. Шупика): молодіж. анестезіол. конф.; 2018 Трав 24-25; Київ. Київ; 2018. с. 20-2. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

4. Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Лоскутов ОА. Використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при оперативних втручаннях у кардіохірургії. В: Тези одинадцятого Британ.-укр. симп. (БУС-11) Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ; 2019 Квіт 17-20; Київ. Медицина

невідклад. станів. 2019;(2):181-2. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

5. Danchyna T, Loskutov O, Kolesnykov V, Druzhina O, Todurov B, Bugai O. 07AP04-2. Low-opioid anaesthesia in geriatric patients during circulatory-assisted coronary artery bypass surgery. Eur J Anaesthesiol. 2019 Jun;36(e-Suppl 57, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2019; 2019 Jun 1-3; Vienna, Austria):157-8. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

6. Danchyna T, Todurov B, Loskutov O, Druzhyna O, Kolesnykov V, Dimov B. Multimodal low-dose opioid anesthesia in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Surg. 2019;14(Suppl 1, Proceedings of the World Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons 29th Annual Congress; 2019 Sep 6-8; Sofia, Bulgaria):O50. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

7. Loskutov O, Danchyna T., Kolesnyкov V, Druzhina A., Loskutova M., Korothcuk N. 5019. The effect of low-opioid anesthesia on the level of endocrine-metabolic response and cardiospecific enzymes during coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial blood circulation (ABC). Eur J Anaesthesiol. 2020 Jun;37(e-Suppl 58, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2020):227. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... 18
ВСТУП 21
РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ АНАЛЬГЕТИКІВ, ЯК КОМПОНЕНТІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 31
1.1 Сучасна проблематика використання опіоїдних анальгетиків під час анестезіологічного забезпечення, їх позитивні та побічні дії……31
1.2 Сучасні уявлення про ноцицепцію та обґрунтування використання компонентів мультимодальної малоопіоїдної анестезії..... 36
1.3 Сучасні уявлення про формування первинної і вторинної гіпералгезії 42
1.4 Використання малоопіоїдної та безопіоїдної анестезії в схемі анестезіологічного забезпечення на сучасному етапі……..…….47
Висновки до розділу 1……... ... 50
РОЗДІЛ 2
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 52
2.1. Дизайн дослідження 52
2.2 Загальна характеристика застосованих методів дослідження й оцінки функціонального стану серця й системної гемодинаміки..... 60
2.2.1 Електрокардіографія 60
2.2.2 Ехокардіографія серця..... 60
2.2.3 Оцінка показників системної гемодинаміки 61
2.3 Методика анестезіологічного забезпечення..... 62
2.3.1 Методика проведення штучного кровообігу 66
2.3.2 Штучна електрична фібриляція серця 67
2.4 Методи оцінки глибини анестезії..... 68
2.4.1 Шкали болю та комфорту 68

2.4.2 Оцінка біохімічного обстеження й киснево-транспортної функції крові ..71
2.5. Інтенсивна терапія раннього післяопераційного періоду ..74
2.6 Статистична обробка результатів дослідження ..75
Висновки до розділу 2 ……76
РОЗДІЛ 3
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ГРУПИ З РУТИННИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ФЕНТАНІЛУ ..77
3.1 Особливості системної гемодинаміки при використанні у схемі анестезії рутинних доз фентанілу ..77
3.2 Вплив анестезії з використанням рутинних доз опіоїдів на динаміку біохімічних показників стресу ..83
3.3 Вплив анестезіологічного забезпечення з використанням рутинних доз фентанілу на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді ..88
Висновки до розділу 3 ……....94
РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ГРУПИ З ВИКОРИСТАННЯМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 96
4.1 Особливості системної гемодинаміки при анестезіологічному забезпеченні з використанням мультимодальної малоопіоїдної анестезії..96
4.2 Вплив малоопіоїдної анестезії на динаміку біохімічних показників стресу ..102
4.3 Вплив анестезіологічного забезпечення з використанням малоопіоїдної анестезії на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді..106
Висновки до розділу 4 ……112
РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖУВАЛЬНИХ ГРУП ЗА МЕТОДИКАМИ АНЕСТЕЗІЇ 115
5.1 Порівняльна характеристика змін системної гемодинаміки та функціонального стану серця при різних схемах анестезії 115
5.2 Порівняльна оцінка змін біохімічних показників стресу та значень кардіоспецифічних ферментів при використанні різноманітних схем анестезіологічного забезпечення..... 122
5.3 Порівняльна оцінка використаних методів анестезії на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді..... 126
Висновки до розділу 5 ……132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 135
ВИСНОВКИ 147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 150
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА 164
ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЇ, КОНФЕРЕНЦІЇ..... 165
ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 168
ДОДАТОК Г. ШКАЛА ПОВЕДІНКИ COMFORT-BEHAVIOR..... 169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АВ	—	атріовентрикулярний вузол
АКШ	—	аортокоронарне шунтування
АКШ – 3	—	аортокоронарне шунтування з накладанням. Трьох аорто – вінцевих анастомозів;
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза;
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза;
АТд	—	діастолічний артеріальний тиск;
АТс	—	систолічний артеріальний тиск;
АТср	—	середній артеріальний тиск;
ВІТ	—	відділення інтенсивної терапії;
ГСН	—	гостра серцева недостатність;
ЕКГ	—	електрокардіографія;
Ехо – КГ	—	ехокардіографія;
ІПП	—	індекс периферичної перфузії;
ІМ	—	інфаркт міокарда;
ІХС	—	ішемічна хвороба серця;
КЛС	—	кислотно – лужний стан крові;
КДО	—	кінцево – діастолічний об’єм;
КДР	—	кінцево – діастолічний розмір;
КФК	—	креатинфосфокіназа;

ЛГ	—	легенева гіпертензія;
ЛП	—	ліве передсердя;
ЛНПГ	—	ліва ніжка пучка Гіса;
ЛШ	—	лівий шлуночок;
МАК	—	мінімальна альвеолярна концентрація;
МВ-КФК	—	міокардіальна фракція креатинфосфокінази;
ММОА	—	мультимодальна малоопіоїдна анестезія;
ПНПГ	—	права ніжка пучка Гіса;
ПП	—	праве передсердя;
п/о		післяопераційний, післяопераційна
СІ	—	серцевий індекс;
УІ	—	ударний індекс;
УО	—	ударний об’єм;
ФВ	—	фракція викиду;
ФК	—	функціональний клас;
ЦВТ	—	центральний венозний тиск;
ЧСС	—	число серцевих скорочень;
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень;
ШК	—	штучний кровообіг;
BIS	—	біспектральний індекс
CBS	—	шкала поведінки COMFORT – Behavior

Hb	—	Гемоглобін;
Ht	—	гематокрит;
NRS	—	числова рейтингова шкала.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Згідно до статистичних даних ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності серед захворювань серцево-судинної системи у всьому світі, при цьому понад 4,5 мільйони випадків смертності стосується країн, які розвиваються [1].

Україна у Європейських країнах займає провідне місце за показниками смертності від захворювань системи кровообігу (459,48 чол. на 100 000 населення), що значно перевищує дані показники у Німеччині (75,09 чол. на 100 000 населення), Польщі (88,37 чол. на 100 000 населення), Великобританії (76,11 чол. на 100 000 населення) [6]. За даними досліджень захворюваності на ІХС в Україні за 2014 померло 440 346 осіб, це складало 66,2% від загального числа померлих від усіх обставин [7].

Безсумнівно відомо, що аортокоронарне шунтування (АКШ) здатне поліпшити загальну якість життя та виживання хворих на ІХС [2].

Таким чином, досягнення в хірургії, анестезіології та інтенсивній терапії призвели до збільшення частки кардіохірургічних втручань з приводу аортокоронарного шунтування. На сьогоднішній день - це найбільш практикуюча операція у кардіохірургії у країнах світу [3]. Відомо, що статистичне прогнозування стабільного приросту рівня захворюваності пацієнтів, страждаючих на ІХС, потребуючих оперативного втручання аортокоронарного шунтування зросте більш ніж на 50% між 2006 і 2025 роками [4].

На сьогодні опіоїдні анальгетики так і залишаються невід’ємною частиною периопераційного знеболення пацієнтів через їх високу анальгетичну ефективність. Але, вони мають добре відомі короткочасні побічні ефекти та великий потенціал довгострокових побічних ефектів для пацієнтів та суспільства: респіраторна депресія, ретенція сечовипускання, пролонгація парезу кишківника, гостра толерантність до опіатів та післяопераційна гіпералгезія, підвищена потреба у знеболенні в тому числі і опіоїдами, що часто приводить до розитку хронічних больових синдромів [8].

Вже понад 50 років опіоїдні анальгетики широко використовуються для периопераційної анальгезії та вже з 1990-х років зловживання опіоїдами стає дедалі більшою проблемою. Лише у 2017 році зафіксовано понад 47 000 смертей, пов’язаних зі зловживанням опіоїдами, небезпекою періодичного введення опіоїдів пацієнтам, які переносять серйозні оперативні втручання, зокрема, такі як кардіохірургічні. Відомо, що пацієнти часто використовують опіоїди, навіть коли вони свідомо відчувають, що болю недостатньо [5].

З вищезазначених фактів стає цілком логічним, що проблема звикання до опіоїдів, в результаті анестезіологічного забезпечення інтраопераційно та післяопераційно, з використанням високих доз опіоїдів, є актуальною. Все це зумовлює необхідність пошуку методик загальної анестезії з використанням мінімальних доз опіатів або без використання останніх [9]. В нещодавній публікації Hontoir S. (2016) було зазначено, що ад'юванктне використання мультимодальних методів анестезії з використанням препаратів, які найбільш часто використовуються, а саме: лідокаїну, магнію та кетаміну може прокласти шлях до вільної від опіоїдів та побічних ефектів анестезії [9].

Відомо, що післяопераційна гіпералгезія розвивається поступово, але часто приводить до формування хронічного больового синдрому [17, 18, 19, 20,]. Як продемонстровано у дослідженні Hood D. (2003) [130], волонтерам, які перенесли механічну гіпералгезію, спричинену капсаїцином, потім було введено інфузію реміфентанілу, після чого, у всіх пацієнтів збільшилась площа зони гіпералгезії до 180 ± 47%.

Пояснення інших досліджень стосовно зменшеної післяопераційної необхідності у знеболенні наркотичними анальгетиками полягають в тому, що методика безопіоїдної анестезії не викликає післяопераційну нудоту та блювоту (ПОНБ) та після повторного використання не має ознак толерантності до аналгетиків [8, 79, 80, 81, 82, 83], що запобігає розвитку гіпералгезії та хронізації болю, на відміну від стандарного рутинного опіоїдного методу знеболення.

У ретроспективному дослідженні Mulier J. (2016) та інших, на 5000 пацієнтів було встановлено, що при використанні безопіоїдної анестезії було виявлено різке

зниження післяопераційних ускладнень протягом перших 24 годин, а також, перебування пацієнтів у лікарні було коротшим [84].

Інші результати досліджень свідчать, що кетамін має знеболюючу та опіоїдозберігаючу дію [10], використання внутрішньовенного лідокаїну продемонструвало знеболюючі та опіоїдозберігаючі ефекти в кардіохірургічній та несерцевій хірургії [11], а додаткові дослідження виявили кардіопротекторні та/або нейропротекторні ефекти [12]. Також, використання лідокаїну було пов’язане зі зменшенням аритмій, непостійним поліпшенням післяопераційних когнітивних функцій та асоціювалося з меншим післяопераційним вживанням опіоїдів, зменшенням часу оротрахеальної інтубації та використанням неінвазивної підтримки дихання, а також, коротшим перебування в реанімації [13].

Таким чином, подальше використання стандартних схем анестезіологічного забезпечення, які містять стандартні дози опіоїдів, можуть приводити до більш вираженої та часто зустрічної толерантності до опіоїдних анальгетиків. Тож, цілком логічно, що подібні факти формують необхідність перегляду наявних методів анестезіологічного забезпечення.

Відомо, що було проведено дослідження в ході якого пацієнти під час АКШ отримували внутрішньовенний лідокаїн, але використані дози та методика не дотримувалися схеми (під час ШК) безперервної інфузії лідокаїну, тому результати не показали різниці у післяопераційній потребі в знеболенні пацієнтів; однак, кінцевою точкою цих досліджень була післяопераційна когнітивна дисфункція, а не біль [74].

Однак подібні методики не мають системності, а подібні схеми аналгезії зі зменшенням використання наркотичних анальгетиків застосовуються тільки в окремих клініках. Отже, дане питання потребує подальшого вивчення, що ї визначило проблематику дослідження.

Таким чином, сучасні наукові дослідження, присвячені використанню опіоїдів в плані анестезіологічного забезпечення свідчать, що опіоїди були ідеальними агентами для вирішення анестезіологічних потреб у минулому, однак, на сучасному етапі, шляхом використання альтернативних анальгетических

агентів, можна ефективно заблокувати ноціцептивну імпульсацію, стресові симпатичні реакції та досягти гемодинамічної стійкості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана відповідно до основних напрямків науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: «Розвиток організаційних та клінічних аспектів підвищення безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ державної реєстрації: 0114U002223, терміни виконання 2013 – 2018 рр.); «Розробка способів фармакологічного захисту організму від різних видів тканинної гіпоксії» (№ державної реєстрації: : 0118U001141, терміни виконання 2018 – 2020 рр.); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання 2019 – 2023 рр.)

Автор є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження було підвищення ефективності анестезії та зменшення відсотку ускладнень, пов'язаних з використанням рутинних доз опіоїдів при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу, за рахунок оптимізації методики анестезіологічного забезпечення.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Проаналізувати сучасну проблематику використання опіоїдних анальгетиків під час анестезіологічного забезпечення, визначити можливі ускладнення використання рутинних доз опіоїдів під час анестезіологічного забезпечення та їх вплив на реабілітацію пацієнтів.
2. Визначити вплив анестезіологічного забезпечення з використанням рутинних доз опіоїдів на функціональний стан системної гемодинаміки, динаміку біохімічних показників стресу, кардіоспецифічних ферментів та реабілітацію хворих в післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК
3. Визначити вплив анестезіологічного забезпечення з використанням мультимодальної малоопіоїдної анестезії на функціональний стан системної гемодинаміки, динаміку біохімічних показників стресу, кардіоспецифічних ферментів та реабілітацію хворих в післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК
4. Провести порівняльну характеристику досліджуваних видів анестезіологічного забезпечення під час проведення АКШ в умовах ШК
5. Розробити і впровадити в клінічну практику найбільш оптимальну та обґрунтовану методику анестезіологічного забезпечення під час виконання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Об'єкт дослідження - мультимодальна малоопіоїдна анестезія при проведенні АКШ в умовах ШК.

Предмет дослідження – гемодинамічні та аналгетичні ефекти мультимодального малоопіоїдного анестезіологічного забезпечення при проведення АКШ в умовах ШК, та їх вплив на кінцеві клінічні результати.

Методи дослідження:

– для оцінки загально соматичного та клінічного стану пацієнтів використовувалися: анамнез життя, анамнез хвороби, фізикальні, антропометричні дослідження, клінічний огляд, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження;

– для оцінки функціонального стану серця та системної гемодинамики визначалися: пульсоксиметрія, електрокардіографія (ЕКГ), температура міокарда, ехокардіографія (Ехо-КГ), інвазивний метод вимірювання артеріального тиску;

– для оцінки біохімічних лабораторних показників визначалися: визначення креатинфосфокінази (КФК), міокардіальної фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК), тропоніну І, визначення газового та кислотно-лужного стану крові (КОС), визначення рівня лактату, кортизолу, глюкози, гемоглобіну;

– математико-статистичні дані використовували для узагальнення результатів проведеного дослідження та визначення його достовірності

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні було вивчено, узагальнено та систематизовано проблематику малоопіоїдної анестезії та її вплив на пацієнтів, що оперуються з приводу АКШ в умовах ШК.

Вперше було освітлена науково обґрунтована комплексна система питання блокування больової чутливості, присвячена дослідженню фармакологічного впливу на ноцицепцію.

Вперше було встановлена та обгрунтована імовірність та ефективність використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії, як методики анестезіологічного забезпечення у пацієнтів, що оперуються з приводу АКШ в умовах ШК.

Вперше проведено порівняльний аналіз ефективності використання малоопіоїдної анестезії та загальноприйнятих схем анестезіологічного забезпечення при виконанні АКШ в умовах ШК.

Вперше в Україні проведений аналіз ефективності досліджуваних методик анестезії щодо п/о реабілітації пацієнтів і п/о анальгетичного ефекту у пацієнтів після оперативного втручання АКШ в умовах ШК.

У дисертації було вперше проаналізовано та впроваджено в клінічну практику найбільш оптимальну та обґрунтовану методику використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії у пацієнтів кардіохірургічного профілю, що оперуються з приводу АКШ в умовах ШК.

Вперше в Україні були отримані нові дані щодо якості реабілітації та комфорту пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді, та встановлено, що схема мультимодальної малоопіоїдної анестезії має великий потенціал для поліпшення якості анестезіологічного забезпечення, післяопераційної анальгезії та ефективності лікування болю, зменшенню ускладнень в післяопераційному періоді та скороченню термінів знаходження пацієнтів у лікарні.

Вперше впроваджено в клінічну практику найбільш оптимальну та новітню концептуальну методику використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії у пацієнтів кардіохірургічного профілю, що оперуються з приводу АКШ в умовах ШК.

Практичне значення отриманих результатів

У результаті проведених досліджень було запропоновано алгоритм ведення методики мультимодальної малоопіоїдної анестезії для покращання якості периопераційного анестезіологічного забезпечення, покращення якості та комфорту пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді, прискоренню реабілітації пацієнтів та скороченню перебування пацієнтів у реанімаційному відділенні, відділеннях інтенсивної терапії, тощо.

Розроблена методика і протокол мультимодальної малоопіоїдної анестезії та оформлена у вигляді двох патентів України на корисну модель, одного патенту на винахід: «Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу».

Розроблено і впроваджено в клінічну практику протокол мультимодальної малоопіоїдної анестезії, що є найбільш оптимальним та обґрунтованим анестезіологічним забезпечення пацієнтів, що оперуються з приводу аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Також, було розроблено та впроваджено методику п/о знеболення без використання наркотичних аналгетиків.

Результати дослідження та протокол анестезіологічного забезпечення за новою методикою мультимодальної малоопіоїдної анестезії впроваджено у роботу відділень анестезіології та інтенсивної терапії, у відділення реанімації та інтенсивної терапії закладів охорони здоров’я міста Києва (див. дод. В). Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Проведене дослідження дозволило розробити ефективну методику мультимодальної малоопіоїдної анестезії, запропонувати нові підходи щодо проведення анестезіологічного забезпечення у пацієнтів з ІХС, яким проводили АКШ з ШК, що дозволяє знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнтів з 66% до 17,6% та дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

Особистий внесок здобувача

Дослідження проведено у період з 2017 по 2021 роки. Дисертант є автором основної ідеї роботи. Отримані дані - підсумок самостійної роботи дисертанта. Самостійно проведено вивчення сучасної закордонної та вітчизняної наукової літератури з приводу тематики, розроблено методику та дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження.

Розроблену автором спеціальну програму спостережень, яка ґрунтувалася на результатах особисто проведеного ретроспективного аналізу медичної документації 96 пацієнтів кардіохірургічного профілю, яким було проведено оперативні втручання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Клінічні обстеження пацієнтів, розподіл на групи, лабораторно - інструментальні методи дослідження проводились особисто або за участі дисертанта. Автором особисто систематизовано отримані результати, проаналізовано статистично-математичні дані за допомогою комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз даних та узагальнення результатів клінічних та лабораторно - інструментальних методів дослідження, формулювання основних положень дисертації і формування висновків виконані автором особисто. Особисто написані всі розділи дисертаційної роботи дисертантом, а також, опубліковані наукові праці, підготовлена дисертаційна робота до захисту. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Співавторами наукових праць є науковий керівник – д.мед.н., проф. Лоскутов О.А. та співавтори, з якими проведені дослідження – д.мед.н., проф. Тодуров Б.М., д.мед.н., доц. Дружина О.М., д.мед.н., доц. Дзюба Д.О., Коротчук Н.В., Бугай О.О., Колесников В.Г., Шабанов Д. В., Дімов Б., Лоскутова М.С. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить дизайн дослідження, фактичний матеріал, дисертант особисто проводив дослідження по запропонованій методиці.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації були представлені та обговорені на науково - практичних конференціях та конгресах з міжнародною участю: Десятий Британо – Український симпозіум (БУС – 10, м. Київ. 18 – 21 квітня 2018 р.), «Молодіжна анестезіологічна конференція “Тріщинські читання”» (м. Київ. 24 – 25 травня 2018 р.), Конференція присвячена до 75-річчя з дня народження професора І.П. Шлапака, м. Київ. 26 жовтня 2018 р., Одинадцятий Британо – Український симпозіум (БУС – 11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (м. Київ. 17 – 20 квітня 2019 р.), Euroanaesthesia – 2019, The European Anaesthesiology Congress (Vienna, Austria, 1 – 3 June 2019), 29th Congress of the world society of cardiovascular and thoracic surgeons (September 6-8, 2019, Sofia, Bulgaria), Euroanaesthesia – 2020, The European Anaesthesiology Congress (November 2020), а також, міжнародна конференція The Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine Congress - The ANZCA ASM from Melbourne: 27 April - 4 May 2021 (Australia).

Публікації за темою дисертації

Було опубліковано за темою дисертації 12 наукових праць, із них: 2 статті в науково-метричній базі даних SCOPUS, 3 статей у фахових виданнях, затверджених МОН України, 7 робіт опубліковано в наукових збірниках, матеріалах і тезах національних та міжнародних з’їздів і конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель, 1 патент України на винахід.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках комп’ютерного тексту і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 140 посилань на 13 сторінках, з них кирилицею 16 джерел, 4 додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ АНАЛЬГЕТИКІВ, ЯК КОМПОНЕНТІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

(огляд літератури)

1.1 Сучасна проблематика використання опіоїдних анальгетиків під час анестезіологічного забезпечення, їх позитивні та побічні дії

Останні кілька десятиліть наукове анестезіологічне суспільство приділяє особливу увагу проблемам периопераційного комфорту пацієнта та безпечного знеболення. Вкрай травматичні оперативні втручання у кардіохірургії під час АКШ зі штучним кровообігом, потребують підвищеної уваги до комфорту та безпеки пацієнта, як у інтра-, так і в післяопераційному періоді [15, 16].

Удосконалення методик контролю основних життєво - важливих функцій організму під час операцій досягло досить низьких показників госпітальної летальності (0,4 - 2,4%), але масштаби ускладнень в периопераційному періоді при виконанні АКШ залишаються значними [16], тому удосконалення адекватності анестезіологічного забезпечення удосконалення адекватності анестезіологічного забезпечення в даний час є особливо актуальним завданням.

Разом з тим, значна частина медикаментозних препаратів, які використовуються для наркозу має ряд негативних властивостей.

На даний час у літературних джерелах досить ретельно описаний характер можливих ускладнень використання рутинних доз опіоїів під час анестезіологічного забезпечення. Встановлено, що до 65 % пацієнтів мають наступні побічні ефекти після вживання опіоїдів:

- розвиток післяопераційної нудоти спостерігається у - 33 % випадків, блювоти – у 19%, запаморочення у 29 %, сонливість реєструється у 29% випадків, дисгевзія - 8%, сухість у роті - 5% –при використанні фентанілу [124];

- ретенція сечовипускання (два дослідження повідомляли про затримку сечовипускання у 3,8% та 18,1% пацієнтів, які отримували опіоїди в післяопераційному періоді [125, 126]);
- пролонгація парезу кишківника - зустрічається у 40% - 95% прооперованих [127];
- проблеми розладу сну спостерігаються у 30 – 50 % пацієнтів [128];
- післяопераційна гіпералгезія - підвищена потреба в знеболюванні, розвивається поступово, але часто призводить до формування хронічного больового синдрому [17, 18, 19, 20,]. Як продемонстровано у дослідженні Hood D. (2003) [130], волотерам, які перенесли механічну гіпералгезію, спричинену капсаїцином, потім було введено інфузію реміфентанілу, після чого, у всіх пацієнтів збільшилась площа їх гіпералгезії до 180 ± 47%;
- респіраторна депресія серед усіх ускладнень зустрічаються порівняно менше, але зростання смертності від ускладнень спричинених опіоїдами останнім часом зросло на 91,2 % [124].

Також відомо, що збільшення тривалості хірургічного втручання на 30 хвилин пов’язане із збільшенням частоти післяопераційної нудоти та блювоти на 60% [129].

Більш того, надмірне призначення опіоїдів призвело до «опіоїдної кризи», що в свою чергу викликало ряд необхідних рекомендацій з боку American Pain Society (APS) and the American Society of Anesthesiologists (ASA) [24, 25], направлених на використання альтернативних методів знеболення, які використовують замість опіоїдів - мультимодальну аналгезію з включенням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП).

Але, як показано в роботах дослідників Mauermann E. (2017), Horosz B. (2016) та інших [13, 25, 26, 27]., на даний час немає досі сформованих та уніфікованих рекомендацій, щодо оптимізації та використання, дозування препаратів для виконання мультимодальної анестезії, тощо.

Так дослідження Hillman D. (2010) та інші, на прикладі препарату Реміфентаніл продемонстрували, що у добровольців, збільшення болю і індукції механічної гіперлагезії спостерігалося вже після 30-хвилинної його інфузії в дозі 0,05-0,1 г/кг/хв. [21, 22, 23].

У дослідженнях Levite M., Odunayo A., та їх співавторів (2012), було виявлено негативну імуномодулюючу дію деяких опіоїдів [28, 29] та явиявлено асоціативний зв'язок підвищених показників рецидиву раку при використанні наркотичних анальгетиків [18]. Також, онкологічні хворі можуть мати кращий результат виживання, коли ніякі опіоїдні анальгетики не використовуються під час операції, хоча як показали автори, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити цей ефект [31].

Сучасне дослідження показує, що менша доза опіоїдів сприятливо впливає на післяопераційне відновлення пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні операції з ШК [13]. Але, для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження, що стало однією з задач для визначення актуальності дослідження.

Безперечно, для забезпечення інтраопераційної аналгезії анестезіологами широко та рутино використовуються опіоїдні анальгетики через їх очевидну швидку активність. Але ще понад 20 років тому, Paul Janssens, засновник «Janssens Pharmaceuticals» і винахідник синтетичних опіоїдів заявив, що « … високі дози опіоїдів не потрібні для досягнення анестезії, а медичне використання такого препарату як Реміфентаніл, може викликати залежність, ослаблення імунітету, і інші непередбачувані довгострокові наслідки…» [61].

В даний час фентаніл є базовою частиною анестезіологічного забезпечення більшості операцій, як показує практичний досвід та аналіз літературних даних. Однак, інтраопераційне застосування великих доз опіоїдів може стати причиною добре відомих побічних ефектів: респіраторна депресія, ретенція сечопускання, пролонгація парезу кишківника, а також, може бути пов'язано з післяопераційною гіпералгезією і підвищеною потребою в знеболенні, що нерідко приводить до формування хронічного больового синдрому [17, 18, 19, 20, 62, 63].

Однак, існують і ще більш серйозні наслідки, що є вторинними при блювоті, вони є рідкісними, але можуть виникати в післяопераційний період і приводити до серйозних ускладнень. До них відносяться аспіраційна пневмонія, синдром Бурхаве, (Boerhaave’s syndrome), важка підшкірна емфізема, пневмоторакс, розрив трахеї і т.д. Як підкреслює у своїх роботах Kranke P. і співавт., такі ускладнення є

попереджувальним знаком масштабності проблеми при інтраопераційному використанні рутинних доз опіоїдів [64].

До того ж, як показують багато дослідників, Shneerson J., Isono S. та інші, опіоїди забезпечують початковий анальгетичний ефект, але потім зменшують больовий поріг до нижчого, ніж вихідний, що приводить до розвитку опіоїд – індукованої гіпералгезії, а це, в свою чергу, призводить до необхідності збільшення кількості препарату в ранньому післяопераційному періоді [21, 22, 23], що вкрай перешкоджає швидшому одужанню та комфорту пацієнтів [20, 62].

Ще однією проблемою, що виникає при використанні наркотичних анальгетиків є опіоїд – індуковане пригнічення дихання [20]. 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 [21, 22], геріатрічних хворих, які складають переважну частину кардіохірургічного контингенту хворих, та у тих, хто має обструктивний апное сну, з огляду на можливе загострення та подальшого розвитку дихальної обструкції [65]. Весь аналіз можливих ускладнень відноситься до нашої категорії хворих, ці питання стають дедалі гостріше та мають бути вирішеними.

Також, для кардіохірургічного профілю пацієнтів, слід відзначити, що одним з найпоширеніших та важких побічних ефектів використання наркотичних анальгетиків є дисфункція кишківника [66].

Систематичний огляд клінічних досліджень освітлюючих застосування оральних опіоїдів при лікуванні хронічного болю неонкологічного походження показав, що сухість у роті була зареєстрована у 25% пацієнтів, нудота становила 21% випадків, а запор відзначався у 15% хворих [67].

Детальніше, це екзогенні опіоїди зменшують секрецію шлунково – кишкового тракту (ШКТ) і розслаблюють поздовжні м'язи товстої кишки, тим самим зменшуючи перистальтику, в той час як скорочення кругових м'язів одночасно збільшується, що, в свою чергу, призводить до порушення моторики ШКТ тракту і спазмів [68]. Опіоїд – індуковане гальмування рухливості кишківника викликає його розтягування,

збільшує час спорожнення за рахунок стимуляції вісцеральних механорецепторів та хеморецепторів [68]. А додавання такого дискомфорту пацієнту робить ще більше перепон на шляху до реабілітації.

До того ж, як показує у своїх роботах Robertson J.A. та соавт., розлади сну частіше зустрічаються у пацієнтів, які отримують опіоїди [69], що ускладнює процес швидкого одужання у пацієнтів кардіохірургічного профілю, також, які увійшли до проведеного дослідження.

Порівнюючи результати досліджень різних хірургічних профілей, відомо, що і післяопераційна затримка сечі, загальне ускладнення після загальної анестезії, з'являється рідше після безопіоїдної анестезії. Тремтіння та відчуття холоду при пробудженні також менш поширені після безопіоїдної анестезії [70], хоча ці відмінності можна пояснити альтернативними препаратами.

За даними проведеного ретроспективного дослідження відомо, що побічні реакції при використанні опіоїдів можуть зустрічатися частіше у пацієнтів, які отримують більші дози опіоїдів після операції. А також, введення більших доз опіоїдів після хірургічного втручання було пов'язане зі збільшенням знаходження пацієнтів в стаціонарі [71].

Але, не має достатніх даних по кардіохірургічним пацієнтам, щоб робити однозначні висновки, або цих даних не вистачає. Саме цю проблематику було додано до переліку завдань, щоб максимально скоротити знаходження кардіохірургічних пацієнтів у клініці та покращити комфорт пацієнта у важкий післяопераційний період реабілітації.

На думку Oderda G. (2007) та Bisgaard T. (2001), опіоїд - пов'язані побічні ефекти, такі як післяопераційна тошнота і рвота (PONV), виснаження та інші «легкі» недуги – також, потенційно можуть затримувати виписку пацієнта [71, 72]. Було визначено, що введення більших доз опіоїдів після або під час хірургічного втручання було пов'язане зі збільшенням знаходження пацієнтів в стаціонарі [71].

Мотивація для скорочення використання синтетичних опіоїдів щорічно підвищується. Покращення результатів післяопераційного одужання повинно бути досягнуте за рахунок зменшення використання опіоїдів для кращого загоєння та

запобігання пригніченню імунної системи. Якщо під час втручання не застосовуються опіоїди, буде потрібно менша кількість знеболюючих агентів, оскільки залежність ще не руйнувала μ - рецепторну систему, що було введено у нашу методику малоопіоїдної мультимодальної анестезії.

Таким чином, сучасні наукові дослідження, присвячені використанню опіоїдів в плані анестезіологічного забезпечення свідчать, що опіоїди були ідеальними агентами для вирішення анестезіологічних потреб у минулому, однак, на сучасному етапі, шляхом використання альтернативних анальгетических агентів, можна ефективно заблокувати симпатичні реакції та досягти гемодинамічної стійкості. Тому, за думкою багатьох авторів, рекомендується уникати або мінімізувати інтраопераційне застосування опіоїдів у пацієнтів під час операції [65].

Однак ці дані не мають системності, а подібні методики аналгезії зі зменшенням використання наркотичних анальгетиків застосовуються тільки в окремих клініках. Дані факти демонструють необхідність подальшого вивчення цього питання, що і визначило одне з завдань проведеного дослідження.

1.2 Сучасні уявлення про ноцицепцію та обґрунтування використання компонентів мультимодальної малоопіоїдної анестезії

Сучасна концепція будь – якого анестезіологічного супроводу хворих кардіохірургічного профілю повинна забезпечувати максимальний рівень «аналгетичного комфорту», адекватний гіпнотичний ефект з мінімальними побічними ефектами впливу на системну гемодинаміку і коронарний кровотік, забезпечуючи в той же час і можливість ранньої післяопераційної реабілітації [37].

Відомо, що ноцицепція відноситься до обробки периферичної та центральної нервової системи (ЦНС) інформації про внутрішнє або зовнішнє пошкодження, що породжується активацією ноцицепторів [14, 32]. Цей механізм породження ноцицептивного сприйняття якраз і відноситься до хірургічного травмування тканин, під час будь-якого оперативного втручання, зокрема, як АКШ.

«Запуск» больового ланцюжка обов'язково супроводжується активацією антиноцицептивної системи, це перш за все інформація, яка надходить по товстих

мієлінових волокнах і на рівні задніх рогів спинного мозку посилює утворення енкефалінів, за рахунок яких на сегментарному рівні зменшується утворення субстанції Р і передача больових імпульсів по спиноталамічному тракту [33, 34].

Механізм є первинно нейрохімічним, оскільки опосередкований вивільненням глутамату в наступниих структурах: на рівні стовбура мозку включається спадна (низхідна) аналітична система - гігантоклітинне ядро - ядро шва, центральна сіра навколоводопровідна речовина (ЦСНВ), які за допомогою серотоніну, норадреналіну, енкефалінергічного механізмів надають низхідний вплив на задні роги і, таким чином, на больову інформацію [33, 34].

За рахунок збудження симпатоадреналової системи і включення гемодинамічних механізмів також гальмується передача больових імпульсів і це є важливим фактором посилення створення ендогенних опіатів [33, 34]. Нарешті, за рахунок збудження гіпоталамуса і гіпофіза активується утворення енкефалінів і ендорфінів (ендогенні опіати), а також, посилюється прямий вплив нейронів гіпоталамуса на задні роги мозку. На всіх релейних ділянках мозку (задні роги, ЦСНВ, таламус) є велика кількість опіатних рецепторів, з якими з'єднуються ендогенні опіати [13, 14, 33, 35, 36].

Це пояснює поширене використання опіоїдних анальгетиків, у якості знеболюючих агентів. Саме тому, вважається, що короткочасне включення низьких доз опіоїдів є задовільним складовим мультимодального знеболення оперативних втручань [131].

Також, наркотичні анальгетики підвищують активність антиноцицептивної системи, граючи роль ендогенних опіатних пептидів, що звільняються на терміналях вставних нейронів, які вступають в контакт з нейронами желатинозної субстанції задніх рогів спинного мозку. Крім ендорфінів, в антиноцицептивній системі функціонують серотонін і гліцин, які і є синергистами морфіну [13, 32, 37]. Препарати цієї групи переважно пригнічують біль, пов'язаний з підсумовуванням ноцицептивної імпульсації, що надходить з спинного мозку по неспецифічному шляху до неспецифічних ядер таламуса, порушуючи її поширення до верхньої лобової, тім'яної звилинах кори мозку і до інших його відділів, зокрема до гіпоталамусу,

мигдалеподібного комплексу, в яких формуються вегетативна, гормональна і емоційна реакції на біль.

Опіоїдні анальгетики типу – фентаніл, здатні пригнічувати проведення збудження специфічним ноцицептивним шляхом [14, 32, 37]. Але, при стандартному дозуванні, вони стають причиною багатьох післяопераційних ускладнень. Тому в работах Peake B. (2015), Hillman D. (2016), Vukovic N. (2018) та інших, пропонується максимально знизити дозування опіатів [14, 23, 24, 25].

Відомо, що опіоїдні анальгетики - агоністи опіатних рецепторів взаємодіють переважно з мю-рецепторами центральної нервової системи, спинного мозку і периферичних тканин [46].

Фактом також є і те, що підвищуючи активність антиноцицептивної системи – опіоїди підвищують поріг больової чутливості, що «тягне» за собою надмірне споживання та призначення більших доз наркотичних аналгетиків [46, 47].

Також, Greco M. (2014) вказав, що опіоїди порушують передачу збудження по специфічних і неспецифічних больових шляхах до ядер таламуса, гіпоталамуса і мигдалеподібного комплексу. Знижує емоційну оцінку болю, викликає ейфорію, яка сприяє та призводить формуванню залежності (фізичної, психічної) [46, 47, 133].

Американське товариство лікарів з інтервенційного болю (ASIPP, 2012) продемонструвало вагомі докази того, що приблизно 60% летальних випадків походять від опіоїдів, які були призначені для лікування болю, при цьому приблизно 40% летальних випадків трапляється у 10% зловживаючих наркотиками, що без сумніву, є великою проблемою сучасної аналгезії) [131]. Онкологічне дослідження пов’язує це з фактором недостатнього лікування болю, який, як повідомляється, досягає 30% у всьому світі [133, 134].

Знижуючи збудливість больових центрів, чинить снодійний ефект [36]. Механізм дії опіоїдів через закриття потенціал-залежних Ca2 + каналів в пресинаптичному нейроні призводить до зменшення викиду збуджуючих амінокислот - глутамату та аспартатату, зменшуючи взаємодію з N-метил-D-аспартатними рецепторами, а активація K + каналів в постсинаптичному нейроні

призводить до гіперполяризації мембрани, що зменшує чутливість нейрона до збудження нейромедіатора (рис. 1.1) [136].

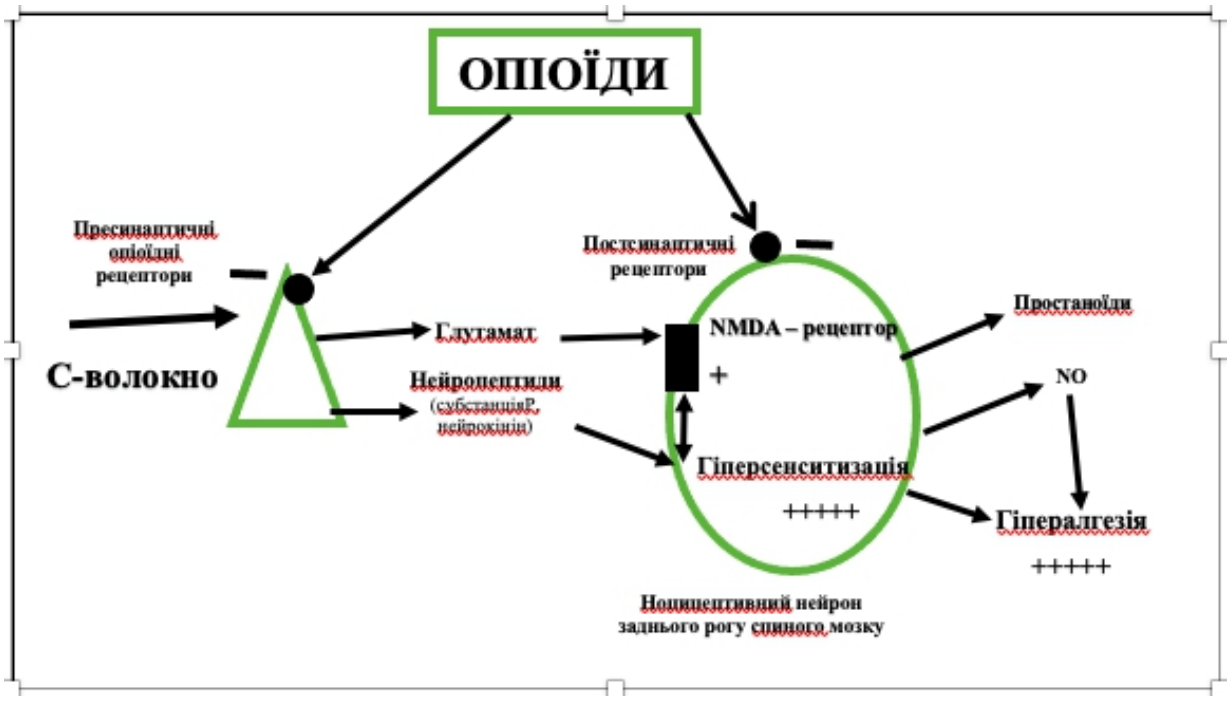


Рисунок 1.1 Патофізіологія болю (за Грицай А.Н., 2013 р.)

За даними наукової літератури, одне з основних місць в блокуванні інтраопераційного болю, останнім часом приділяється лідокаїну [47].

На даний час, лідокаїн залишається єдиним місцевим анестетиком, який застосовується системно для інтраопераційної аналгезії та лікування післяопераційного болю [48, 49].

Блокування больової чутливості, який викликається лідокаїном, реалізується через блокаду потенціал – залежних натрієвих каналів, що перешкоджає генерації імпульсів у терміналях чутливих нервів і проведенню імпульсів по нервових волокнах. Даний препарат характеризується як швидкодіючий потужний анестетик, з мінімальною кадіотоксичністю, що має вазодилятуючі властивості. Він пригнічує проведення не тільки больових імпульсів, але і імпульсів інших модальностей гіпералгезії [38]. Отже, лідокаїн послаблює сенсибілізацію периферичних ноцицепторів та центральну гіперзбудливість через дію блокатора натрієвого каналу [51], що обґрунтовує включення цього препарату до нашої схеми анестезії.

Дослідження Van der Wal S. (2015) демонструють взаємодію і з іншими рецепторами, а саме, що аналгетичні та антигіпералгезичні властивості

внутрішньовенного лідокаїну включають, крім блокади натрієвих каналів, інгібування калієвих і кальцієвих каналів, пригнічення глікенергічної системи, NMDA – рецепторів та Gaq-пов'язаних білкових рецепторів [52].

У работах Cassuto J. (2006) підкреслюється, що лідокаїн володіє сильними протизапальними властивостями, більш потужними, ніж традиційні протизапальні препарати, з меншою кількістю побічних ефектів [53]. А у 2000 році Hollmann M. та його співавтори підтвердили, що протизапальні властивості лідокаїну знижують циркулюючі запальні цитокіни [54]. Роль запальних цитокінів визнається у процесі вторинної гіпералгезії та центральної сенсибілізації [55]. Введення лідокаїну є особливо ефективним методом для зняття механічної аллодинії та гіпералгезії, пов'язаної з хронічним невропатичним болем. Вважається, що цей процес відбувається за допомогою центрального механізму дії [56].

Таким чином, проведений аналіз показав, що введення в схему анестезіологічного забезпечення лідокаїну може сприяти адекватним анальгетичним та протизапальним властивостям, однак, ці повідомлення не численні і вимагають подальшого вивчення.

Ще однин препарат, використанню якого в даний час присвячений цілий ряд досліджень, є кетамін в субнаркотичних дозах, позитивний ефект його дії на думку Koppert W. (2008) і співавт., частково пояснюється зниженням центральної сенсибілізації, викликаної вивільненням глутамату [57]. Дія кетаміну зумовлюється тим, що він є безпосереднім антагоністом NMDA-рецепторів, який блокує центральну сенсибілізацію, інгібуючи активацію збудливих амінокислот, таких як глутамат [57].

Саме тому, у даний час активно розглядається доцільність запровадження в схему мультимодальної малоопіоїдної анестезії субнаркотичні дози кетаміну [47].

Однак, на думку Schmid R. (1999), при його застосуванні важливо усвідомлювати, що високі дози кетаміну можуть викликати добре відомі побічні явища, а використання субнаркотичних доз препарату, не викликатиме побічних дій, таких, як галюцинації [58].

У серії публікацій Mulier J. (2017) і співавт., рекомендується введення в схему анестезії магнезії, як неконкурентного антагоністу NMDA-рецепторів та

фізіологічного антагоністу кальцію, що сприяє механізму антиноцицептивної дії [47, 59, 60]. Окрім того, магнія сульфат має симпатолітичні властивості, які можуть взаємодіяти з іонами кальцію в судинних мембранах та зменшити периферичний судинний опір, що для кардіохірургічних втручань є переважно благосприятливим компонентом [59, 60].

Оскільки, магній працює на тому ж рецепторі NMDA, але в іншому механізмі, ніж кетамін. Згідно зарубіжних авторів Mulier J. (2017), Chan J (2016) та співавторів [47, 60] - поєднання цих двох препаратів є кращим, ніж поодиноке застосування, дослідники підкреслили зменшення показників болю в післяопераційному періоді після баріатричної операції.

Отже, магнезію сульфат, на думку деяких авторів, доцільно включено до нашої мультимодальної методики анестезії, однак ці дані є не системними и вимагають подальших досліджень [47, 59, 60].

Згідно рекомендаціям Американської асоціації болю (2016) було рекомендовано включити препарат нестероїдної протизапальної дії – у склад мультимодальної методики анестезії, отже, для вирішення питання проведеного дослідження, треба було охопити та попередити розповсюдження больового імпульсу, починаючі з блокади синтезу простогландинів, задля чого в схему мультимодальної анестезії, декскетопрофену трометамолу [25, 26].

Механізм дії НПЗП ґрунтується на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази, гальмується перетворення арахідонової кислоти у циклічні ендопероксиди PGG2 та PGH2, з яких утворюються простагландини PGE1, PGE2, PGF2a, PGD2, а також простациклін PGI2 та тромбоксани TxA2 і TxB2 [25, 26].

В свою чергу, пригнічення синтезу простагландинів може впливати на інші медіатори запалення, такі як кініни, що може також опосередковано впливати на основну дію препарату. У роботі Hanna M. (2019) та інших, було виявлено пригнічувальну дію декскетопрофену трометамолу на ізоензими циклооксігенази ЦОГ-1 та ЦОГ-2 [45, 136]. Декскетопрофену трометамол чинить знеболювальну дію, яка розвивається через 30 хв після застосування препарату і триває 4-6 годин [24, 25,

26, 45]. Саме ці дані стали підставою для введення препарату декскетопрофену трометамолу у схему анестезіологічного забезпечення.

Проте, нові дослідження Cigerim L. та Kaplan V. за 2019 р показало, що побічні ефекти препарату спостерігались у 28,17% (n = 20) пацієнтів [137].

Результати іншого дослідження Kale S., Shetty A. (2020) та співавторів, показали, що одноразове введення декскетопрофену трометамолу у дозі 30 мг перед операцією мало значно кращу аналгетичну властивість, на відміну за ібупрофен та плацебо у 36 хворих [138]. Це ж дослідження повідомило, що декскетопрофену трометамолу найкраще підходить для забезпечення превентивного знеболення. Жодних побічних ефектів у пацієтів після введення препарату у дозі 30 мг зафіксовано не було [138].

Таким чином, аналіз сучасної літератури, присвячений вивченню фармакологічного впливу на ноцицепцію, показав суперечливість підходів до вирішення питання блокування больової чутливості, відсутність чітко визначених схем аналгезії і використання в них тих, чи інших препаратів. Подібні дані диктують необхідність подальшого вивчення цього питання, що і стало одним із завдань проведеного дослідження.

1.3 Сучасні уявлення про формування первинної і вторинної гіпералгезії

Ще одна з проблем, яка у даний час стоїть перед дослідженнями в області негативних ефектів анестезії – формування відтермінованої гіперальгезії.

Причиною гіпералгезії пацієнтів [32, 35] служить активація унікальних «сплячих», або «тихих» ноцицепторів, які у межах нормального діапазону інтенсивності подразників не активуються, але після хірургічного розрізу ці ноцицептори "прокидаються" у відповідь на ендогенні хімічні медіатори, пов'язані з травмою тканин [35, 38].

Особливо ці фактори впливають на післяопераційну реабілітацію пацієнтів, погіршуючи та затримуючи скоріше відновлення, комфорт пацієнтів після високотравматичних кардіохірургічних втручань [32, 35].

~~За~~ даними авторів Kandel E., Schwartz J., Jessel T., відомо, що передача больових імпульсів здійснюється за допомогою медіатора болю - субстанції Р (нейропептид), яка, вивільняючись з периферичних терміналей та викликає додаткове збудження, з різким збільшенням притоку в мозок больової інформації, приєднуючись до плазмових факторів та запальних клітин в місці травми. Цей механізм і носить назву периферичної сенситизації та проявляється як первинна гіпералгезія [32, 35, 39, 40]. (рис.1.2).

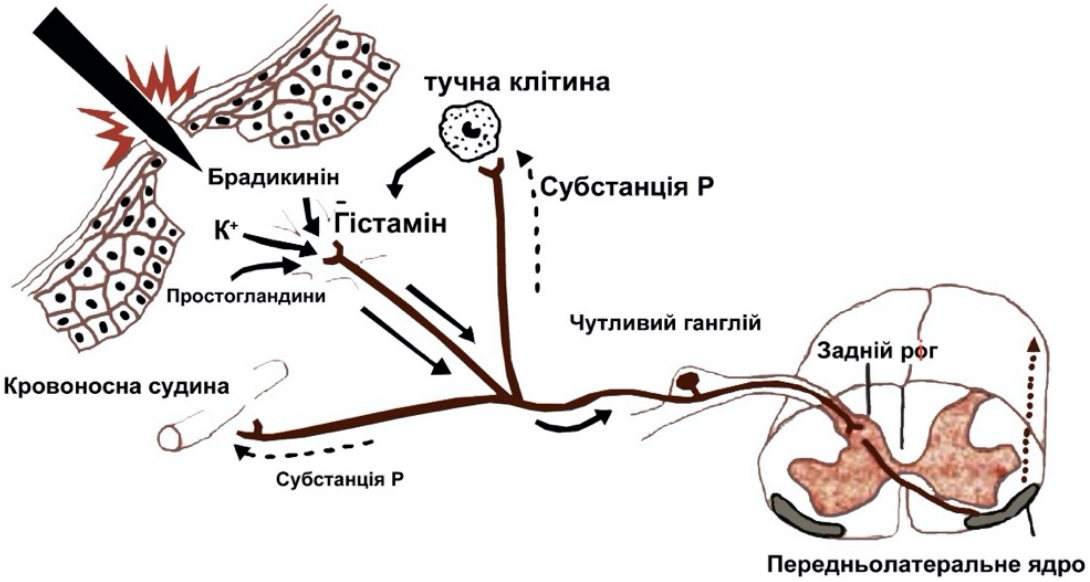


Рис. 1.2 Схема ноцицептивної відповіді на периферичне подразнення (за авторами Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. et al., 2000)

Речовина Р виділяється не тільки в ділянці рецепторів, але і в задніх рогах спинного мозку, а також у місцях перемикання больової інформації (у верхній частині мозкового стовбура, середнього мозку, особливо в області Сільвієвого водопроводу). Так, субстанція Р, глютамат збуджують ноцицептивні нейрони, а гліцин, серотонін, норадреналін, дофамін, енкефаліни, соматостатин, холецистокінін, нейротензін гальмують їх активність. Ноцицептивна інформація, що надійшла в задні роги спинного мозку (переважно желатинозную субстанцію), проходить в головний мозок по висхідним ноцицептивним шляхам (спиноталамічний тракт, спинoретикулярний і спиномезенцефалічний), які знаходяться в антеро - латеральному квадранті спинного мозку [33, 35, 39].

Треба зауважити, що немає унітарного шляху для формування ефективної складової болю [35].

За аналізом літературних даних - різні аспекти ноцицептивного повідомлення передаються різними шляхами і широко розповсюджуються на кору головного мозку від ретикулярної формації, таламуса та мигдалини. Важливі механізми, що сприяють розвитку післяопераційного, постпроцедурного та хронічного болю, набагато складніші, ніж досить прості анатомо-фізіологічні основи миттєвого болю, вони пов’язані зі змінами властивостей не тільки ноцицепторів, але й схем, до яких ці рецептори входять у спинний мозок та на інших рівнях нейраксії [35, 40, 41].

Навколо майданчика травми, хірургічного розрізу або часто на ділянках, досить далеких від пошкодження (особливо, коли беруть участь суглоби, і особливо внутрішня частина), є ділянка підвищеної чутливості, що називається область вторинної гіпералгезії. Найбільш виразно це спостерігається при вісцеральних травмах.[35, 43].

В порівняльній таблиці наведені приклади формування феноменів больового синдрому периферичної та центральної сенситизації, що супроводжуються розвитком первинної та вторинної гіпералгезії [35, 40, 41, 43, 132]. (таблиця 1.1).

Оскільки доведено, що порогові значення для відповіді також зазвичай зменшуються, іноді навіть неприємні подразники можуть викликати біль, явище, яке називається аллодинією, що може часто спостерігатися у пацієнтів на етапах реабілітації, в ранньому післяопераційному періоді, коли пацієнт ще може знаходитися у палатах інтенсивної терапії, реанімації [43, 44].

Первинна гіпералгезія багато в чому пояснюється збільшенням збудливості ноцицепторів, тоді як вторинна гіпералгезія пов'язана з змінами збудливості нейронів в ЦНС, включаючи ділянки спинного мозку та супраспинальних ділянок мозку [14]. Численні медіатори як периферичної, так і центральної нервової системи сприяють процесам сенсибілізації [40, 41, 43, 44].

Таблиця 1.1

Порівняльна таблиця механізмів розвитку сенситизацій

Периферична сенситизація	**Центральна сенситизація**
- Лежить в основі формування гострого болю і розвитку первинної гіпералгезії - Механічне, хімічне, термічне шкідливу дію - Вивільнення PGE2 та інших БАР - Зниження порога збудження - Різке зростання відповіді ноцицепторів на які пошкоджують стимули - Зачіпає тільки область пошкодженої тканини	- Зміна збудження нейронів задніх рогів спинного мозку (ЗРСМ) - Результат тривалого ноцицептивного впливу - Спотворене сприйняття неноциптивних механічних стимулів, нанесених за межами вогнища ушкодження, які сприймаються як ноцицептивні - Пов'язують з розвитком аллодинії, яка характеризується розвитком хворобливих відчуттів на не пошкоджуючі механічні дії у вигляді легкого тиску, дотику
Механізми розвитку периферичної сенситизації	**Механізми розвитку центральної сенситизації**
1. Прямий вплив інтенсивним здавленням із наступним пошкодженням клітини - Пошкодження клітини індукує зниження pH(H+) і веде до вивільнення K+ і синтезу простагландинів і брадикініну, які збільшують чутливість терміналі до брадикинину і іншим біль продукуючим субстанціям	Пошкодження С - волокон → вивільнення глутамату і субстанції Р → зв'язування з NMDA-рецепторами клітин заднього рогу спинного мозку вторинний сполучний каскад: - гіперзбудження нейронів ЗРСМ - ↑ зростання відповіді із зони пошкодження і сусідній області - "вторинна гіпералгезія"

Продовж. табл. 1.1

Механізми розвитку периферичної сенситизації	**Механізми розвитку центральної сенситизації**
2. Вторинна активація. Імпульси, що генеруються в порушених терміналях поширюються не тільки в спинний мозок, але так само і в навколишні терміналі, де вони індукують вивільнення пептидів, що включають субстанцію Р • Субстанція Р викликає вазодилятацію і нейрогенне запалення (набряк) з подальшим накопиченням брадикиніну. • Субстанція Р, так само, викликає вивільнення гістаміну з опасистих клітин і серотоніну (5НТ) з тромбоцитів.	• аллодинія • феномен wind-up - сприймаються мозком ноцицептивні імпульси інтерпретуються, як більш потужні при меншій ноцицептивной стимуляції • sprouting (неноцицептивні стимули з Aβ-волокна проектуються на 2-е нейрони допомогою пошкодженого С-волокна, а сприймаються як ноцицептивні стимули). Даний феномен пов'язаний з спотвореним впливом GABA. (У нормі активація GABA-рецепторів нейрона веде до масивного надходження хлору і його гіперполяризації з порушенням подальшого порушення) формування нейропластичності.

У місці хірургічної травми первинна гіпералгезія індукується шляхом вивільнення численних медіаторів запалення, включаючи продукти активації ферментів циклооксигенази (ЦОГ). Критичний внесок цих ферментів призводить до благотворного впливу нестероїдних протизапальних препаратів, які шляхом інгібування ферменту зменшують периферичну сенсибілізацію та допомагають полегшити стійкий або післяопераційний біль [35, 42].

Тому, на думку Kale S., Shetty A. та співавторів (2020), введення НПЗП може сприяти полегшенню реабілітації хворих у післяопераційному періоді [47, 138].

Саме зв’язування з рецепторами NMDA клітин заднього рогу спинного мозку приводить до вторинного каскаду: гіперзбудження нейронів заднього рогу,

поширення відповіді із зони пошкодження до сусідніх ділянок, феномену «wind-up» - серії імпульсів, що сприймаються та інтерпретуються мозком, як більш потужні при меншій ноцицептивній стимуляції; феномену «sprouting». Даний феномен пов'язаний з викривленним впливом GABA (гамма-аміномасляна кислота). У нормі активація GABA-рецепторів нейрона веде до масивного вступу хлору і його гіперполяризації з порушенням подальшого збудження; формування нейропластичності; а також, аллодинії. Вищевикладене має безпосередню участь у формуванні вторинної гіпералгезії, розвиненню якої треба було перешкодити [33, 34, 38]. Слідовно, включення у схему мультимодального анестезіологічного забезпечення магнезії було вагомим, на думку авторів Mulier J. (2017) та інших [34, 38, 47, 60].

1.4 Використання малоопіоїдної та безопіоїдної анестезії в схемі анестезіологічного забезпечення на сучасному етапі

Мультимодальні та мульти - аналгетичні методики з використанням малих доз опіоїдів (або зовсім безопіоїдів) в комбінації з неопіоїдним анальгетиком стають все більш популярними. Останнім часом подібні ризики, спричинені опіоїдами, викликали підвищену зацікавленість до використання неопіоїдних анальгетичних адьювантів [73, 74]. Але, в даний час, не існує чіткої методики, послідовності та наявного переліку необхідних фармацевтичних призначень при її використанні.

Альтернативне пояснення зменшеної післяопераційної необхідності у знеболенні наркотичними анальгетиками (фентанілу), полягає в тому, що методика безопіоїдної анестезії не викликає післяопераційну нудоту та блювоту (ПОНБ) та після повторного використання не має ознак толерантності [8, 80, 81, 82, 83], на відміну від стандарного рутинного опіоїдного методу знеболення.

У ретроспективному дослідженні Mulier J. (2016) та інших, впровадженому на 5000 пацієнтів при використанні безопіоїдної анестезії було виявлено різке зниження післяопераційних ускладнень протягом перших 24 годин, а також, перебування пацієнтів у лікарні було коротшим [84].

У 2014 році, Ziemann-Gimmel P. і співавтори опублікували результати рандомізованого дослідження, в якому було порівняно 2 групи пацієнтів [85]. Пацієнтам класичної першої групи (n=59) була проведена загальна анестезія інгаляційними анестетиками та опіоїдами. Пацієнтам другої групи "Total I.V." (TIVA) (n=60), була використана опіоїд – free TIVA з пропофолом, кетаміном і дексмедитомедином [85]. Тяжкість ПОНБ оцінювалася за шкалою Лікерта (відсутність, легка, середня та важка). В результаті було виявлено, що у пацієнтів безопіоїдної групи – прояви ПОНБ та її важкість було менше на 46,4%, порівняно з інгаляційною анестезією в поєднанні з опіоїдами, навіть при отриманні потрійної профілактики ПОНБ [85].

Аналіз результатів досліджень Attal N. та інших [86] – показав, що внутрішньовенний лідокаїн, який є одним з основних компонентів малоопіоїдної анестезії, значно зменшує спонтанний біль та механічну гіпералгезію. Це свідчить про те, що лідокаїн впливає на центральні модальності, а не на загальний ефект, що сприяє полегшенню болю. Важливо зазначити, що ці висновки свідчать про те, що критично важливо уникати залежності від візуальної аналогової шкали як єдиного методу оцінки відповіді на лідокаїн [86]. Згідно досліджень Nagy I. та Woolf C. (1996), внутрішньовенне введення лідокаїну в субанестетичних дозах вибірково блокує передачу больового синдрому в спинному мозку [87], тоді як периферично зменшується спонтанний нейронний розряд з волокон дельта та С, що зменшує передачу ноцицептивного болю [88].

При дослідженнях на тваринах було показано, що малі дози внутрішньовенного лідокаїну пригнічують генерацію ектопічного імпульсу у постійно подразненому периферичному нерві, тоді як середні дози пригнічують центральну сенсибілізацію та центральну нейронну гіперзбудливість [88]. Крім того, внутрішньовенний лідокаїн має інгібуючий вплив на вісцеромоторні, серцево-судинні рефлекси та на викликану або спонтанну активність нейронів, порушених колоректальним розтягуванням, що вказує на те, що блокатори натрієвих каналів можуть відігравати важливу роль при лікуванні вісцерального болю [89].

Отже, у дослідженні було встановлено, що внутрішньовенний лідокаїн та субнаркотичні дози кетаміну - як «анестезуючого ад'юванту» під час загальної анестезії мають потенціал для поліпшення післяопераційної анальгезії та ефективності лікування, сприятимуть зменшенню ускладнень в післяопераційний період та індукуватимуть скорочення знаходження пацієнтів у лікарні [76].

Звісно, зазвичай, при внутрішньовенному застосуванні місцевого анестетика виникають питання, щодо його системної токсичності [86]. Згідно дослідження Saadawy I.M. і співавт., було визначено, що концентрація лідокаїну в плазмі після введення болюсу 2 мг/кг лідокаїну, з подальшою безперервною в/в інфузією 2 мг/кг/год, виявилася значно нижчою за токсичний рівень [77, 86, 91], виміряна концентрація лідокаїну у плазмі більше 5 мкг / мл рідко зустрічається [86, 92].

Отже, багато досліджень показали, що інтраопераційне внутрішньовенне введення лідокаїну надає статистично значущий позитивний вплив на післяопераційну аналгезію, це сприяє потенційному зниженню загального споживання опіоїдів, покращує показники Візуальної аналогової шкали (ВАШ), зменшує тривалість парезу кишківника та скорочує перебування пацієнтів у стаціонарі [93, 94].

У подібній методиці науковців Guinot P., Spitz A., Berthoud V. et al з використанням кетаміну, дексаметазону і лідокаїну було виявлено, що в безопіїодній групі пацієнтів було відображене вище інтраопераційне використання антигіпертензивних агентів, хоча у своїй схемі вони використовували кетамін,

Відомо, що було проведено дослідження в ході якого пацієнти під час АКШ отримували внутрішньовенний лідокаїн, але використані дози та методика не дотримувалися схеми (під час ШК) безперервної інфузії лідокаїну, тому результати не показали різниці у післяопераційній потребі в знеболенні пацієнтів; однак, кінцевою точкою цих досліджень була післяопераційна когнітивна дисфункція, а не біль [74]. Отже, дане питання потребує подальшого вивчення, що ї визначило проблематику проведеного дослідження.

Висновки до розділу 1

Підводячи підсумок огляду літератури за проблемою виникнення ускладнень, спричинених використанням опіоїдів можна зробити наступні висновки:

– подальше використання стандартних схем анестезіологічного забезпечення, які містять стандартні дози опіоїдів, можуть приводити до більш вираженої та часто зустрічної толерантності до опіоїдних анальгетиків. Тож, цілком логічно, що подібні факти формують необхідність перегляду наявних методів анестезіологічного забезпечення.

– сучасні дослідження показують, що зменшена доза опіоїдів сприяє полегшенню реабілітації хворих у післяопераційному періоді. Але, для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження, що стало однією з задач для визначення актуальності проведеного дослідження.

– існують подібні мультимодальні методики знеболення, однак, не існує чіткої методики, послідовності та наявного переліку необхідних фармацевтичних призначень при її використанні. Дані факти демонструють необхідність подальшого вивчення цього питання, що і визначило одне з завдань проведеного дослідження.

– аналіз сучасної літератури, присвячений вивченню фармакологічного впливу на ноцицепцію, показав суперечливість підходів до вирішення питання блокування больової чутливості, відсутність чітко визначених схем аналгезії і використання в них тих, чи інших препаратів. Подібні дані диктують необхідність подальшого вивчення цього питання, що і стало одним із завдань проведеного дослідження.

– методики аналгезії зі зменшенням використання наркотичних анальгетиків застосовуються тільки в окремих клініках, однак, ці дані не мають системності та застосовуються тільки в окремих клініках.

– використання мультимодальної малоопіоїдної методики не використовується під час штучного кровообігу

– мультимодальна малоопіоїдна методика сприяє зменшенню проявів гіпералгезії, чим сприяє швидшому реабілітаційному періоду та скорочує перебування пацієнтів у клініці.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

*1.*Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М., Коротчук Н.В., Бугай О.О. Перший досвід використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при операціях аортокоронарного шунтування / Медицина невідкладних станів. – 2018. – №2 (89). – С. 78 – 83. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

*2.*Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення, чи новий модний напрям? / Медицина невідкладних станів. – 2019. – №2 (97). – С. 98 – 104. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

З метою вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 96 пацієнтів з ІХС, яким проводилося АКШ в умовах штучного кровообігу. Дослідження було проведено на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» в період 2017 по 2019 рр.

Всі хворі були обстежені із використанням клінічних, інструментальних та лабораторних методів, включаючи такі обстеження як: ЕКГ, ехокардіографію, коронарографію. Діагноз ІХС був встановлений на основі аналізу данних клінічного анамнезу захворювання, клінічних ознак та за результатами лабораторно - інструментальних методів дослідження.

Було організовано контрольоване когортне проспективне дослідження, яке представлено у дизайні дослідження (рис. 2.1).

На кожному етапі розраховувалися статистичні показники вибірки, зокрема середні значення показників і середні квадратичні відхилення («сигма»). Поповнення масиву спостережень було припинено тоді, коли додавання наступної групи хворих починало мало впливати на величину середніх і середньоквадратичних відхилень («m» і «δ»), тобто статистичні показники вибірки стабілізувалися.

Відбір пацієнтів на групи дослідження було проведено на І етапі дослідження. Всього було залучено 122 пацієнти. Серед них 26 пацієнтів було виключено з подальшої роботи у зв’язку з невідповідністю обраним діагностичним критеріям.

Критеріям включення відповідали всі пацієнти, яким було заплановано оперативне втручання аортокоронарного шунтування в умовах штучним кровообігом (рис. 2.1).

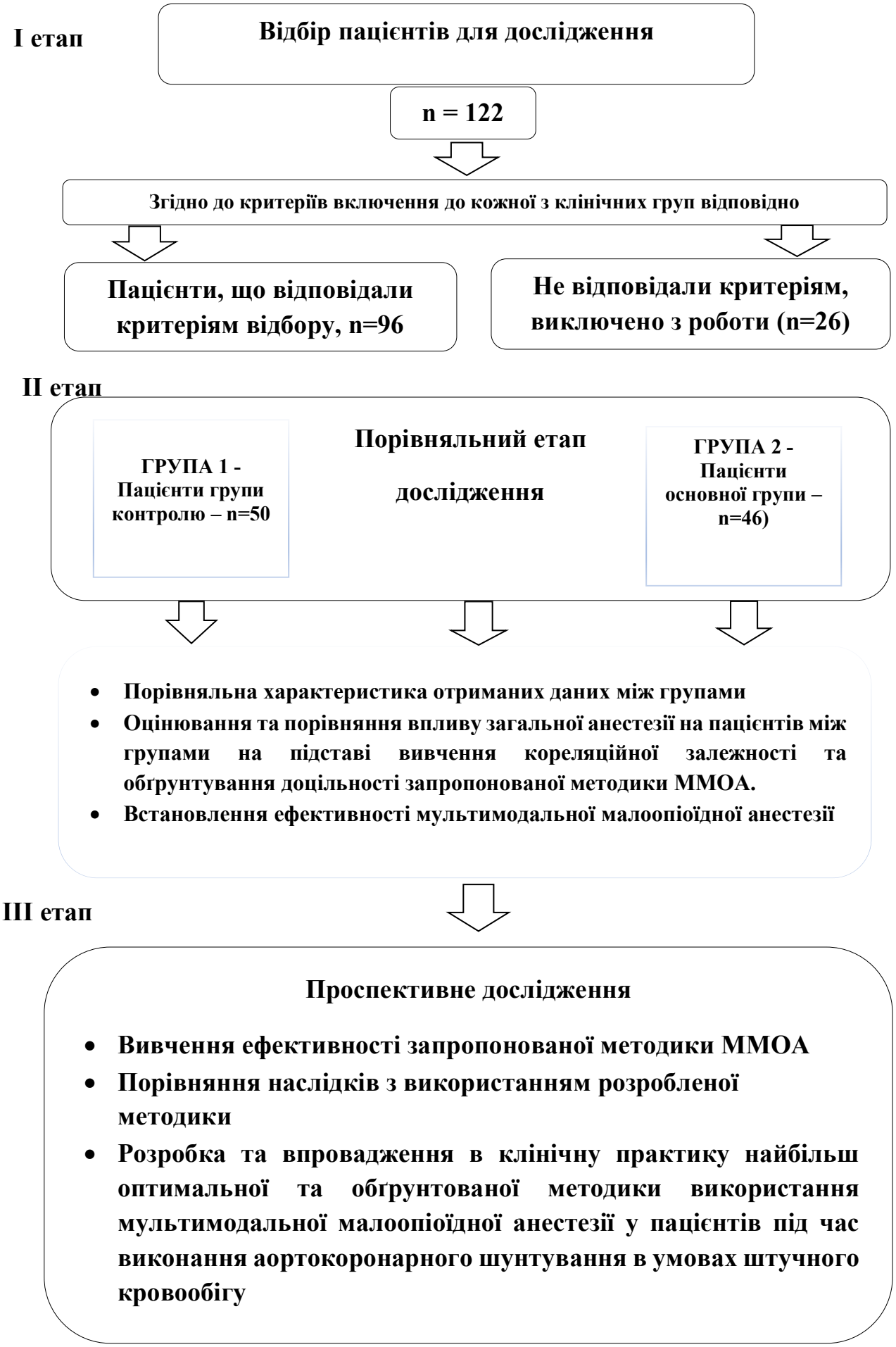


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Критерії виключення представлені далі:

- Кардіогенний шок
- Гострий коронарний синдром
- Пацієнти з низькою фракцією викиду – нижче 40%
- Гостра серцева недостатність
- Аллергічна реакція на будь – який компонент анестезіологічних засобів в анамнезі (лідокаїн, кетамін, тощо)
- Гострий інсульт, інфаркт менш ніж за 6 місяців до планового оперативного втручання
- Захворювання периферичних артерій (хвороба Рейно, тощо)
- Гостра ниркова або печінкова недостатність
- Пацієнти з повную АВ – блокадою

У дослідженні прийняли участь 96 пацієнтів, які давали усну та письмову інформовану згоду на проведення додаткових методів дослідження, проведення анестезіологічного забезпечення та лікування за рекомендованими схемами. Протокол дослідження був схвалений Комітетом з етики ДУ «Інститут серця МОЗ України». Згідно мети та завдань пацієнти, що увійшли до дослідження були розподілені на декілька груп.

На ІІ етапі було проведено порівняння та статистичний аналіз даних вибіркових груп обстежених. На ІІІ етапі було проведено – проспективне когортне дослідження.

Вік пацієнтів коливався від 28 до 78 років (в середньому 61,8±10,4 років). Середня вага пацієнтів становила 85,61±14,2 кг (від 56 до 132 кг). Чоловіків було 80 (83,3 %), жінок – 16 (16,7 %).

Клінічне обстеження та анамнез пацієнтів при поступленні до лікарні свідчило, що кожен пацієнт неодноразово перебував на лікуванні у терапевтичних відділеннях, однак фармакологічне медикаментозне лікування не давало стійкого позитивного результату, що вимагало постійної госпіталізації та сприяло визначенню у хірургічному лікуванні.

Були відібрані пацієнти, соматичний стан яких відповідав 3 - 5 балам за Європейською системою оцінки ризику оперативного втручання для пацієнтів з ІХС (EuroScore) [97]. Також, було виявлено, що супутню соматичну патологію мали 89 пацієнтів (92,5%), яка обтяжувала перебіг основного захворювання. Клінічна характеристика хворих представлена у наступній таблиці (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених хворих (N=96)

Показники		**Групи**	
		І гр. (n=50) контрольна	**ІІ гр. (n=46) ММОА******
Вік (років)		61,2±7,9*	62,5±12,6*
Маса тіла (кг)		86,4±13,6*	84,7±15,1*
ІМТ, кг/м2(M±m) **		29,4±3,05*	29±2,2*
Ріст (см)		171,6±7,4*	171,2±7,7*
Чоловіки		43*	37*
Жінки		7*	9*
Тривалість захворювання, років (M±m)		2,1±0,2*	1,9±0,1*
Інфаркт в анамнезі, абс., %		17 (34 %)*	18 (39 %)*
Фібриляція передсердь, абс., %		4 (8%)*	5 (10,9%)*
Гіпертонічна хвороба, абс., %		50(100%)*	46 (100%)*
Функціональний класс NYHA, %	II	37 (74%)*	35 (76%)*
	III	12 (24%)*	12 (26%)*

Продовж. табл. 2.1

Цукровий діабет, абс., %	7 (14%)*	9 (19,5%)*
Куріння, абс., %	22 (44%)*	20 (43%)*
Ниркова недостатність (вихідні показники кліренсу креатиніну <90 мл/хв.)	11 (22%)*	10 (21,7%)*
Гостре порушення мозкового кровообігу (в анамнезі, не раніше піврічної давності)	8 (16 %)*	6 (13%)*
Тривалість анестезії (хв.)	208,6±42,6*	234,6±47,3*
Тривалість операції (хв.)	192,2±40,9*	211,4±44,9*
Тривалість ШК (хв.) ***	89,9±26,7*	87,1±19,2*

Примітки:

1. * – статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає (p>0,05);
2. ** – ІМТ – індекс маси тіла;
3. *** – ШК – штучний кровообіг;
4. **** – ММОА – мультимодальна малоопіоїдни анестезія

Було встановлено, що всі пацієнти обох груп страждали на гіпертонічну хворобу, також, мали у своєму анамнезі цукровий діабет ІІ-го типу: 7 хворих Групи 1 (14%) та 9 хворих Групи 2 (19,5%). Також, було реєстровано в анамнезі інфаркт міокарда у 17 хворих першої групи (34 %) та 18 хворих другої групи (39 %), давністю менш ніж за 6 місяців до планового оперативного втручання, що передбачало урахування критерії включення пацієнтів до дослідження. У 1 Групі – 8 хворих (16 %) та у 2 Групі - 6 хворих (13%) мали в анамнезі діагностоване гостре порушення мозкового кровообігу, але остаточні прояви гострого порушення мозкового кровообігу за рахунок піврічної давності не були діагностовані.

Гемодинамічні показники пацієнтів було зареєстровано при поступленні до лікарні, систолічний артеріальний тиск (АТс) реєструвався в межах від 85 до 140 мм рт ст. (у середньому 115±0,74 мм рт ст.), діастолічний (АТд) – від 55 до 85 мм рт ст. (у середньому 70±0,38 мм рт ст.), частота серцевих скорочень (ЧСС) – від 60 до 98 уд./хв. (у середньому 79±0,85 уд. / хв.), частота дихання становила в середньому 16±3,1 дихальних рухів за хвилину (від 12 до 16 дих. /хв.).

Відповідно до класифікації серцевої недостатності за Стражеско та Василенком СН 1 – мали 27 хворих (28,1%), 52 хворих (54,1%) мали СН 2 та 20 хворих (20,8%) мали СН 2 а.

Поділ пацієнтів по функціональних класах (ФК) відповідно до переносимості фізичних навантажень, згідно до функціональної класифікації Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності (Класифікація NYHA) був такий: 72 пацієнти (74,9%) мали II ф.к. по NYHA, 24 пацієнти (24,9%) мали III.

Зазначені зміни під час електрокардіографічного дослідження (ЕКГ) серед пацієнтів розподілялися за наступними ознаками порушення ритму та провідності представлені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

ЕКГ дані пацієнтів обох груп дослідження (N=96)

ЕКГ – ознаки	**Кількість пацієнтів**	**Питома вага**
Синусовий ритм	96*	100 %*
Депресія/елевація сегмента ST	57*	59,3 %*
Сплощення зубця Т	22*	22,9 %*
Одиночні шлуночкові екстрасистоли	14*	14,6 %*
Неповна блокада ЛНПГ**	8*	8,3 %*
Неповна блокада ПНПГ***	3*	3,1 %*
АВ – блокада І ступеня****	2*	2,1 %*
Рубцеві зміни міокарду	42*	43,7 %*

Примітки:

1. * – статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає (p>0,05);
2. ** – ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса;
3. *** – ПНПГ – права ніжка пучка Гіса;
4. **** – АВ – атріовентрікулярна

Отримані дані ехокардіографічного (Ехо-КГ) дослідження хворих представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Вихідні Ехо-КГ параметри серця пацієнтів обох груп дослідження (N=96)

Параметри	Значення
Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (%)*	54,9 ± 9,3
Кінцево-діастолічний об’єм (КДО) (мл) **	131,5 ± 46,8
Кінцево-діастолічний розмір (КДР) (см) ***	5,3 ± 0,4
Легенева гіпертензія (ЛГ) mmHg****	38,8±10,7
Ліве передсердя (ЛП) (діаметр) (см) *****	4,4 ± 0,3
Праве передсердя (ПП), (об’єм) (мл) ******	66 ± 8,3

1. * – ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
2. ** – КДО – Кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночку;
3. *** – КДР – Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночку;
4. **** – ЛГ – Легенева гіпертензія;
5. ***** – ЛП – Ліве передсердя;
6. ****** – ПП – Праве передсердя.

Аналізуючи вихідні параметри функціонального стану серця у пацієнтів, які приймали участь у дослідженні, було встановлено, що вони не мали виражених порушень з боку контрактильної функції серця, зафіксовані зміни на Ехо-КГ

дослідженні, які представлені у таблиці 2.3 можна було трактувати, як клінічно помірні.

За результатами коронарографії у 9 (9,3%) пацієнтів була уражена одна судина, у 29 (30,2 %)було виявлено двосудинне ураження, а 58 (60,4%) пацієнтів мали діагностоване ураження трьох коронарних артерій.

Стандартна медикаментозна терапія проводилася у всіх хворих дослідницької програми та передбачала приймання ß-адреноблокаторів, нітратів, іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, антагоністів кальцію. Прийом медикаментозних препаратів пацієнти продовжували до ранку перед оперативним втручанням.

Всім пацієнтам було виконано аортокоронарне шунтування – 2,5±1,2 в умовах штучного кровообігу.

Для анестезіологічного забезпечення оперативних втручань обстежених пацієнтів використовувалися дві різні схеми анестезії. Перша група пацієнтів (50 пацієнтів) отримувала «стандартну» методику анестезії, що включала в себе комбінації пропофолу, севофлурану, фентанілу і пипекуронія броміду (див. п. 2.3).

Друга група хворих (46 пацієнтів) отримувала мультимодальну малоопіоїдну анестезію з використанням декскетопрофену трометамолу, внутрішньовенного лідокаїну, пропофолу, кетаміну, магнезії сульфату та мінімальні дози фентанілу (див. п. 2.3).

У нашому дослідженні, під час основного етапу операції, для захисту міокарда використовувалася штучна електрична фібриляція серця (див. пп. 2.3.2).

За час наукового дослідження всі виміри, лікувальні заходи, клінічні спостереження, фармакотерапія - були регламентовані та затверджені у ДУ «Інститут серця МОЗ України» та винятково задачами лікувального процесу, які загальноприйняті в клінічній практиці для лікування кардіохірургічних хворих залежно від стану периопераційного періоду.

2.2 Загальна характеристика застосованих методів дослідження й оцінки функціонального стану серця й системної гемодинаміки.

Для визначення ступеня ефективності захисту міокарда, у даній роботі використовувалися «непрямі» методи оцінки кардіопротекції:

− оцінка функціонального стану серця й системної гемодинаміки (частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний систолічний тиск (АТс), артеріальний діастолічний тиск (АТд), середній артеріальний тиск (АТср), центральний венозний тиск (ЦВТ), ударний індекс (УІ), серцевий індекс (СІ), фракція викиду (ФВ);

− визначення ступеня впливу різних видів кардіопротекції на біохімічний гомеостаз (креатинфосфокінази (КФК), міокардіальної фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК), Тропоніна І, визначення газового й кислотно-лужного стану крові (КЛС), визначення рівня лактату, кортизолу, глюкози);

− інструментальна оцінка ішемічних ушкоджень міокарда (ЕКГ);

– ехокардіографічне дослідження серця (Ехо-КГ).

2.2.1 Електрокардіографія

Стандартне ЕКГ – монітрування здійснювалося інтраопераційно за допомогою моніторів пацієнта «IntelliVue MP50» («Phillips» (Нідерланди)). Оцінювали правильність серцевого ритму, характер ритму, його походження (джерело збудження), спонтанне відновлення ритму, оцінювали наявність пошкоджень у постперфузійному і ранньому післяопераційному періодах.

Також, у ранньому післяопераційному періоді всі пацієнти перебували під постійним моніторингом електрокардіоскопічного монітору пацієнта «IntelliVue MP50» («Phillips» (Нідерланди)) протягом 2-х діб. Периопераційна реєстрація ЕКГ проводилася в 12 стандартних відведеннях. Оцінювання ЕКГ-динаміки надалі проводилося кожні 24 години. Запис ЕКГ здійснювалася за допомогою приладу «Schiller cardiovit AT - 2 plus» («Schiller» (Швейцарія)).

2.2.2 Ехокардіографія

Для ехокардіографічного дослідження використовували апарати «Aplio XG SSA-770A» («Toshiba» (Японія)), з використанням секторальних датчиків із частотою

випромінювання 2,5 – 5,0 МГц. Усі датчики, незалежно від частоти сканування мали сполучені режими одномірної й двомірної Ехо-КГ, а також режими імпульсної безперервної допплер-Ехо-КГ і кольорового допплерівського картирування.

Реєстрацію Ехо-КГ здійснювали стандартною методикою в положенні хворого лежачи, з індивідуальним підбором доступів: парастернальний, апікальний, субкостальний і черезстравохідний.

Неінвазивний метод дослідження ехокардіографії використовувався для оцінки вихідних показників центральної гемодинаміки, дозволяв оцінювати їх динаміку у післяопераційному періоді, а також для оцінки безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування.

Цей метод дозволяє візуалізувати анатомічні особливості та оцінити функцію серця та магістральних судин, визначати розміри порожнин серця, товщину стінок камер, розрахувати показники регіонарної і глобальної скоротливості міокарда, оцінити систолічну й діастолічну функції, а також, оцінити стан клапанів серця й розрахувати ступінь мітральної і трикуспідальної недостатності.

2.2.3 Оцінка показників системної гемодинаміки

Для реєстрації клінічної оцінки стану гемодинаміки, були використані наступні методи інструментального обстеження: моніторинг системних показників кровообігу, Ехо – КГ, клінічні виміри.

Безперервний моніторинг ЧСС, АТс, АТд, АТср і ЦВТ здійнювали на моніторах пацієнта «IntelliVue MP50» («Phillips» (Нідерланди)). Інвазивний АТ та ЦВТ реєстрували прямим методом, за допомогою катетеризації a.radialis і внутрішньої яремної вени, при під’єднанні до артеріальної й венозної ліній тензометричних датчиків.

Реєстрація центральної температури проводилася в дистальному відділі стравоходу за допомогою моніторної системи «Intellsvue MP50» («Philips», Нідерланди). Контроль температури міокарда проводили за допомогою термодатчика «YIS» (США).

2.3 Методика анестезіологічного забезпечення

Всі пацієнти були прооперовані в умовах загальної анестезії.

Після надходження в передопераційний блок пацієнтам налагоджували судинний доступ шляхом периферичної венозної катетеризації, здійснювали контроль сатурації, налогоджували моніторування ЕКГ в 4-х стандартних відведеннях з аналізом сегмента ST. Після чого катетеризували променеву артерію для проведення інвазивного моніторингу АТ. Ресуситацію проводили збалансованими сольовими розчинами в обсязі 10 мл/кг протягом 30 хв., після поповнення дефіциту швидкість введення становила 5 мл/кг/год. під контролем ЦВТ.

Згідно поставлених завдань наукового дослідження, всі пацієнти були розділені на 2 групи відповідно за методикою анестезіологічного забезпечення.

У першій групі (N = 50) індукція складалася з внутрішньовенного введення (в/в) пропофолу в дозі 1,54±0,1 мг/кг, який вводився по 40 мг з проміжком 15 - 20 сек. Після введення гіпнотика, всі хворі в/в отримували фентаніл в дозі 1,3±0,2мкг/кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії, м'язова релаксація досягалася в/в введенням піпекуронія бромиду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводилася інтубація трахеї.

Друга група пацієнтів (N=46) під час індукції, також, отримувала внутрішньовенне введення (в/в) пропофолу в дозі 1,52±0,1 мг/кг, який вводився по 40 мг з проміжком 15 - 20 сек., одночасно, пацієнтам в/в вводили 1 % розчин лідокаїну - 1 мг/кг болюсно, в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг та фентаніл в дозі 1,28 ± 0,3 мкг/кг. Аналогічно, міорелаксація досягалася в/в введенням піпекуронія бромиду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводилася інтубація трахеї. Інтубацію трахеї проводили ендотрахеальними термопластичними трубками «Portex» з манжеткою.

Єтап індукції у досліджуваних групах представлено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Схема індукції в досліджуваних групах (N=96)

Препарат*	**Досліджувані групи**	
	I (n=50)	**II (n=46)**
Декскетопрофену трометамол (мг)	–	50*
Пропофол (мг/кг)	1,54±0,1	1,52±0,1
Лідокаїн (мг/кг)	–	1±0,15*
Фентаніл (мкг/кг)	1,5±0,1	1,2±0,4
Піпекуронію бромід (мг/кг)	0,1	0,1

Примітка. * – різниця статистично достовірна (p>0,1).

Підтримка анестезії у I групі здійснювалася інгаляцією севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК)-1,7±0,25 МАК. Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою: $МАК_{awake}=0,34\times МАК_{табл.}\times 2$. Перед початком ШК внутрішньовенно вводили пропофол 0,82±0,12 мг/кг (табл.2.4). При дозуванні севофлурану орієнтувалися на показники біспектрального індексу (BIS), підтримуючи їх у межах 40%-50%. Підтримання аналгезії під час оперативного втручання проводилося введенням фентанілу в дозі 4,66±1,58 мкг/кг/год.

Етап підтримання анестезії у II групі починався з інгаляції севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) - 1,9±0,6 МАК.

Для пацієнтів II групи одночасно була налагоджена безперервна внутрішньовенна інфузія 1% лідокаїну у цільовій концентрації 1,5 - 2 мг/кг/год. Інфузію лідокаїну продовжували по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії.

Перед початком оперативного втручання пацієнтам II групи (перед розрізом) внутрішньовенно додавали субнаркотичну дозу кетаміну (0,5 мг/кг).

Підтримання аналгезії II групи під час оперативного втручання також проводилося введенням фентанілу. Середня доза фентанілу, яка була використана на весь час анестезіологічного забезпечення склала 1,29±0,32 мкг/кг/год.

Всі пацієнти II групи перед стернотомією отримували в/в магнезії сульфат 20 - 30 мг/кг.

Схему винайденої методики мультимодальної малоопіоїдної анестезії, яка була використана у основній II групі (N=46) можна представити у вигляді послідовної матриці дій:

ІНДУКЦІЯ:

- Пропофол - 1,52±0,05 мг/кг (вводився по 40 мг з інтервалом 10 - 15 сек),
- в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг,
- в/в лідокаїн 1% - 1 мг/кг болюсно,
- в/в фентаніл 1 - 1,5 мкг/кг,
- в/в введення піпекуронію броміду - 0,1 мг/кг

ІНТУБАЦІЯ ТРАХЕЇ:

- в/в субнаркотична доза кетаміну - 0,5 мг/кг

ПІДТРИМАННЯ АНЕСТЕЗІЇ:

- МАК Sevofluranum (згідно віковій нормі)
- Фентаніл
- Магнезії сульфат 20 - 30 мг/кг (перед стернотомією)

РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД:

- в/в лідокаїн 1,5 – 2 мг/кг/год – протягом ще 2 годин
- в/в парацетамол – 1 г – 4 г/ добу
- в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг кожні 8 годин

Етап підтримки анестезії у досліджуваних групах представлено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Схема етапу підтримки анестезії у досліджуваних групах (N=96)

Препарат (на весь час о/в) *	**Досліджувані групи**	
	I (n=50)	**II (n=46)**
Севофлуран (МАК)	1,7±0,16	1,69±0,56
Пропофол (мг/кг/год)	2,10±1,01	0,95±0,37*
Лідокаїн (мг/кг/год)	–	1,56±0,27*
Фентаніл (мкг/кг/год)	4,66±1,58	1,29±0,32*
Кетамін (мг/кг)	–	0,5*
Піпекуронію бромід (мг/кг)	0,1	0,1

Примітка. * – різниця статистично достовірна (p>0,05).

Всім пацієнтам проводилася штучна вентиляція легень повітряно – кисневою сумішшю (FiO2 = 50-75%) наркозно-дихальними апаратами «Dräger» (Німеччина) у режимі нормовентиляції (потік 2 л/хв.) та нормокапнії (PетCO2 — 36-43 мм рт. ст.). Режим нормокапнії здійснювався контролем газового складу крові за допомогою аналізатора «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія). Дихальний об’єм становив 8 - 10 мл/кг, частота дихальних рухів − 8-10 подихів за 1 хв. Моніторинг та контроль параментрів вентиляції здійснювали шляхом визначення газового складу артеріальної крові на газовому аналізаторі.

Перед початком канюляції магістральних судин пацієнтам обох груп вводили гепарин з розрахунку 300 ОД/кг ваги хворого, після досягнення активованого часу згортання крові більше 460 секунд виконували канюляцію судин.

Постійний моніторинг адекватності анестезіологічного забезпечення контролювався за допомогою клінічних ознак (рух очних яблук, рефлекси, колір,

вологість шкіри, слизових) і т.п.; контролю гемодинаміки, показників BIS – моніторингу, контролю параметрів газообміну.

2.3.1 Методика проведення штучного кровообігу

Забезпечення штучного кровообігу під час оперативних втручань аортокоронарного шунтування проводилося за допомогою апаратів штучного кровообігу «System 1» (Terumo, USA), з використанням одноразових мембранних оксигенаторів «Affinity» (Medtronic, USA) в умовах помірної гіпотермії (T=+32°C).

Підключення апарата ШК і перфузія до штучної фібриляції серця проводилася з використанням ламінарного режиму з подальшим переходом в пульсуючий режим ШК (перфузійний індекс 2,4-2,5 л/хв./м^2, об'ємні швидкість перфузії в середньому становила 4,5±0,02 л/хв.).

В ході ШК використовувалася нормоволемічна гемодилюція при середньому рівні гематокриту 29,5±3,4%, гемоглобіну 90,1±2,4 г/л і середньому рівні лактату 1,8±0,43 ммоль/л. Згортання крові контролювали за часом активованого згортання, підтримуючи його в межах 500 - 600 сек.

Об’єм заповнення фізіологічного контуру становив 1100-1900 мл. Вихідне наповнення складалося з кристалоїдних розчинів (розчин Рингера), колоїдів (4% розчин сукциніліированного желатину («Гелофузин»), гепарину 5000-12500 ОД, буферних основ (4% розчин натрію гідрокарбонату), осмотичних діуретиків (манніт 0,5 г/кг), антифібринолітичних препаратів (транексамова кислота («Транексам» 15 мг/кг).

Під час проведення ШК оцінювали адекватність перфузії моніторуючи показники тиску, температури, а також, кожні 20 хвилин аналізували стан кислотно-лужного газового та електролітного складу крові, темпу діурезу, стравохідно-ректального температурного градієнту. Контроль рівню Ca^{2+} крові здійснювали на всіх етапах ШК. Рівень загального Ca^{2+} під час перфузії становив 1,1 моль/л.-1,3 моль/л.

2.3.2 Штучна електрична фібриляція серця

На основному етапі оперативного втручання використовувалася штучна електрична фібриляція серця, з метою захисту міокарду та вимкнення серцевого скорочення, викликати фібриляцію шлуночків і робити хірургічну корекцію пороку в сприятливих умовах.

Отже, після початку штучного кровообігу і досягнення розрахункової продуктивності апарата ШК, припиняється штучна вентиляція легень, під ліві відділи серця підкладається електрод і вмикається апарат змінного струму («Shtocer» Німеччина), який викликає штучну електричну фібриляцію серця. Фібриляція створюється низьковольтним генератором (частота струму − 50 Гц, напруга струму − 12 вольт, сила струму − 25мА). При цьому вінцеві судини перфузуються природним шляхом кров'ю з оксигенатора апарату штучного кровообігу. Далі, проводиться дренаж лівих відділів серця, обжимаються тасьми на порожнистих венах. При досягненні температури в дистальному відділі стравоходу +32ºС і температури міокарда +18ºС, без накладання затискача на аорту, розкривається просвіт коронарної артерії, в яку вставляється коронарний шунт, що відповідає внутрішньому діаметру цієї артерії. Шунт забезпечує кровоток по розкритій коронарній артерії та «ізолює» операційне поле у місці накладення венозно-коронарного анастомозу від крові. Після анастомозування венозного шунта й коронарної артерії проводиться зігрівання перфузата до досягнення температури в дистальному відділі стравоходу +32ºС і температури міокарда +22ºС, дані температурні параметри підтримуються протягом 3 хв.- 4 хв., а потім, перед накладанням наступного анастомозу, знову охолоджується перфузат до досягнення температури в дистальному відділі стравоходу +32ºС і температури міокарда +18ºС. Після анастомозування венозного шунта й коронарної артерії знову проводили зігрівання перфузата до досягнення температури в дистальному відділі стравоходу +32ºС і температури міокарда +22ºС. По закінченню анастомозування всіх запланованих шунтів з коронарними артеріями, проводиться зігрівання перфузата до досягнення температури в дистальному відділі стравоходу +33ºС і температури міокарда +28ºС.

Після деаерації шунтів і поновлення кровотоку по них, відключали штучну електричну фібриляцію й проводили дефібриляцію серця.

Подальше зігрівання пацієнта, корекція системної гемодинаміки і відключення апарату ШК проводиться за загальноприйнятою методикою.

2.4 Методи оцінки глибини анестезії

Моніторинг глибини анестезії здійснювали за допомогою біспектрального індексу (BIS) («Aspect Medical System Inc», США). Використання BIS – моніторингу з підтримкою його на рівні 40-60% дозволяє зменшити дозу анестетиків, що в подальшому буде сприяти зменшенню проявів когнітивних дисфункцій в післяопераційному періоді, які напряму залежать від доз анестетиків [98].

При цьому електроенцефалограму регістрували в лобових відведеннях за схемою, рекомендованою виробником, з подальшим розрахунком BIS (version 3.1) [99]. Діаграма розмаху середніх значень BISу у досліджуваних групах на різних етапах анестезії при використанні мультимодальної малоопіоїдної анестезії відповідала нормам етапу анестезії (див.табл.3.1, табл. 3.2).

2.4.1 Шкали болю та комфорту

Систематична оцінка болю з використанням надійних та дійсних шкал болю є основою оптимального управління болем [19, 100]. Тому, у дослідженні було використано аналіз шкали Numeric rating scale (NRS) [100, 101, 102, 103] та COMFORT – Behavior Scale (CBS) [108, 109].

Шкала numeric rating scale

Числова рейтингова шкала (NRS), яка складається з цифр від 0 і 10, де «0» вказує на "відсутність болю", а «10» - на "максимальний біль". Пацієнту пропонують визначити одне число між 0 і 10, що найкраще може відобразити його інтенсивність його болю [104, 105].

У роботі було відібрано використання числової рейтингової шкали, як найбільш простої та зрозумілої для пацієнтів [106, 107].

Рис. 2.2 Числова рейтингова шкала - NRS

Шкала поведінки COMFORT (COMFORT-B)

Шкала COMFORT-B отримана з оригінальної шкали COMFORT, розробленої Ambuel et al. ще у 1992 [109]. Таким чином, шкала складається зі шести елементів поведінки:

- настороженість,
- спокій,
- реакцію дихання (у вентильованих пацієнтів) або плач (у невентильованих пацієнтів),
- м’язовий тонус,
- фізичний рух,
- напруга обличчя.

Кожен елемент оцінюється за шкалою Лайкерта від 1 до 5. Загальний бал при цьому коливається від 6 до 30. Бал, який відповідає ≥17 вказує на необхідність втручання для зменшення болю, тобто використання аналгезуючих препаратів, найчастіше з яких використовують опіоїдні аналгетики, які мають багато віще перелічених вад та побічних ефектів [108, 110, 111].

Комфорт Оцінка

Шкала поведінки

Дата/час 1 | Дата/час 2 | Дата/час 3 | Дата/час 4

Наклейка з іменем пацієнта

Помістіть позначку

		1	2	3	4	
Занепокоєність	1.	☐	☐	☐	☐	глибокий сон (закриті очі, немає відповіді на зміни в навколишньому середовищі);
	2.	☐	☐	☐	☐	легкий сон (очі здебільшого заплющені, випадкові відповіді); трохи тривожно (невелике занепокоєння);
	3.	☐	☐	☐	☐	сонний (заплющує очі часто, менш реагує на навколишнє середовище);
	4.	☐	☐	☐	☐	в свідомості та тривожний (реагує на навколишнє середовище);
	5.	☐	☐	☐	☐	в свідомості та гіпертривожний (перебільшена реакція на навколишні стимули).
Спокій	1.	☐	☐	☐	☐	спокійний (врівноважений і спокійний);
	2.	☐	☐	☐	☐	трохи тривожно (невелике занепокоєння);
	3.	☐	☐	☐	☐	тривожно (схвильований, але залишається в контролі);
	4.	☐	☐	☐	☐	дуже тривожно (дуже схвильований, ще в змозі контролювати);
	5.	☐	☐	☐	☐	паніка (сильне занепокоєння з втратою контролю).
Дихальна система (тільки при механічній вентиляції)	1.	☐	☐	☐	☐	відсутність спонтанного дихання.
	2.	☐	☐	☐	☐	спонтанне і вентиляційне дихання
	3.	☐	☐	☐	☐	занепокоєння або стійкість до вентиляції
	4.	☐	☐	☐	☐	активно чинить опір вентиляції або регулярно кашляє
	5.	☐	☐	☐	☐	протистоїть механічній вентиляції
Фізичні рухи	1.	☐	☐	☐	☐	рухи відсутні:
	2.	☐	☐	☐	☐	час від часу, (три або менше) незначних рухи;
	3.	☐	☐	☐	☐	часті, (більше трьох) невеликих рухів;
	4.	☐	☐	☐	☐	енергійні рухи, обмежуються в кінцівках;
	5.	☐	☐	☐	☐	енергійні рухи, включаючи тулуб і голову.
М'язовий тонус	1.	☐	☐	☐	☐	м'язи повністю розслаблені; немає м'язового тонусу;
	2.	☐	☐	☐	☐	знижений м'язовий тонус; менше опору, ніж зазвичай;
	3.	☐	☐	☐	☐	нормальний м'язовий тонус;
	4.	☐	☐	☐	☐	збільшення м'язового тонусу і згинання пальців;
	5.	☐	☐	☐	☐	екстремальна м'язова ригідність і згинання пальців.
Напруга м'язів обличчя	1.	☐	☐	☐	☐	м'язи обличчя повністю розслаблені;
	2.	☐	☐	☐	☐	звичайний тонус обличчя;
	3.	☐	☐	☐	☐	напруга проявляється в деяких м'язах обличчя (не стійкий);
	4.	☐	☐	☐	☐	напруга проявляється у всіх м'язах обличчя (стійкий);
	5.	☐	☐	☐	☐	м'язи обличчя деформовані і викривлені.
Загальна оцінка		☐	☐	☐	☐	

Рис. 2.3 Шкала поведінки COMFORT-Behavior

Треба підкреслити, що на даний час, саме відсутність міжнародної стандартизації в оцінюванні післяопераційного комфорту пацієнта та знеболення і є свідченням існування різноманітних варіацій оцінювальних шкал. Крім того, існуючі

шкали вимагають корекції змінних в залежності від популяції, яку використовують в кожній конкретній одиниці (яка група хворих, післяопераційна, використання чи ні штучної вентиляції легень і т. п) [112, 113].

2.4.2 Оцінка біохімічних показників і показників киснево-транспортної функції крові

Для найбільш інформативного визначення та оцінки ефективності захисту міокарда під час оперативного втручання, а також, впливу анестезії на міокард використовували - динаміку зростання показників високочутливих кардіоспецифічних ферментів, а саме, Тропоніну І та МВ - КФК.

Характерним та важким для оцінювання високочутливих кардіоспецифічних ферментів є те, що підвищення активності ферментів в ранньому післяопераційному періоді виявляється практично у всіх хворих [104, 114] та, головним чином, пояснюється впливом прямою хірургічною травмою міокарда, штучним кровообігом, гіпотермією, штучною фібриляцією шлуночків.

Вищеперераховані фактори впливають та пошкоджують клітини міокарду, що призводить до певного підвищення високочутливих кардіоспецифічних ферментів, які характерні і для не ускладненого періоду. У нормі рівень Тропоніну І може коливатися від 0,1 – 2,5 нг/мл, оскільки показник може підвищуватися і при нестабільний ішемії, діагностичний рівень некрозу кардіоміоцитів становить від 3 нг/мл [115, 116].

Підвищення рівня міокардіальної фракції креатинфосфокіна́зи (МФ – КФК) або її активності (незалежно від ізоформи) є перспективною терапевтичною стратегією, які свідчать, що неушкоджена система МФ – КФК має важливе значення для оптимального відновлення після будь-якого пошкодження, хірургічної травми, тощо [117, 118]. Нормальний рівень активності цього ферменту для чоловіків становить - 52-200 МО/л, для жінок – 35-165 МО/л [119].

Рівень кардіоспецифічних ферментів підвищується вище у разі неадекватного захисту міокарду та подальшому розвиненню ішемічного пошкодження клітин міокарду.

Вимірювання зазначених ферментів у сироватці крові проводилося кожні 6, 12, 24, 48 і 72 години після операції, за допомогою біохімічного аналізатора-фотометра «Vitalab Flexor F» (Нідерланди) та хемілюмінесцентного аналізатора-фотометра «Immulite 1000» («Bayer Diagnostics (Siemens)», Німеччина).

В ході проведення анестезіологічного забезпечення, за допомогою аналізатора «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія), усім пацієнтам проводилося рутинне визначення кислотно – лужного (КЛС) та газового складу крові, глюкози, рівень гемоглобіну, гематокриту, електролітів (K^+, Ca^{++}, Na^+).

Рівень ендокринно – метаболічної відповіді визначався шляхом вимірювання у крові концентрації лактату та кортизолу в динаміці. При дослідженні вмісту кортизолу в сироватці крові застосовувався хемілюмінесцентний метод (апарат «COBAS E 411»). Оцінка даних показників проводилася напередодні і в кінці оперативного втручання. У нормі максимальна плазматична концентрація рівню кортизолу становить до 700 нмоль/л, згідно специфічності вимірюванного апарату [120].

Задля визначення ступеню адекватного рівня тканинної перфузії і тканинного газообміну в ході анестезіологічного забезпечення вимірювалися середні показники інтраопераційного рівня лактату. Нормою концентрації лактату є- венозна цільна кров або плазма: 0,5-2,2 ммоль/л, артеріальна цільна кров або плазма: <1,8 ммоль/л [121]. Клінічно значимим рівнем лактату венозної крові вважається рівень лактату вище 2,5-3 ммоль/л.

Киснево-транспортна функція крові і стан кислотно-лужного стану вимірювалися за допомогою аналізатора «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія). Перелік основних показників газотранспортної функції крові та похідних, які відображають стан кисневого обміну, представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Перелік біохімічних показників газового складу і показників кислотно-лужного стану крові

Позначення показника	Найменування показника	Одиниця виміру
pO2a	Рівень парціального тиску кисню в артеріальній крові	мм рт ст.
pO2в	Рівень парціального тиску кисню у венозній крові	мм рт ст.
SaO2a	Насичення киснем артеріальної крові	мм рт ст.
SaO2в	Насичення киснем венозної крові	мм рт ст.
pCO2a	Рівень парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові	мм рт ст.
pCO2в	Рівень парціального тиску вуглекислого газу у венозній крові	мм рт ст.
Hb	Вміст гемоглобіну в крові	г/л
Ht	Вміст гематокриту в крові	%

Вищеперераховані показники оцінки системної гемодинаміки й киснево-транспортної функції крові охоплювали найбільш вагомі аспекти функціонування серця й системної гемодинаміки, які рутинно використовуються для встановлення клінічних висновків.

2.5 Інтенсивна терапія раннього післяопераційного періоду

Інтенсивна терапія пацієнтів обох груп проводилася в умовах реанімаційного відділення. Штучна вентиляція легень у ранньому післяопераційному періоді проводилася апаратами MAQUET SERVO-s по напіввідкритому контуру киснево-повітряною сумішшю з наступним переходом на спонтанну вентиляцію.

Контроль та корекція гемодинамічних показників забезпечувалася за допомогою кардіотонічних препаратів, периферичних вазодилататорів, антиаритмічних засобів. Інфузійна терапія була спрямована на нормалізацію об’єму циркулюючої крові, корекцію кислотно – лужного стану крові, водно-електролітного балансу, показників гемоглобіну, гематокриту, системи згортання крові.

При ускладненні у вигляді повної атріовентрикулярної блокади проводили тимчасову зовнішню біполярну електрокардіостимуляцію.

Профілактика післяопераційних інфекційних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді здійснювалася шляхом призначень антибіотикотерапії групи бета-лактамів у терапевтичних дозах, тривалість курсу не менше 7 діб.

Коагуляційний гомеостазу в ранньому післяопераційному періоді підтримувався за допомогою нефракціонованого гепарину (під контролем активованого часу згортання), з наступним переходом на прийом антиагрегантних препаратів (клопідогрель).

Для корекції гемодинамічних ускладнень використовувався допамін у дозі 3-5 мкг/кг/хв

Знеболювання у ранньому післяопераційному періоді у першій групі (N=50) здійснювалося призначенням опіоїдного аналгетику (10 мг 1% морфіну гідрохлориду) кожні 6 годин.

Знеболювання пацієнтів другої групи (N=46, малоопіоїдної) у ранньому післяопераційному періоді забезпечувалося препаратом групи нестероїдних протизапальних засобів - декскетопрофену трометамолом, в/в 50 мг кожні 6-8 годин

на протязі 2 діб, ненаркотичного анальгетика парацетамолу (Інфулган) 1 г – 2-4 рази на добу, та пролонгованою внутрішньовенною інфузією лідокаїну на протязі перших двох годин п/о періоду з швидкістю 1,5 – 2 мг/кг/год.

Інтенсивна терапія раннього післяопераційного періоду була направлена на підтримання адекватних гемодинамічних показників, гідробалансу, кислотно-лужної та електролітної рівноваги, профілактику інфекцій та адекватне знеболення пацієнтів. При виникненні ускладнень у ранньому післяопераційному періоді проводилася спрямована, патогенетично обґрунтована інтенсивна терапія.

Контроль адекватності аналгезії та комфорту післяопераційного стану хворого здійснювався за домогою аналізу шкали Numeric rating scale (NRS) та COMFORT – Behavior Scale (CBS).

2.6 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою комп'ютерної програми «Statistica-6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG - 2010 р.).

Частоту ознак, що досліджувалися, вказували у відсотках, і розраховували середню помилку відсотка (Sp). При нормальному розподілі вибірки дані подавалися як середнє арифметичне (M) ± стандартне відхилення (SD); при відсутності нормального розподілу дані подавалися як медіана (Me) з 25% ($Q_{25\%}$) та 75% ($Q_{75\%}$) квартилем.

Для визначення достовірності статистичних показників (p) застосовувався t-критерій Стьюдента, при відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, та χ^2 – для якісних даних. Статистично значущими відмінності вважали при рівні $p < 0,05$. Для оцінки однорідності вибірок по номінальним ознаками використовувався принцип статистичної незалежності двох номінальних ознак.

Висновки до розділу 2

Підсумовуючи вищезазначене, застосовані у дослідженні методи клінічного обстеження були загальноприйнятими для даної категорії пацієнтів та стандартизованими, що дало змогу одержувати відтворювані дані з високим ступенем надійності.

Обрані методи дозволяли адекватно вирішити завдання дослідження, а групи дослідження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення, чи новий модний напрям? / Медицина невідкладних станів. – 2019. – №2 (97). – С. 98 – 104. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
2. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением / Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2019. – №2. – С. 99 – 106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ГРУПИ З РУТИННИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ФЕНТАНІЛУ

Метою даного розділу було порівняння показників функціонування системної гемодинаміки на всіх етапах анестезіологічного забезпечення у пацієнтів першої групи, яким проводилося анестезіологічне забезпечення з використанням комбінації севофлурану, пропофолу та фентанілу (50 пацієнтів) (див. розд.2).

Також, було оцінено вплив анестезії з використанням рутинних доз опіоїдів на динаміку біохімічних показників стресу та кардіоспецифічних ферментів на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді.

3.1 Особливості системної гемодинаміки при використанні у схемі анестезії рутинних доз фентанілу

Згідно з результатами дослідження у групі пацієнтів з використанням рутинних доз фентанілу (див. розділ 2, п.п. 2.3.1.) та комбінації севофлурану та пропофолу, спостерігали на 32,1±3,3% достовірне зниження АТсер на етапі індукції в анестезію в порівнянні з вихідними значеннями (p=0,001) (табл.3.1., рис. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники гемодинаміки і біспектрального індексу на різних етапах периопераційного періоду при використанні комбінації севофлурану та пропофолу

Етапи	**АТсер, мм рт ст.**	**ЧСС, уд/хв.**	**ІПП**	**BIS, %**
Вихідні значення	96,9±6,0	80,0±5,0	0,7±0,1	94,6±2,1
Індукція	65,5±8,9*	58,8±4,9*	1,3±0,3*	46,1±3,5*
Інтубація	88,5±10,2^	76,2±7,5^	1,3±0,2*	47,2±2,9*
Після інтубації	70,3±5,7*	59,5±5,8*	1,6±0,4*	44,9±3,7*
Розріз	87,7±7,9^	70,3±4,3*^	1,7±0,3*	41,7±2,0*
Стернотомія	87,1±4,6	79,5±4,9	1,6±0,3*	43,9±5,2*
Підтримка до ШК	72,4±10,8*	68,3±7,5*	1,5±0,4*	41,7±2,9*
Під час ШК	63,7±7,1*	-	-	40,1±3,1*
Після ШК	69,9±11,2*	67,7±12,5*	1,5±0,3*	41,2±3,3*
Зведення грудини	76,5±7,7*	79,1±5,3*	1,0±0,2*	45,0±3,7*

Примітки:

1. ^ - p<0,05 в порівнянні з попередніми значеннями;
2. * - p<0,05 в порівнянні з вихідними значеннями;
3. АТсер – середній артеріальний тиск;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень;
5. ІПП – індекс периферичної перфузії;
6. BIS – біспектральний індекс;
7. ШК – штучний кровообіг.

В той же час, на етапі інтубації у досліджені спостерігалось на 25,9±2,7% (p=0,009) достовірне зростання АТсер в порівнянні з попереднім значенням, водночас достовірної різниці стосовно вихідного рівня не визначалось (p=0,641) (табл.3.1, рис. 3.1).

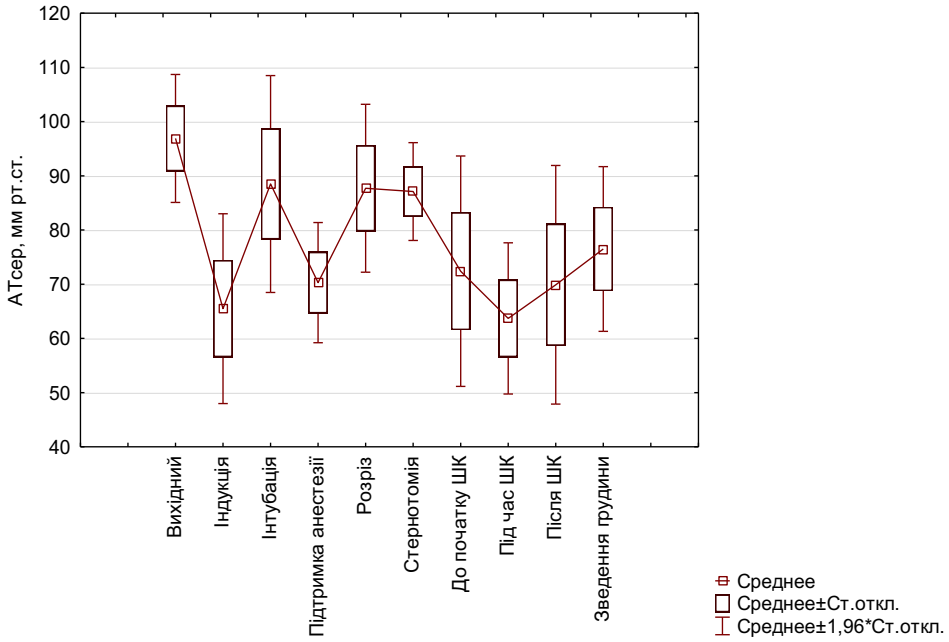


Рис 3.1 Діаграма розмаху середніх значень АТсер на різних етапах анестезії при використанні комбінації севофлурану та пропофолу

Що стосується ЧСС, то під час індукції в анестезію даний показник достовірно знижувався на 26,5±4,2% (p=0,001) в порівнянні з вихідним рівнем (табл.3.1, рис. 3.2).

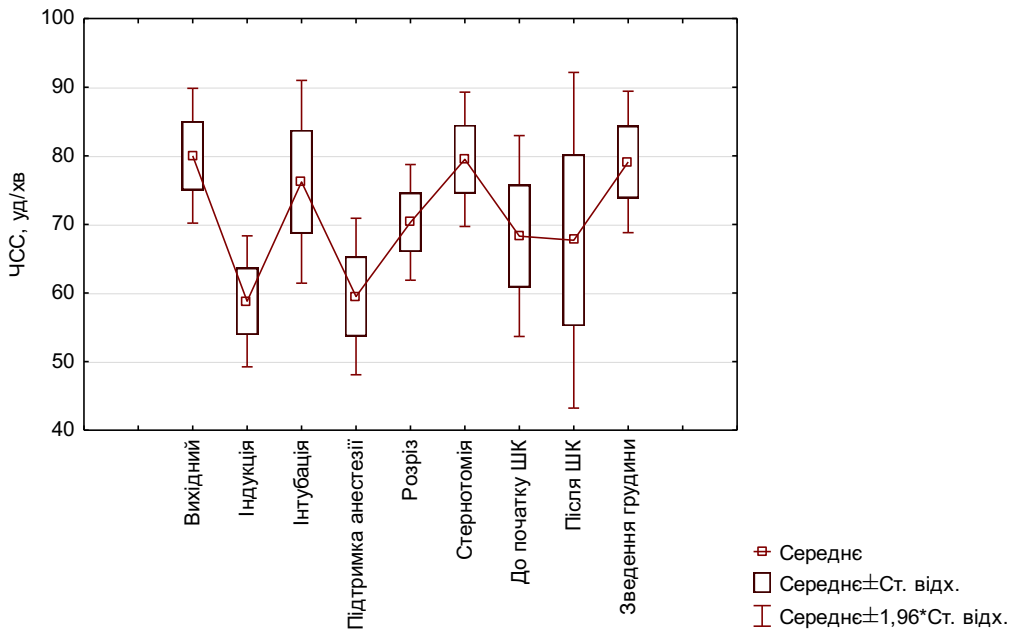


Рис 3.2 Діаграма розмаху середніх значень ЧСС на різних етапах анестезії при використанні комбінації севофлурану та пропофолу

Однак вже під час інтубації виявлялося достовірне зростання ЧСС порівняно з попереднім значенням на 29,6±2,9% (p=0,001).

На фоні достовірного зниження ЧСС та АТсер на етапі індукції, у досліджені було зафіксовано також достовірне зростання на 85,7±3,8% ІПП (p=0,001) в порівнянні з вихідними значеннями (табл.3.1, рис. 3.3), що свідчило про зниження периферичного опору.

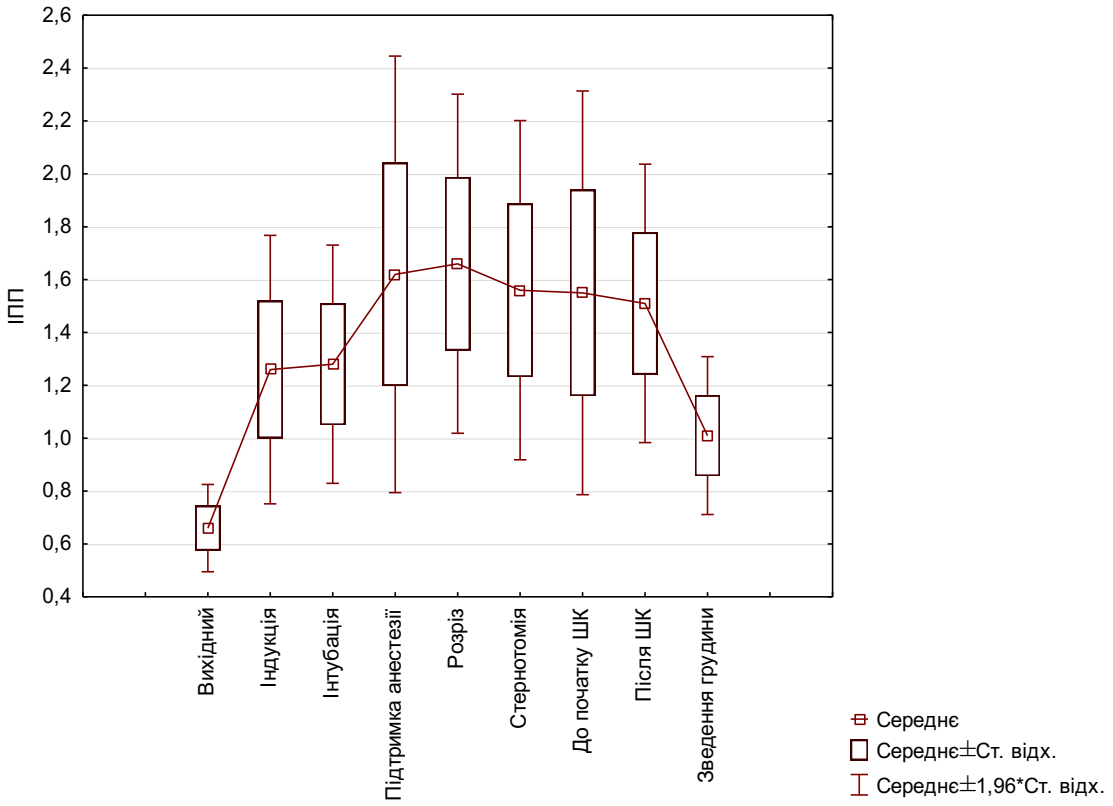


Рис 3.3. Діаграма розмаху середніх значень ІПП на різних етапах анестезії при використанні комбінації севофлурану та пропофолу

В подальшому, не зважаючи на зростання ЧСС та АТсер, ІПП залишався на тому ж рівні та достовірно не відрізнявся від значень на етапі індукції (p=0,873) (табл.3.1, рис. 3.3).

В подальшому при підтримці анестезії відзначалось достовірне зниження ЧСС та АТсер на 25,6±4,1% (p=0,002) та на 27,5±3,2% (p=0,001), відповідно, в порівнянні з вихідними значеннями (табл.3.1, рис. 3.1, рис. 3.2). При цьому на даному етапі спостерігалося достовірне зростання ІПП на 128,6±7,4% (p=0,001) в порівнянні з вихідними значеннями (табл.3.1, рис. 3.3).

Варто зазначити, що під час розрізу та стернотомії відмічалось достовірне зростання АТсер в порівнянні з етапом підтримки анестезії на 24,8±3,1% (p=0,003) та на 24,7±2,8% (p=0,003), відповідно (табл.3.1, рис. 3.1).

Схожа динаміка спостерігалася також і стосовно ЧСС, яка під час розрізу та стернотомії виявлялась на 18,2±1,1% (p=0,007) та на 33,6±3,4% (p=0,002), відповідно, вищою в порівнянні з попереднім рівнем (табл.3.1, рис. 3.2).

В подальшому на етапах підтримки до ШК та під час ШК достовірних змін щодо рівнів ЧСС (p=0,538), АТсер (p=0,481) та ІПП (p=0,602) не спостерігалось.

Більше того, на всіх етапах анестезіологічного забезпечення при використанні комбінації севофлурану та пропофолу значення BIS достовірно між собою не відрізнялися (табл.3.1, рис.3).

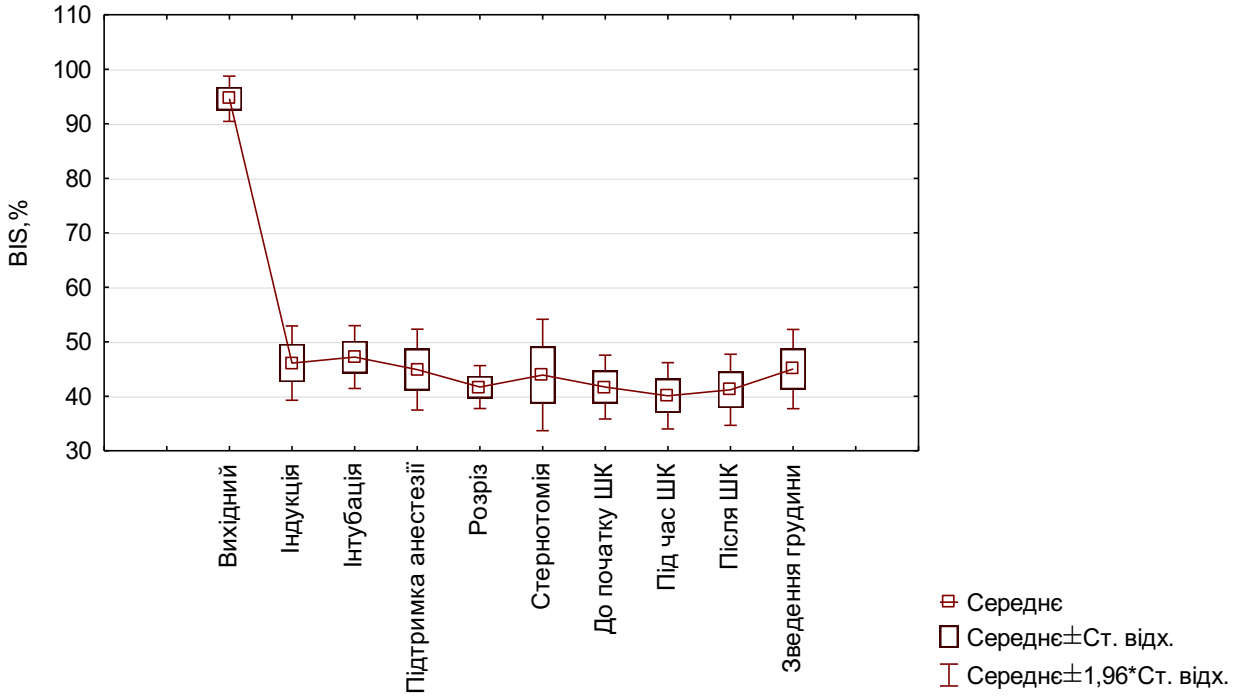


Рис 3.4 Діаграма розмаху середніх значень BIS на різних етапах анестезії при використанні комбінації севофлурану та пропофолу

3.2 Вплив анестезії з використанням рутинних доз опіоїдів на динаміку біохімічних показників стресу

Для оцінки аналгетичної ефективності анестезіологічного забезпечення разом з оцінкою гемодинамічних показників важливим є визначення біохімічних показників стресу, таких як лактат, глюкоза та кортизол. Варто зазначити, що виникнення гіпоксії під час ШК також може призвести до зростання показників стресу. Для підтвердження адекватності перфузії під час ШК визначався рівень гемоглобіну, від якого залежить киснева ємність крові та, відповідно, доставка кисню.

Загалом, під час операції фіксувалось достовірне зниження рівня гемоглобіну під час переведення на ШК на 22,2±0,8% ($p<0,001$), що обумовлене розведенням крові базовим розчином контурів апарату штучного кровообігу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка біохімічних показників при використанні рутинних доз опіоїдів

Показники	До операції	Під час ШК	В кінці операції	p_1	p_2	p_3
Гемоглобін, г/л	127,0±16,4	98,8±16,1	103,2±15,1	**<0,001**	**<0,001**	**0,004**
Лактат*, ммоль/л	1,0±0,4	1,4±0,7	2,1±0,9	**0,0002**	**<0,001**	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	6,5±1,9	7,4±1,7	8,8±2,1	**0,00007**	**<0,001**	**<0,001**

Примітки:

1. p_1 – порівняння результатів до операції та під час ШК;
2. p_2 - порівняння результатів до операції та в кінці операції;
3. p_3 – порівняння результатів під час ШК та в кінці операції
4. *– венозний лактат крові.

В подальшому, наприкінці операції спостерігалося достовірне зростання рівня гемоглобіну в порівнянні з попереднім значенням на 4,5±0,3% (p=0,004), однак він залишався все ще достовірно нижче від вихідних значень (p<0,001) (табл. 3.2, рис 3.5).

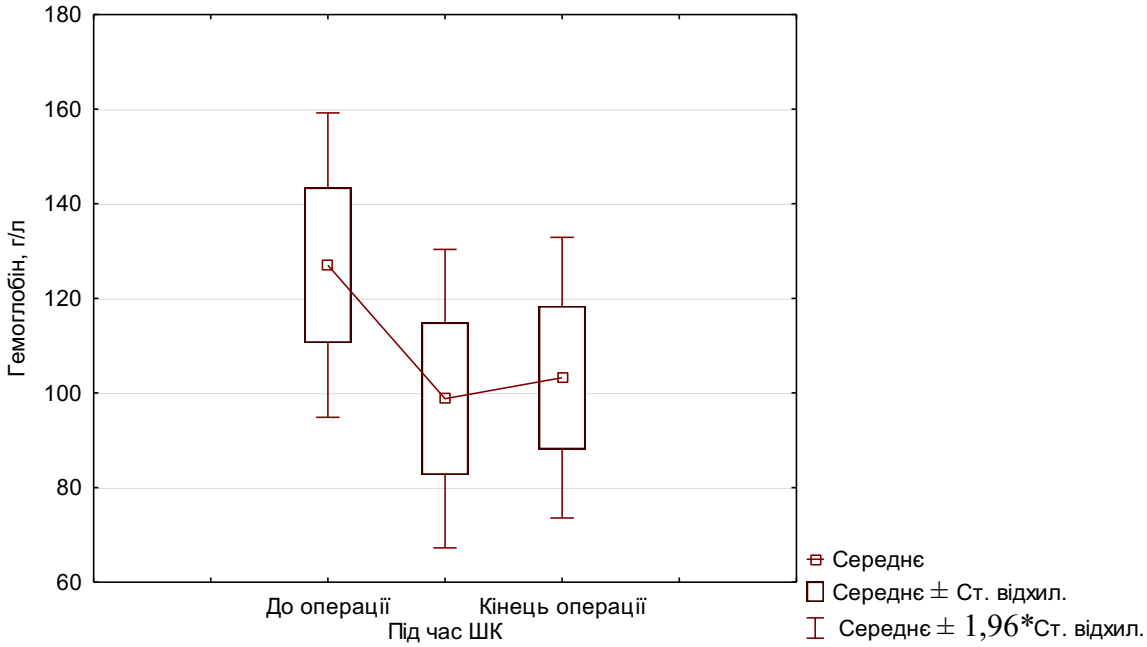


Рис. 3.5 Динаміка рівня гемоглобіну (г/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням рутинних доз опіоїдів, n=50

Що стосується змін рівня лактату, то у досліджені виявлялося достовірне зростання даного параметра порівняно з вихідним рівнем на всіх етапах спостереження (табл. 3.2, рис 3.6).

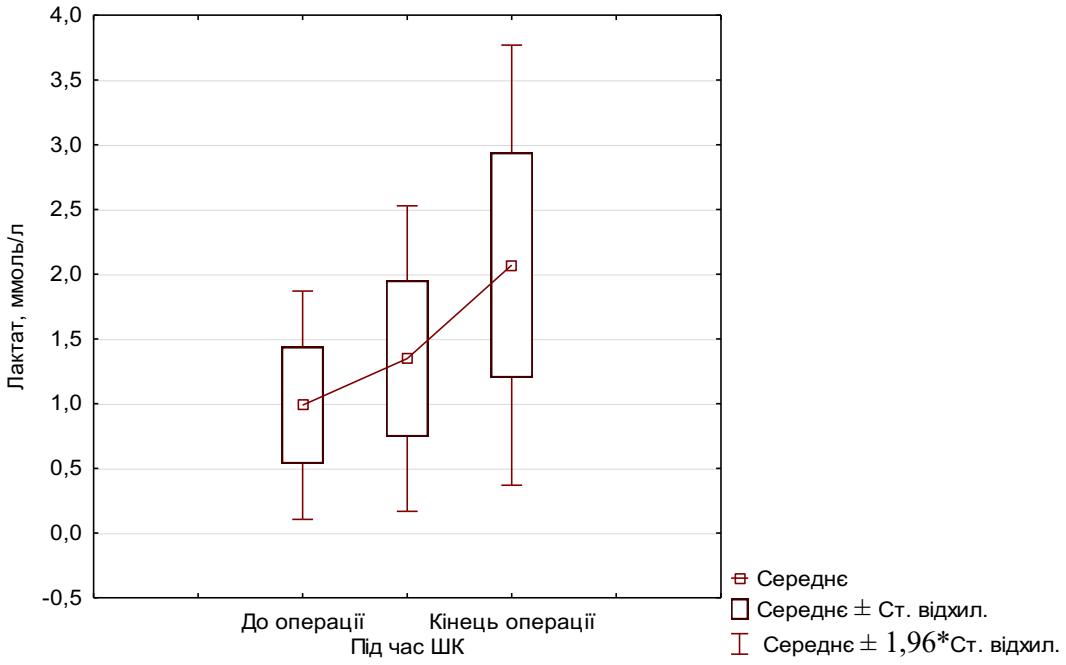


Рис. 3.6 Динаміка рівня венозного лактату (ммоль/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням рутинних доз опіоїдів, n=50

Зокрема, під час штучного кровообігу спостерігалося достовірне зростання лактату на 40,0±3,2% (p=0,0002) в порівнянні з вихідним значенням. Схожа динаміка зберігалася до кінця операції, причому на даному етапі значення лактату виявлялись достовірно на 110,0±6,1% вищими за вихідні рівні (табл. 3.2, рис 3.6). Однак, варто зазначити, що, загалом, значення венозного лактату не перевищували допустимого рівня для такого типу операцій та свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії і тканинного газообміну [139, 140].

Схожий напрямок змін також продемонструвала глюкоза. На етапі штучного кровообігу рівень глюкози виявлявся на 13,8±1,3% (p=0,00007) достовірно вищим в порівнянні з вихідними значеннями (табл. 3.2, рис 3.7).

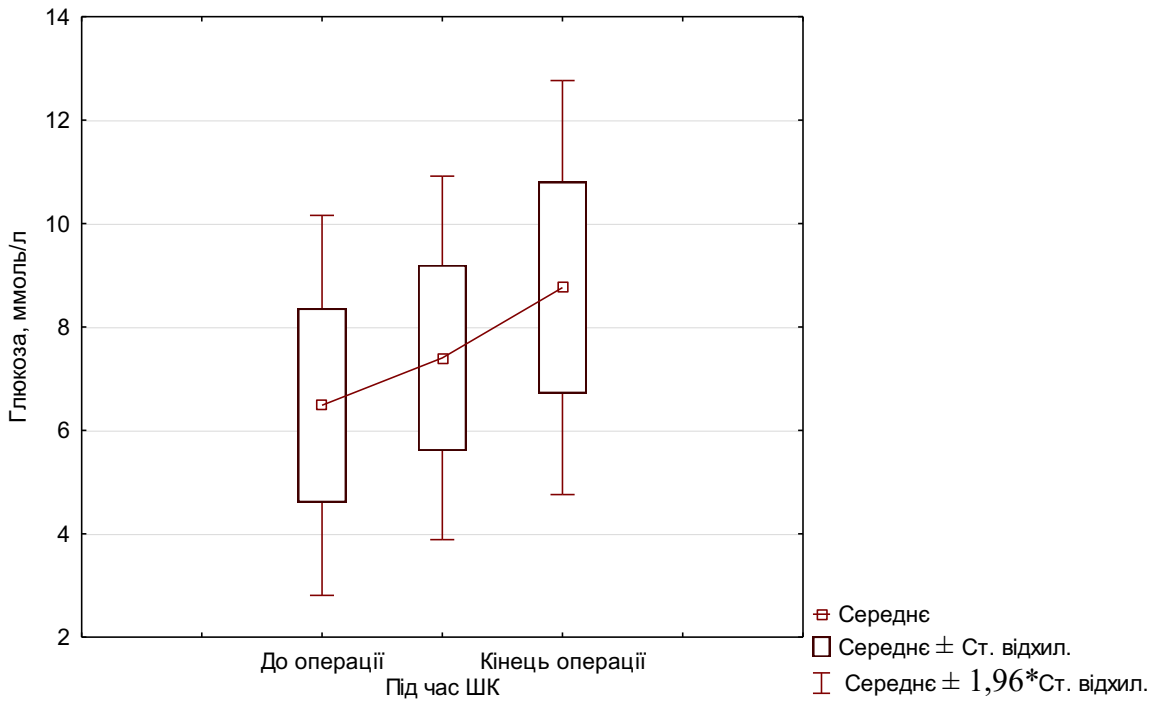


Рис. 3.7 Динаміка рівня глюкози (ммоль/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням рутинних доз опіоїдів, n=50

Надалі, на кінець операції спостерігалося подальше достовірне зростання рівня глюкози на 35,4±2,5% (p<0,001) в порівнянні з вихідним рівнем (табл. 3.2, рис 3.7).

Щодо динаміки кортизолу при застосуванні рутинних доз фентанілу, то до початку операції він виявлявся на рівні 10,72±1,70 нмоль/л, тоді як до кінця операції спостерігалося його достовірне зростання на 91,3±3,8% (p=0,000001), а його середнє значення складало 20,70±3,26 нмоль/л (рис. 3.8).

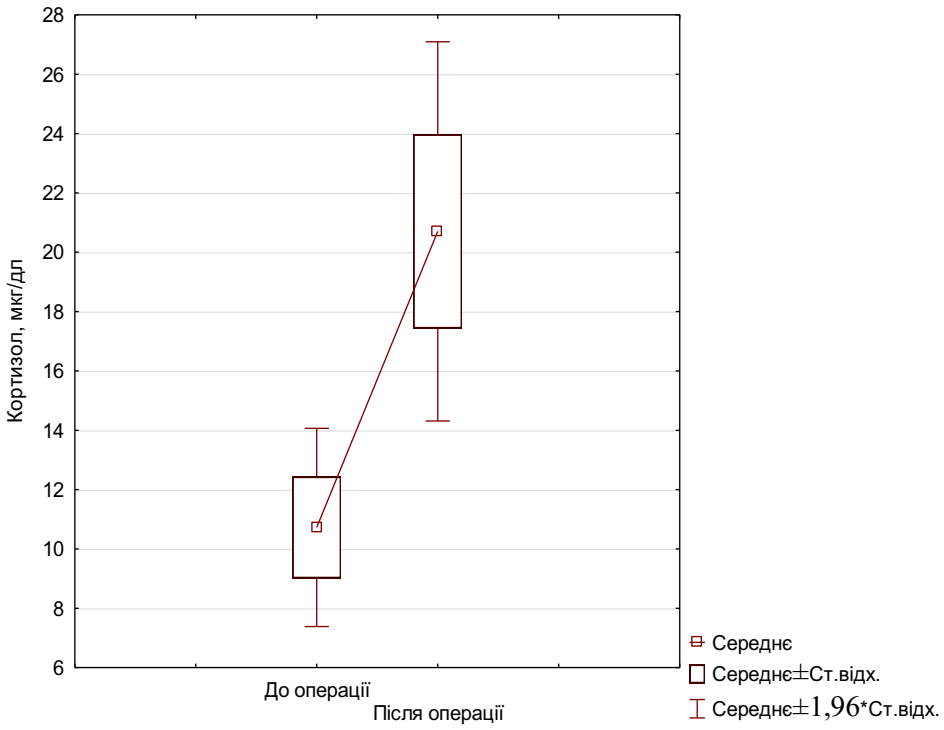


Рис. 3.8 Динаміка рівня кортизолу (мкг/дл) при анестезіологічному забезпеченні з використанням рутинних доз опіоїдів, n=50

Як бачимо, середнє значення кортизолу при рутинних дозах фентанілу (див. розділ 2, п.п. 2.3.1.) виявлялося вище референтних значень (6,02-18,4 мкг/дл), що свідчило про надмірну активацію функції кори надниркових залоз у відповідь на хірургічне втручання на тлі анестезіологічного забезпечення, що проводилося.

3.3 Вплив анестезіологічного забезпечення з використанням рутинних доз фентанілу на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді

Всі пацієнти, які отримували рутинні дози фентанілу, були екстубовані через 352±2,12 хв. (від 298 до 502 хвилини) після закінчення операції. В той же час, медіана тривалості перебування у ВІТ складала 4±0,01 (від 3 до 10) доби.

Що стосується показників гемодинаміки (ЧСС, АТсист, АТдіаст, АТсер, ЦВТ), то достовірної різниці динаміки даних параметрів у ранній післяопераційний період не спостерігалося (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка гемодинамічних та біохімічних показників у ранній п/о період при використанні анестезії з рутинними дозами опіоїдів (n=50)

Показники	1 доба		2 доба	
	Після ектубації	Через 6 годин	Ранок (Через 24 години п/о)	Вечір (Через 36 годин п/о)
ЧСС, уд./хв	74,2±12,3	79,1±14,6	78,5±12,2	74,5±12,1
АТсист, мм рт.ст	123,5±13,3	122,5±12,9	127,1±13,2	122,8±12,1
АТдіаст, мм рт.ст	74,1±10,1	71,3±10,4	71,8±9,1	69,6±9,2
АТсер, мм рт.ст	98,8±10,3	96,9±10,6	99,5±9.2	96,2±8,9
ЦВТ, мм вод.ст	96,2±16,2	97,2±16,7	99,6±25,7	100,0±11,1
Гемоглобін, г/л	109,7±16,2	118,8±12,1*	119,0±14,2*	117,3±14,2*
Лактат**, ммоль/л	1,9±0,6	2,0±0,6	1,6±0,4^	1,6±0,4^
Глюкоза, ммоль/л	8,9±1,5	9,4±2,6	8,2±2,1*^	7,8±2,3*^

Примітки:

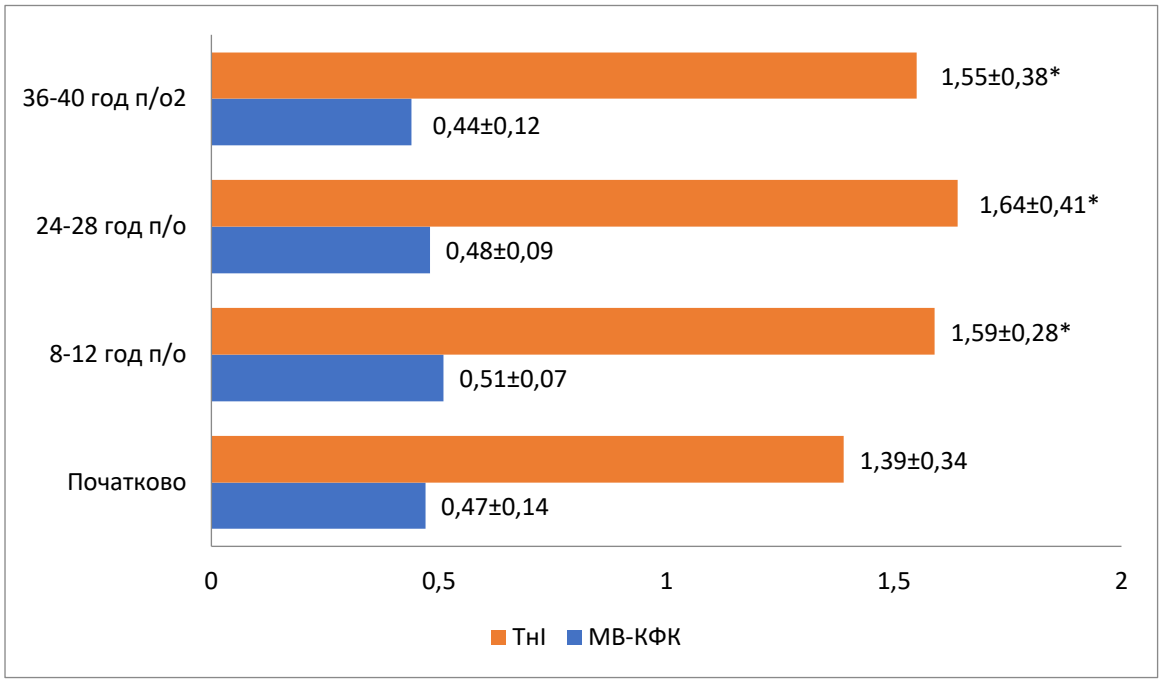
1. *- p<0,05 в порівнянні з вихідними даними після екстубації через 6 годин;
2. **– венозний лактат крові;
3. ^ - p<0,05 в порівнянні з даними після 6 годин п/о та 24 годин п/о;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень;
5. АТсер – середній артеріальний тиск;
6. АТсист – систолічний артеріальний тиск;
7. АТдіаст – діастоличний артеріальний тиск;
8. ЦВТ – центральний венозний тиск.

При аналізі біохімічних показників, спостерігалося достовірне зростання рівня гемоглобіну на 8,3±0,4% (p=0,001) на вечір першої післяопераційної доби через 6 годин після екстубації, в порівнянні зі значенням після екстубації (табл. 3.3). В подальшому, на другу добу через 24 години п/о (ранок, p=0,95; вечір, p=0,55) достовірної різниці між показниками гемоглобіну в порівнянні з результатами на вечір через 36 годин п/о першої доби не спостерігалось (табл. 3.3).

Також в першу післяопераційну добу не виявлялося достовірної різниці між показниками венозного лактату на ранок та на вечір через через 6 годин п/о, p=0,18. Водночас на ранок та вечір (через 24 та 36 годин) другої післяопераційної доби спостерігалося достовірне зниження даного показника в порівнянні з першою добою (після екстубації та через 6 годин п/о) на 20,0±0,6% (p<0,0001) та на 20,0±0,6% (p<0,0001), відповідно (табл. 3.3).

Схожа картина спостерігалася і щодо динаміки глюкози. Зокрема, достовірної різниці її динаміки в першу післяопераційну добу не спостерігалося, p=0,27 (табл. 3.3). В той же час, на другу добу відмічалося достовірне зниження рівня глюкози як на ранок, так і на вечір (через 24 та 36 годин п/о) на 7,9±0,1% (p=0,04) та на 12,4±0,3% (p=0,002), відповідно, в порівнянні з ранком (після екстубації та через 6 годин п/о) першої доби (табл. 3.3).

Динаміка середніх значень кардіоспецифічних ферментів у всіх пацієнтів була характерною для операцій подібної категорії складності (табл. 3.3). Так, відмічалося достовірне зростання рівня тропоніну I через 8-12 годин після операції на 14,4±0,8% (p=0,032), через 24-28 годин після операції на 17,9±1,1% (p=0,021) та через 36-40 годин після операції на 11,5±0,7% (p=0,05) в порівнянні з доопераційним рівнем (табл. 3.3). Однак достовірної різниці міокардіальної фракції креатинфосфокінази на всіх етапах спостереження не спостерігалося (рис.3.9).



Примітки:

1. * - п/о – після операції;
2. МВ-КФК – міокардіальна фракція креатинфосфокінази;
3. ТнI – тропонін I.

Рисунок 3.9 Динаміка кардіоспецифічних ферментів у ранній післяопераційний період при використанні рутинних доз фентанілу

Знеболювання пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді у першій групі (N = 50) здійснювалося призначенням опіоїдного аналгетику (10 мг 1% морфіну гідрохлориду) кожні 6 годин (див. розд. 2.5).

Для аналізу ефективності післяопераційного знеболення у дослідженні також використовувалися, крім біохімічних та гемодинамічних показників, тести для оцінки болю – цифрову шкалу болю та Comfort Behavior Scale. Результати даних тестів наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Динаміка результатів тестів з оцінки болю у ранній післяопераційний період при використанні рутинних доз фентанілу (n=50)

	1 доба		2 доба	
	Після ектубації	Через 6-8 годин	Ранок (Через 24 години п/о)	Вечір (Через 36 годин п/о)
Цифрова шкала болю, бали	4,0(4,0;6,0)	4,0(3,0;5,0)	3,0(3,0;5,0)*	3,0(2,0;4,0)*
Comfort Behavior Scale, бали	18,0(17,0;20,0)	17,5(16,0;19,0)	15,5(14,0;18,0)* ^	17,0(14,0;18,0)

Примітки: * - p<0,05 в порівнянні з результатами після екстубації; ^ - в порівнянні з попереднім значенням

Як можна побачити з таблиці 3.4, достовірної різниці між показниками цифрової шкали болю на першу добу після операції не спостерігалося в середньому 4,0 бали (від 4,0 до 6,0 балів) проти 4,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,01) (рис. 3.10).

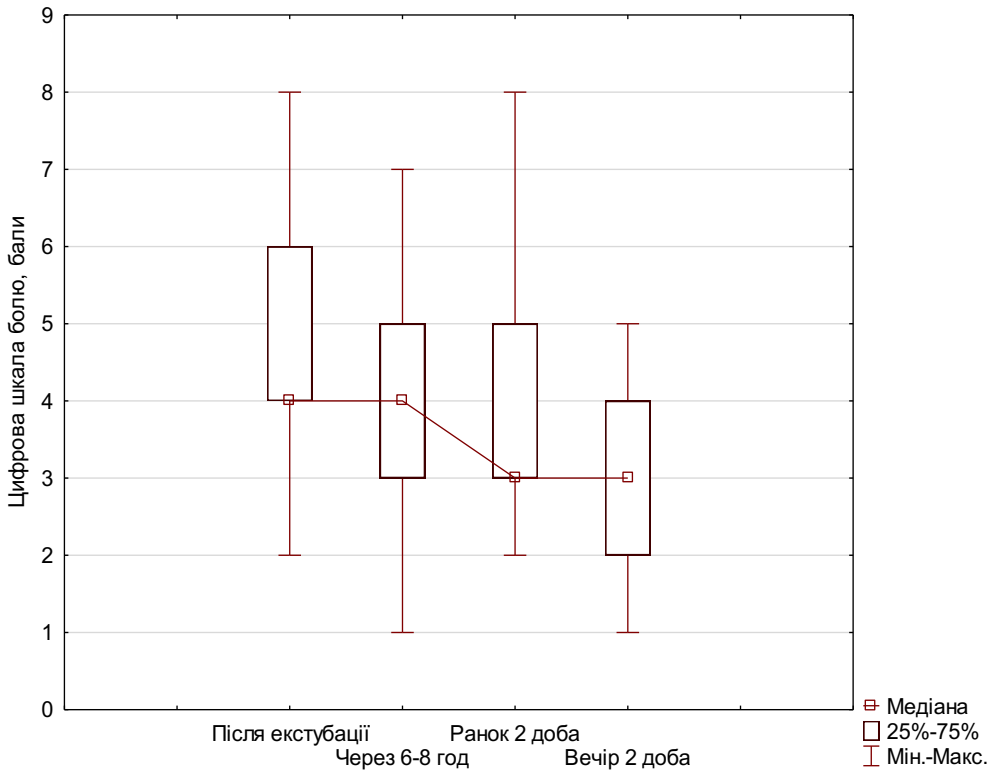
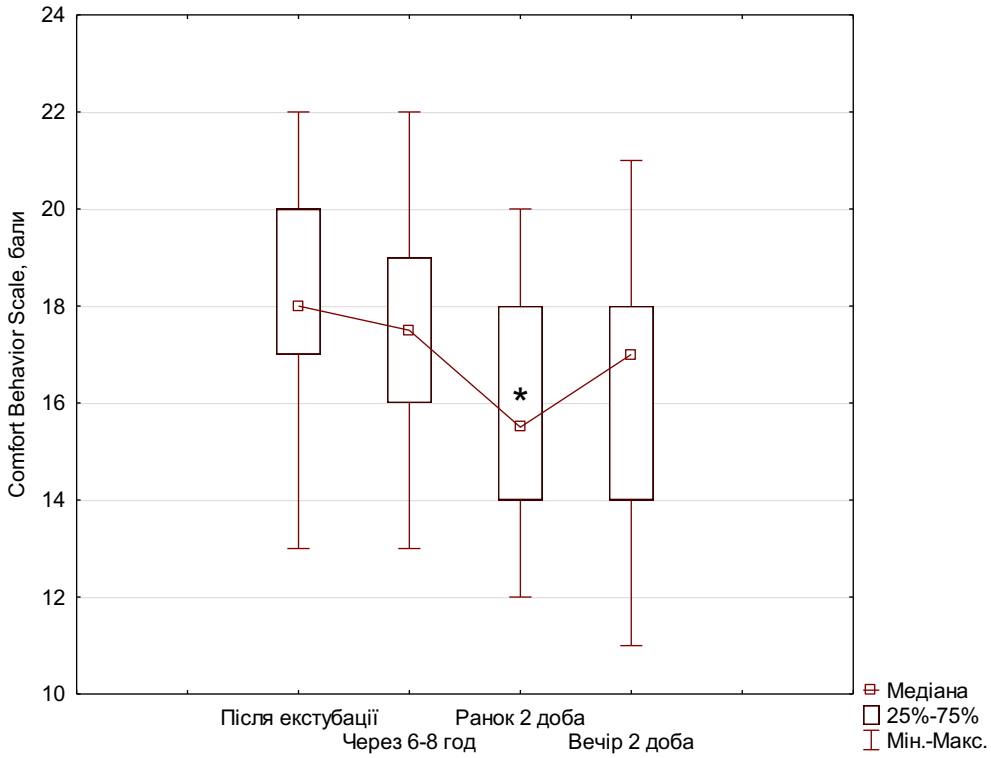


Рисунок 3.10 Динаміка результатів оцінки за цифровою візуальною шкалою у ранній післяопераційний період при використанні рутинних доз фентанілу

Водночас, на ранок другої доби спостерігалося достовірне зниження результатів за даною шкалою в порівняні зі значеннями після екстубації 4,0 бали (від 4,0 до 6,0 балів) проти 4,0 (від 3,0 до 5,0 балів), (p=0,01), хоча достовірної різниці в порівнянні з попередніми результатами не спостерігалося 4,0 (від 3,0 до 5,0 балів), (p=0,01) проти 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,15). Дане достовірне зниження в порівнянні з результатами після екстубації зберігалося і щодо результатів цифрової шкали болю на вечір другої доби 4,0 (від 3,0 до 5,0 балів), (p=0,01) проти (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,00001) (табл. 3.4, рис. 3.10).

Схожа динаміка також визначалась і стосовно результатів за Comfort Behavior Scale (табл. 3.4, рис. 3.11).

Зокрема, в першу післяопераційну добу достовірної різниці між оцінкою болю за даною шкалою не визначалося 18,0 (від 17,0 до 20,0 балів) проти 17,5 (від 16,0 до 19,0), p=0,51) (табл. 3.4, рис. 3.11).



Примітки: * - p<0,05 в порівнянні з попереднім значенням

Рисунок 3.11 Динаміка результатів оцінки за Comfort Behavior Scale у ранній післяопераційний період при використанні рутинних доз фентанілу

В той же час, на ранок другої післяопераційної доби відмічалося достовірне зниження оцінки за Comfort Behavior Scale в порівнянні з попереднім показником - 17,5 (від 16,0 до 19,0) проти 15,5 (від 16,0 до 19,0), p=0,004) та в порівнянні зі значенням після екстубації (18,0 (від 17,0 до 20,0) проти 15,5 (від 16,0 до 19,0), p=0,003) (табл. 3.4, рис. 3.11).

Варто зазначити, що на вечір другої доби спостерігалася тенденція до зростання оцінки за Comfort Behavior Scale в порівнянні з ранком другої доби (15,5 (від 16,0 до 19,0) проти 17,0 (від 14,0 до 18,0), p=0,45), хоча дані значення залишалися достовірно нижчими в порівнянні з результатами після екстубації (18,0 (від 17,0 до 20,0) проти 17,0 (від 14,0 до 18,0), p=0,003) (табл. 3.4, рис. 3.11).

В середньому пацієнти першої групи з рутинним використанням опіоїдів проводили 12,5 діб у стаціонарному відділенні до виписки (p=0,003).

Висновки до 3 розділу

На основі проведеного аналізу клінічних результатів групи з рутинним застосуванням фентанілу, який був представлений у даному розділи можна зробити наступні висновки:

- зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки впродовж усього анестезіологічного забезпечення з підвищенням на етапі інтубації на 29,6±2,9% (p=0,001) та зниженням на етапах індукції в анестезію та підтримання анестезії на 26,5±4,2% (p=0,001) та на 25,6±4,1% (p=0,002) відповідно;
- зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції на 32,1±3,3% (p=0,001), та підтримки на 27,5±3,2% (p=0,001), на етапі інтубації у досліджені спостерігалось достовірне зростання АТсер на 25,9±2,7% (p=0,009) та під час розрізу і стернотомії на 24,8±3,1% (p=0,003) та на 24,7±2,8% (p=0,003), відповідно;
- динаміка ІПП - зі зростанням на етапі індукції на 85,7±3,8% (p=0,001), збереженням такого ж рівня на етапі інтубації, максимальні значення підвищення ІПП реєструвалося на етапі підтримки анестезії на 128,6±7,4% (p=0,001) та достовірним зниженням на етапі зведення грудини на 60,1±4,7% (p=0,001);
- на всіх етапах анестезіологічного забезпечення достовірних змін рівня BIS (p>0,05) в порівнянні з попередніми значеннями дослідження не спостерігалося;
- в першу післяопераційну добу не виявлялося достовірної різниці між показниками венозного лактату на ранок та на вечір, p=0,18;
- в кінці операції реєструвалося достовірне зростання рівня глюкози на 35,4±2,5% (p<0,001);
- до кінця операції спостерігалося достовірне зростання рівню кортизолу - на 91,3±3,8% (p=0,000001), а його середнє значення складало 20,70±3,26 нмоль/л;
- відмічалося достовірне зростання рівня тропоніну І через 8-12 годин п/о на 14,4±0,8% (p=0,032), через 24-28 годин п/о на 17,9±1,1% (p=0,021) та через 36-40 годин п/о на 11,5±0,7% (p=0,05). Однак достовірної різниці МВ-КФК на всіх етапах спостереження не спостерігалося;

- у пацієнтів першої групи екстубація трахеї проводилася в середньому на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.);
- тривалість перебування у ВІТ складала 4±0,01 (від 3 до 10) доби;
- у пацієнтів першої групи оцінка за цифровою шкалою болю через 24 години складала 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,15, через 36 годин 3,0 (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,00001;
- у пацієнтів першої групи оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale через 6 годин складала 17,5 бали (від 16,0 до 19,0), p=0,03, через 24 години - 15,5 балів (від 14,0 до 18,0), p=0,001, через 36 годин - 17,0 балів (від 14,0 до 18,0), p=0023.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення, чи новий модний напрям? / Медицина невідкладних станів. – 2019. – №2 (97). – С. 98 – 104. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
2. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением / Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2019. – №2. – С. 99 – 106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
3. Loskutov O., Danchyna T., Kolesnykov V., Druzina A., Todurov B. / Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to solve the issue of adequate intraoperative analgesia // Georgian Medical News – 2019. – №4 (289). – С. 7 – 11. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ГРУПИ З ВИКОРИСТАННЯМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

Метою даного розділу було порівняння показників функціонування системної гемодинаміки на всіх етапах анестезіологічного забезпечення у пацієнтів другої групи, яким проводилося анестезіологічне забезпечення методикою малоопіоїдної анестезії зі застосуванням внутрішньовенного лідокаїну, кетаміну, декскетопрофену трометамолу та магнезії (46 пацієнтів).

Також, було оцінено вплив анестезії з використанням методики малоопіоїдної анестезії на динаміку біохімічних показників стресу та кардіоспецифічних ферментівта на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді.

4.1 Особливості системної гемодинаміки при анестезіологічному забезпеченні з використанням мультимодальної малоопіоїдної анестезії

У нашому дослідженні аналізувався вплив анестезіологічного забезпечення з використанням мультимодальної малоопіоїдної анестезії на основні показники гемодинаміки, такі як ЧСС, АТсер та ІПП, а також на показник глибини анестезії – BIS.

Так, під час індукції в анестезію, відмічалося достовірне зниження ЧСС до 64,8±10,3 уд. за хв., що на 16,9±2,4% було нижчим щодо вихідних значень (p=0,001) (табл.1).

Таблиця 4.1

Показники гемодинаміки і біспектрального індексу на різних етапах периопераційного періоду при використанні малоопіоїдної мультимодальної анестезії

Етапи	**АТсер, мм рт ст.**	**ЧСС, уд/хв.**	**ІПП**	**BIS, %**
Вихідні значення	73,0±12,7	78,0±8,7	0,7±0,1	94,2±1,9
Індукція	66,9±10,7*	64,8±10,3*	1,5±0,3*	46,2±3,4*
Інтубація	72,25±15,2	65,5±11,9*	1,4±0,3*	45,0±3,0*
Після інтубації	69,2±13,5	65,0±9,7*	2,1±0,2*	48,1±3,7*
Розріз	71,4±13,1	65,5±11,6*	2,1±0,2*	42,0±1,9*
Стернотомія	68,8±12,3*	66,0±12,0*	2,1±0,3*	40,6±3,0*
Підтримка до ШК	67,7±10,9*	67,2±12,1*	2,5±0,4*	41,0±2,8*
Під час ШК	71,6±10,0	–	–	40,2±3,2*
Після ШК	69,2±11,1	68,5±11,8*	1,7±0,2*	40,1±1,6*
Зведення грудини	70,6±9,5	70,0±8,6	1,1±0,1*	46,3±1,7*

Примітки:

1. *- $p<0,05$ в порівнянні з вихідними значеннями;
2. АТсер – середній артеріальний тиск;
3. ЧСС – частота серцевих скорочень;
4. ІПП – індекс периферичної перфузії;
5. BIS – біспектральний індекс;
6. ШК – штучний кровообіг.

Відносну брадикардію (зменшення частоти серцевих скорочень нижче 50 уд. за хв.), що фіксувалась у 11 (23,9%) пацієнтів на даному етапі було пов'язано з синергізмом використовуваних анестетиків і ß-блокаторів, які пацієнти отримували на доопераційному етапі.

В той же час, на етапі інтубації трахеї відзначалась лише тенденція до зростання ЧСС щодо попередніх значень (p=0,695), причому дане значення все одно залишалося на 16,0±1,1% достовірно нижчим за вихідний рівень (p=0,001) (табл.4.1, рис. 4.1).

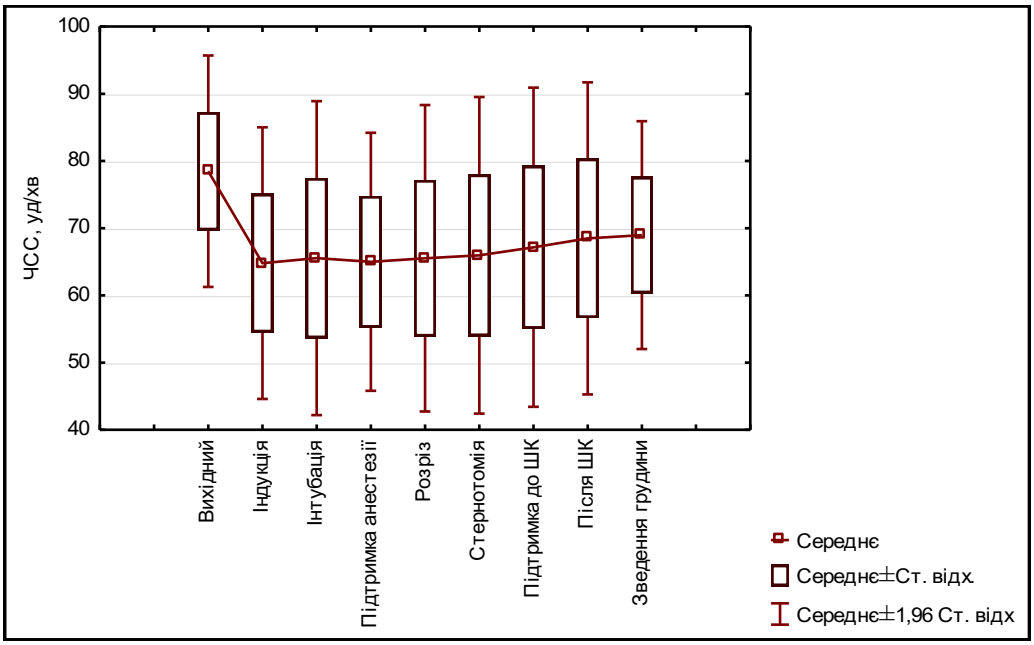


Рис 4.1 Діаграма розмаху середніх значень ЧСС на різних етапах анестезії при використанні мультимодальної малоопіоїдної анестезії

Що стосується динаміки АТсер на етапі індукції, то даний показник демонстрував достовірне зниження в порівнянні з вихідним рівнем. Так, значення АТсер у порівнянні з вихідними даними зменшувалося на 8,0±0,7% (p=0,008) (табл.4.1, рис. 4.1). В подальшому, під час інтубації у досліджені спостерігалась зростання даного показника на 7,9±0,6% (p=0,116) в порівнянні з етапом індукції,

однак достовірної різниці з вихідним рівнем при цьому не спостерігалося (p=0,710) (табл.4.1, рис. 4.1).

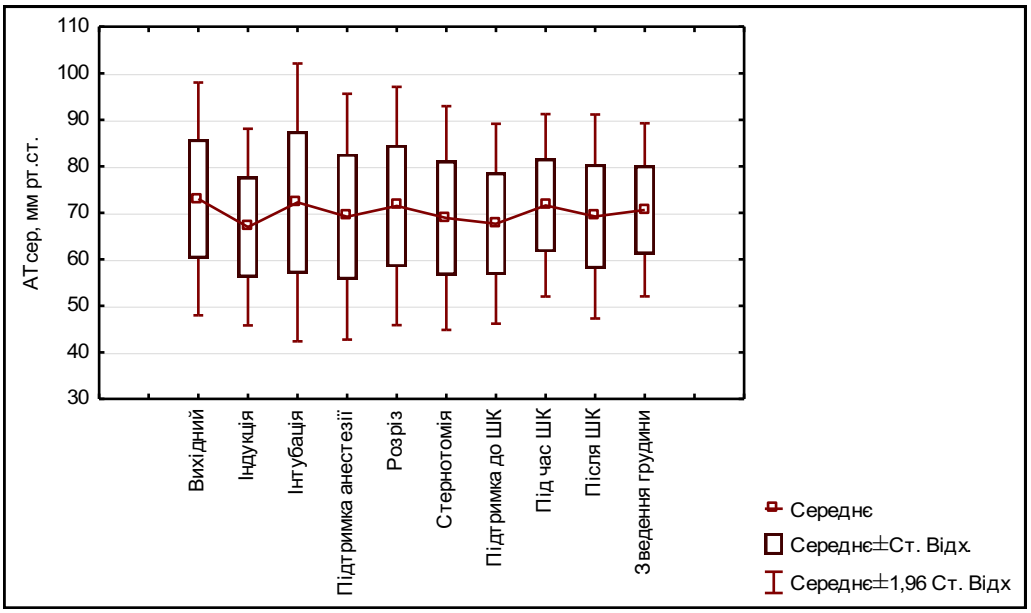


Рис 4.2 Діаграма розмаху середніх значень АТсер на різних етапах анестезії при використанні мультимодальної малоопіоїдної анестезії

Подібні зміни пов'язані з тим, що препарати, які використовувалися для ввідної анестезії, знижували тонус симпатичної нервової системи, перерозподіляли обсяг циркулюючої крові в ємнісну судинну мережу, що сприяло зменшенню переднавантаження, що відображалося зниженням ЦВТ в середньому 20±3,8 %.

Значний внесок у зміну показників системної гемодинаміки внесла також периферична вазодилятація, яка спостерігалася під час індукції в анестезію. Підтвердженням цього свідчила динаміка росту індексу периферичної перфузії (ІПП), який наприкінці ввідного наркозу складав 1,5±0,3 ОД, що було вище за вихідний рівень на 114,3±5,2% (p=0,001) (табл.4.1, рис. 4.3).

В подальшому, на етапі інтубації спостерігалося зниження ІПП, однак воно виявлялося статистично недостовірним в порівнянні з етапом індукції (p=0,272) (табл.4.1, рис. 4.3).

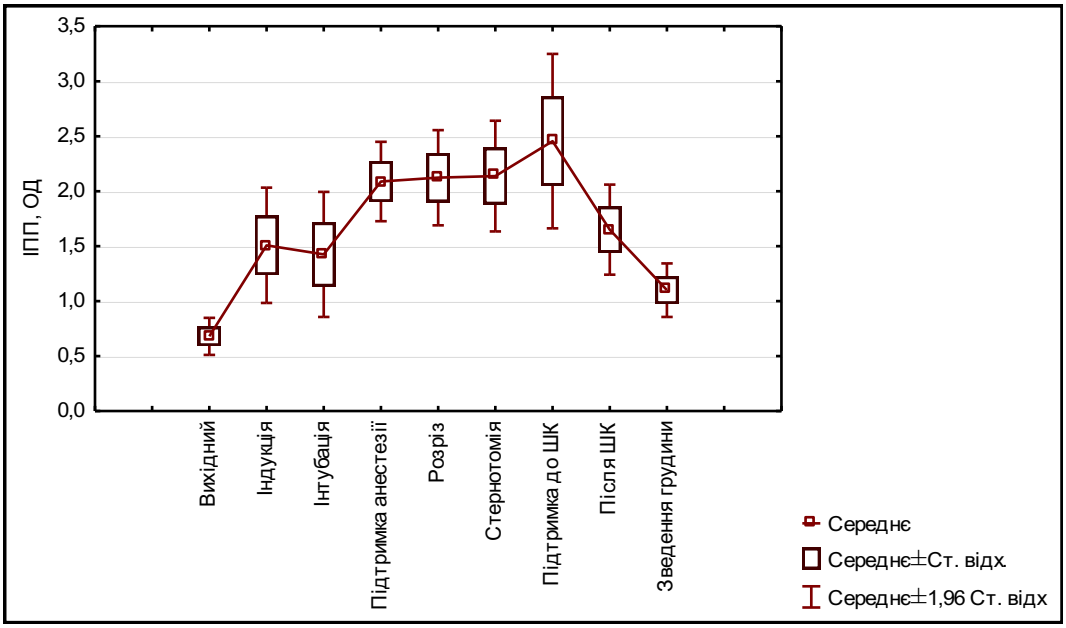


Рис 4.3 Діаграма розмаху середніх значень ІПП на різних етапах анестезії при використанні мультимодальної малоопіоїдної схеми анестезії

На етапі підтримки анестезії до хірургічного розрізу, після в/в введення субнаркотичних доз кетаміну і вищевказаних доз лідокаїну, ЧСС проявляла тенденцію до зниження та статистично не відрізнялася від попередніх значень (p=0,642) (табл. 4.1, рис. 4.1). При цьому, показники АТсер були нижчими щодо відповідних значень, зареєстрованих на етапі індукції, на 4,2±0,4% (p=0,159) та щодо вихідних значень на 5,2±0,6% (p=0,099) (табл. 4.1, рис. 4.2).

Звертало на себе увагу також достовірне підвищення на даному етапі ІПП, показники якого становили 2,1±0,2 ОД, що перевищувало попередні значення на 50,0±3,9% (p=0,001) (табл. 4.1, рис. 4.3), що свідчило про подальше зниження рівня загальноперифеpичного судинного опору.

Під час хірургічного доступу, стернотомії, підтримки анестезії до штучного кровообігу та під час штучного кровообігу динаміка досліджуваних показників (ЧСС, АТсер, ІПП) не мала достовірних змін відносно попереднього рівня (p>0,1) (табл. 4.1).

Варто зазначити, що на етапі підтримки анестезії до початку штучного кровообігу значення ІПП складали 2,5±0,4 ОД, що виявлялось достовірно вищим

стосовно вихідного рівня у 3,6 раз (p=0,001) (табл. 4.1, рис. 4.3) та вимагало корекції малими дозами норадреналіну.

З метою аналізу гіпнотичного ефекту малоопіоїдної мультимодальної анестезії, у нашому досліджені також оцінювалася динаміка BIS на всіх етапах анестезіологічного забезпечення (табл. 4.1, рис. 4.4).

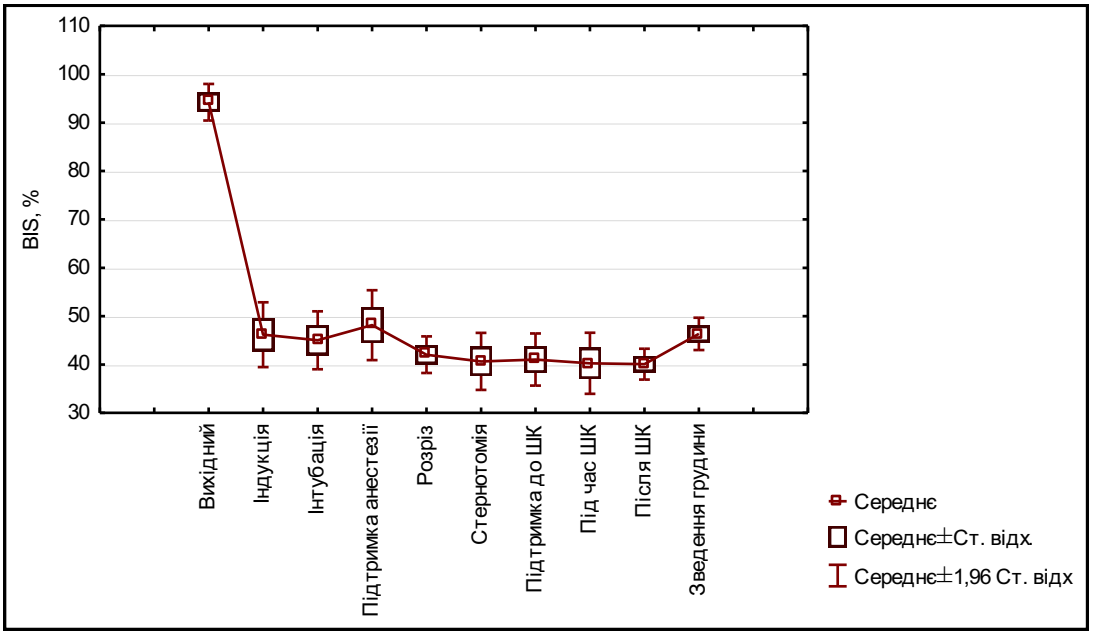


Рис 4.4 Діаграма розмаху середніх значень BIS на різних етапах анестезії при використанні мультимодальної малоопіоїдної анестезії

Як видно з рисунка 4.4, достовірної різниці між показниками BIS від етапу індукції до етапу зведення грудини не спостерігалось (p=0,002).

4.2 Вплив малоопіоїдної анестезії на динаміку біохімічних показників стресу

Важливим етапом проведеного дослідження був також аналіз динаміки біохімічних показників під час кардіохірургічних втручань у групі пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною анестезією.

Так, встановлено, що після переведення пацієнтів на штучний кровообіг спостерігалося достовірне зниження на 25,3±2,0% рівня гемоглобіну ($p<0,001$), яке обумовлене гемодилюцією крові (табл. 4.2, рис. 4.5).

Таблиця 4.2

Динаміка біохімічних показників при використанні малоопіоїдної анестезії

Показники	До операції	Під час ШК	В кінці операції	p_1	p_2	p_3
Гемоглобін, г/л	131,0±15,6	97,9±12,1	106,5±16,3	**<0,001**	**<0,001**	**0,001**
Лактат*, ммоль/л	1,0±0,7	1,2±0,4	1,4±0,5	0,11	**0,001**	**0,013**
Глюкоза, ммоль/л	6,2±1,8	7,4±2,2	7,0±2,0	**0,0007**	**0,018**	0,26

Примітки:

1. p_1 – порівняння результатів до операції та під час ШК;
2. p_2 - порівняння результатів до операції та в кінці операції;
3. p_3 – порівняння результатів під час ШК та в кінці операції;
4. *– венозний лактат крові.

Надалі, під кінець операції спостерігалося достовірне зростання рівня гемоглобіну в порівнянні з попереднім значенням на 8,8±0,2% (p=0,001), хоча даний параметр залишався на 18,7±1,1% (p<0,001) достовірно нижчим за показники до операції (табл.4.2, рис.4.5).

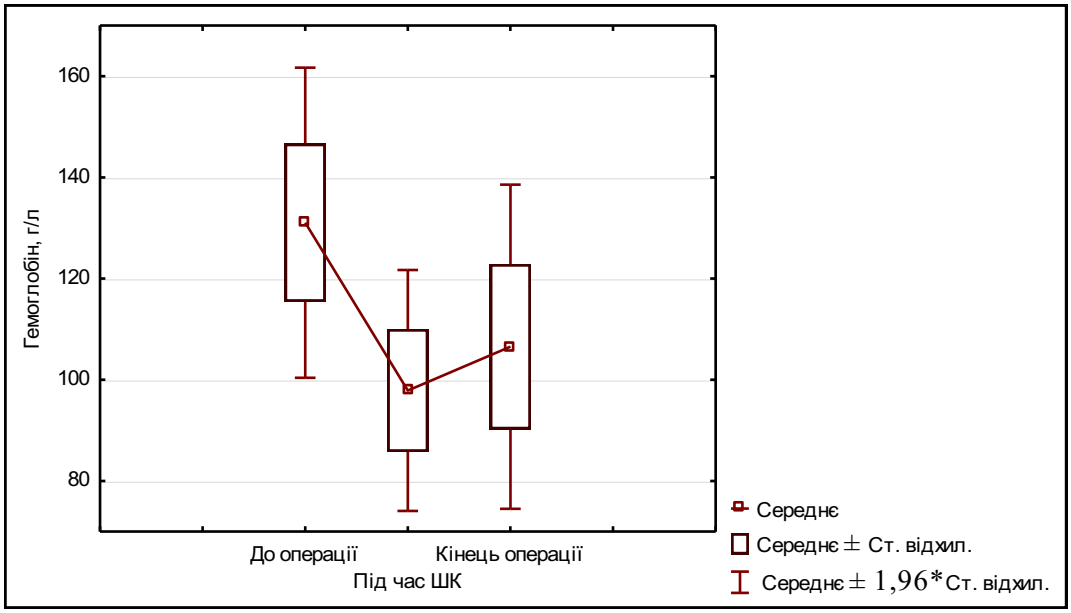


Рис. 4.5 Динаміка рівня гемоглобіну (г/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням малоопіоїдної анестезії (n=46).

Що стосується динаміки венозного лактату, то під час штучного кровообігу у досліджені фіксувалась лише тенденція до його зростання в порівнянні з вихідними значеннями (p=0,11) (табл. 4.2, рис 4.6).

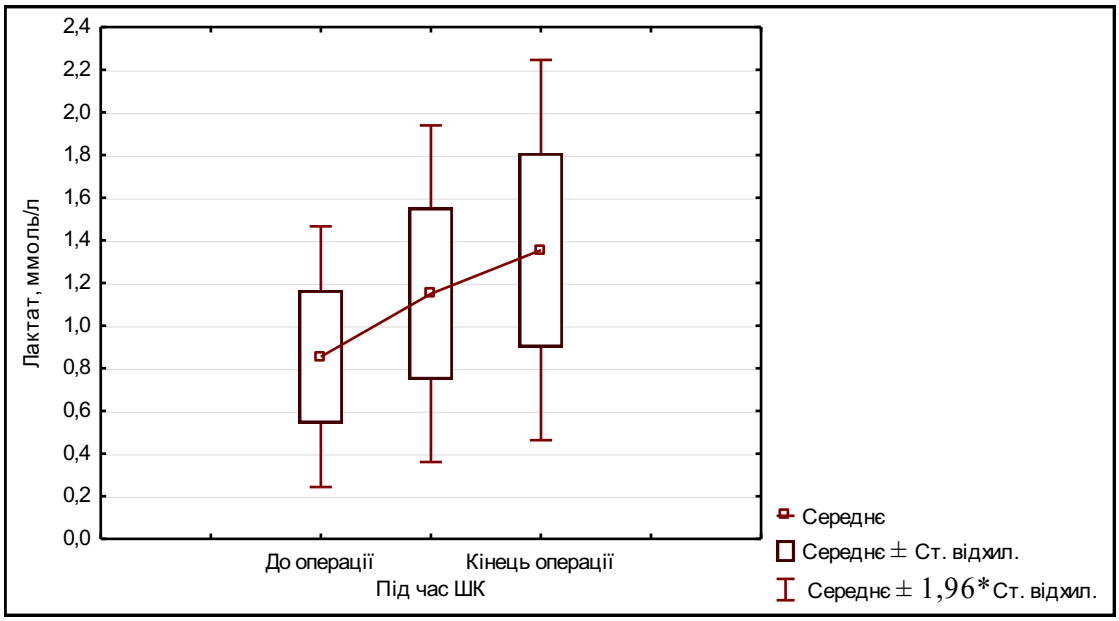


Рис. 4.6 Динаміка рівня венозного у (ммоль/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням малоопіоїдної анестезії (n=46).

Однак, на кінець операції значення лактату виявлялося на 40,0±2,4% (p=0,001) достовірно вищим в порівнянні з вихідним значенням та на 16,7±0,6% (p=0,013) достовірно вищим ніж під час штучного кровообігу (табл. 4.2, рис 4.6). Не дивлячись на достовірне зростання венозного лактату до кінця операції, середнє значення даного показника не перевищувало референтних значень, що свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії і тканинного газообміну [139, 140].

При аналізі зміни рівня глюкози у пацієнтів з малоопіоїдною анестезією виявлялося достовірне її зростання на етапі штучного кровообігу на 19,4±1,0% (p=0,0007) в порівнянні з вихідними значеннями (табл.4.2, рис. 4.7).

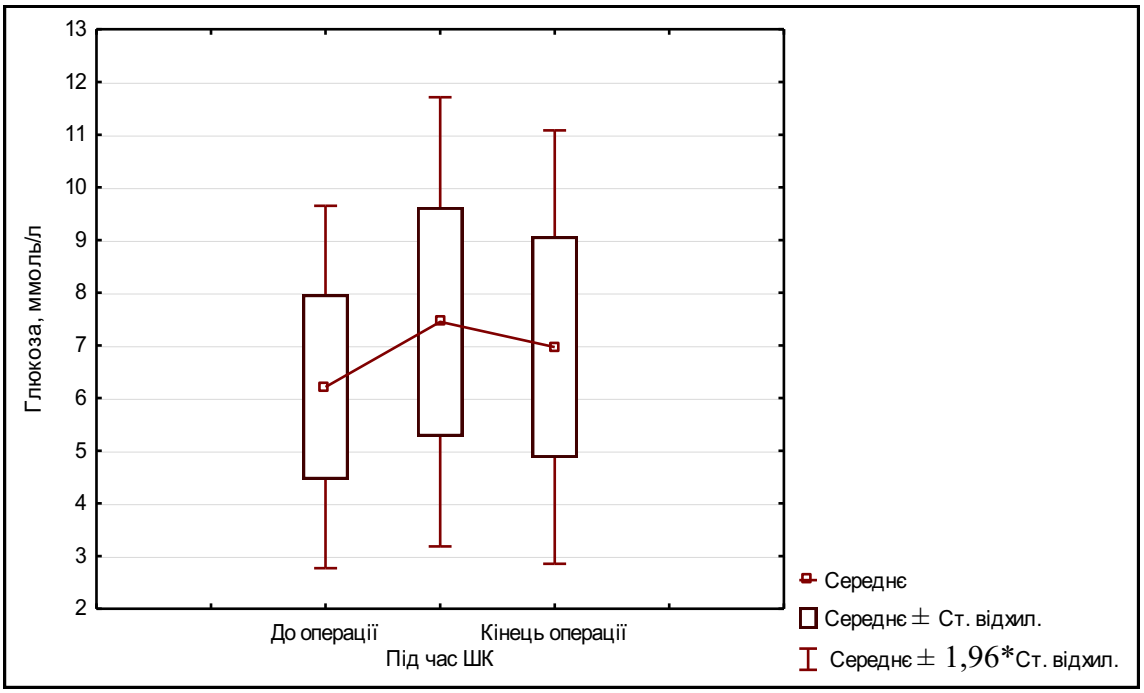


Рис. 4.7 Динаміка рівня глюкози (ммоль/л) при анестезіологічному забезпеченні з використанням малоопіоїдної анестезії (n=46).

В той же час, під кінець операції виявлялася тенденція до зниження рівня глюкози в порівнянні з попереднім етапом (p=0,26), хоча значення даного показника залишалися достовірно вищими на 12,9±0,5% в порівнянні з вихідним рівнем (p=0,018) (табл.4.2, рис. 4.7).

Для оцінки відповіді організму на стрес, зумовлений хірургічним втручанням, у пацієнтів з малоопіоїдною анестезією також оцінювалася динаміка кортизолу до та після проведення операції. Так, до операції середнє значення кортизолу складало 10,82±1,29 нмоль/мл, тоді як після операції воно виявлялося на рівні 13,95±1,6 нмоль/мл, що було на 35,7±2,1% достовірно вищим (p=0,000007) в порівнянні з доопераційним рівнем (рис. 4.8).

Хоча ми і спостерігали достовірне зростання рівня кортизолу, однак він залишався у межах фізіологічних норм, що свідчило про відсутність надмірної активації функції кори надниркових залоз у відповідь на хірургічне втручання на тлі малоопіоїдної анестезії.

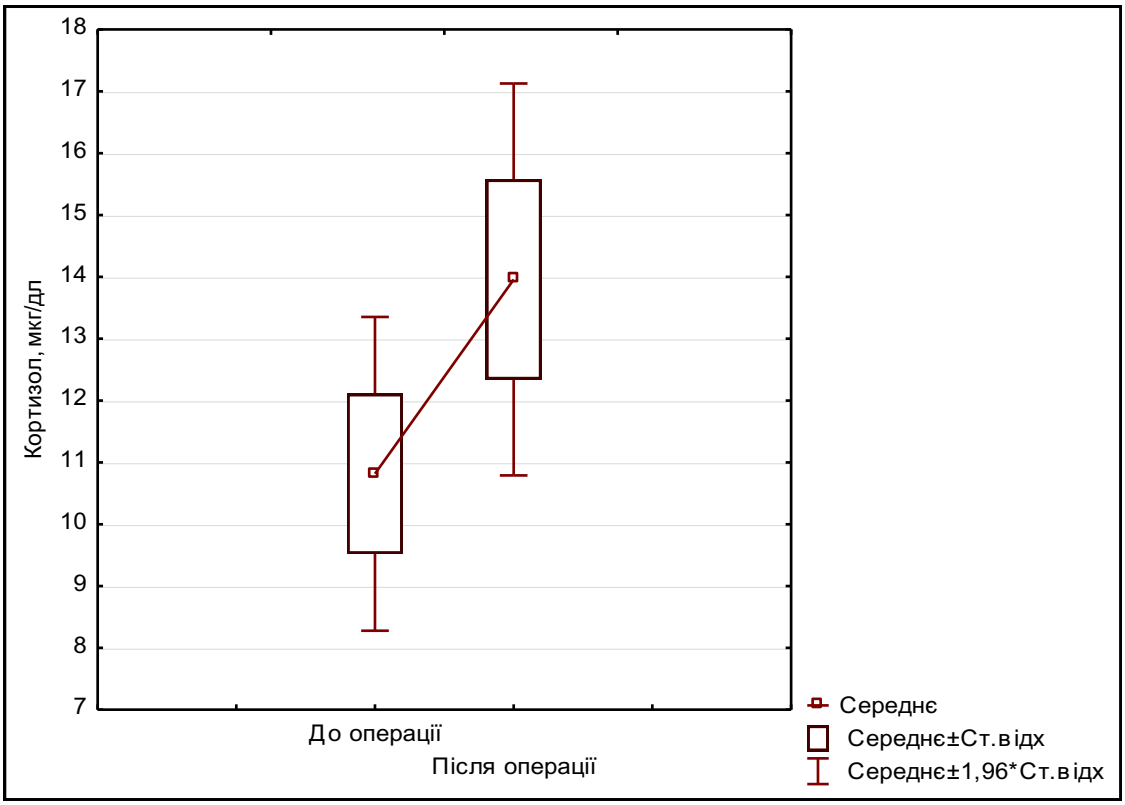


Рис. 4.8 Динаміка рівня кортизолу (мкг/дл) при анестезіологічному забезпеченні з використанням малоопіоїдної анестезії, n=46

4.3 Вплив анестезіологічного забезпечення з використанням малоопіоїдної анестезії на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді

Позитивний вербальний контакт був зафіксований через 18,6±3,4 хв. після закінчення анестезії та припинення інгаляції севофлурану. Всі пацієнти були екстубовані через 205 ± 5,3 хвилини (від 198 до 224 хв.) після закінчення операції. В той же час, тривалість перебування у ВІТ складала 2 ±0,2 доби (від 2 до 3).

Варто зазначити, що на вечір першої доби (через 6 годин п/о) та на ранок другої доби (через 24 години п/о) спостерігалося достовірне зростання ЧСС на 12,2±0,4% (p<0,001) та на 12,5±0,3% (p<0,001) в порівнянні з її значенням на ранок першої доби (табл. 5.3). Надалі на вечір другої доби (через 36 годин п/о) фіксувалося істотне зниження ЧСС на 5,6±0,1% (p=0,0004) в порівнянні з попереднім значенням, однак даний показник залишався достовірно вищим щодо значення на ранок першої доби після екстубації на 6,2±0,1% (p=0,005) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка гемодинамічних та біохімічних показників у ранній післяопераційний період при використанні малоопіоїдної анестезії (n=46)

Показники	1 доба		2 доба	
	Після ектубації	Через 6 годин	Ранок (Через 24 години п/о)	Вечір (Через 36 годин п/о)
ЧСС, уд./хв.	71,3±8,6	80,0±11,3*	80,2±9,7*	75,7±8,4*^
АТсист, мм рт.ст	117,4±12,4	121,8±11,6	119,1±12,9	119,3±12,2
АТдіаст, мм рт.ст	67,2±9,7	68,4±15,3	66,5±12,5	64,9±9,9
АТсер, мм рт.ст	92,3±10,4	91,6±11,5	92,8±10,9	92,1±9,4

Продовження табл. 4.3.

Показники	1 доба		2 доба	
	Після ектубації	Через 6 годин	Ранок (Через 24 години п/о)	Вечір (Через 36 годин п/о)
ЦВТ, мм вод.ст	96,9±22,4	90,4±13,9	88,7±15,1	91,1±12,7
Гемоглобін, г/л	109,8±14,2	119,7±10,5*	116,2±10,8*	118,1±10,1*
Лактат**, ммоль/л	1,5±0,3	1,4±0,5	1,2±0,4*	1,2±0,4*
Глюкоза, ммоль/л	7,6±2,1	8,2±3,2	7,4±2,3	7,5±2,1

Примітки:

1. *- p<0,05 в порівнянні з вихідними даними після екстубації через 6 годин;
2. **– венозний лактат крові;
3. ^ - p<0,05 в порівнянні з даними після 6 годин п/о та 24 годин п/о;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень;
5. АТсер – середній артеріальний тиск;
6. АТсист – систолічний артеріальний тиск;
7. АТдіаст – діастоличний артеріальний тиск;
8. ЦВТ – центральний венозний тиск.

Що стосується інших показників гемодинаміки (АТсист, АТдіаст, АТсер , ЦВТ), то достовірної різниці динаміки даних параметрів у ранній післяопераційний період не спостерігалося (p <0,005).

Також, відзначалось достовірне зростання рівня гемоглобіну на вечір першої доби, ранок та вечір другої доби на 9,0±0,2% (p=0,0001), на 5,8±0,1% (p=0,006) та на 7,5±0,4% (p=0,002), відповідно, в порівнянні з його значенням на ранок першої післяопераційної доби (табл. 4.3).

Крім того, на другу післяопераційну добу (через 24 та 36 годин) також спостерігалося достовірне зниження лактату в порівнянні з його значенням після екстубації на 20,0±1,1% (p=0,0016) та на 20,0±0,9% (p=0,0047), відповідно (табл. 4.3).

Водночас, достовірної динаміки глюкози на всіх етапах спостереження у ранній післяопераційний період не визначалось (p <0,05) (табл. 4.3).

Динаміка середніх значень кардіоспецифічних ферментів у всіх пацієнтів була характерною для операцій подібної категорії складності, що свідчило про те, що мультимодальна малоопіоїдна методика анестезії, яка використовувалась в нашому дослідженні не чинила негативного впливу на міокард і не викликала коронарно-констрикторного ефекту (рис. 4.9)

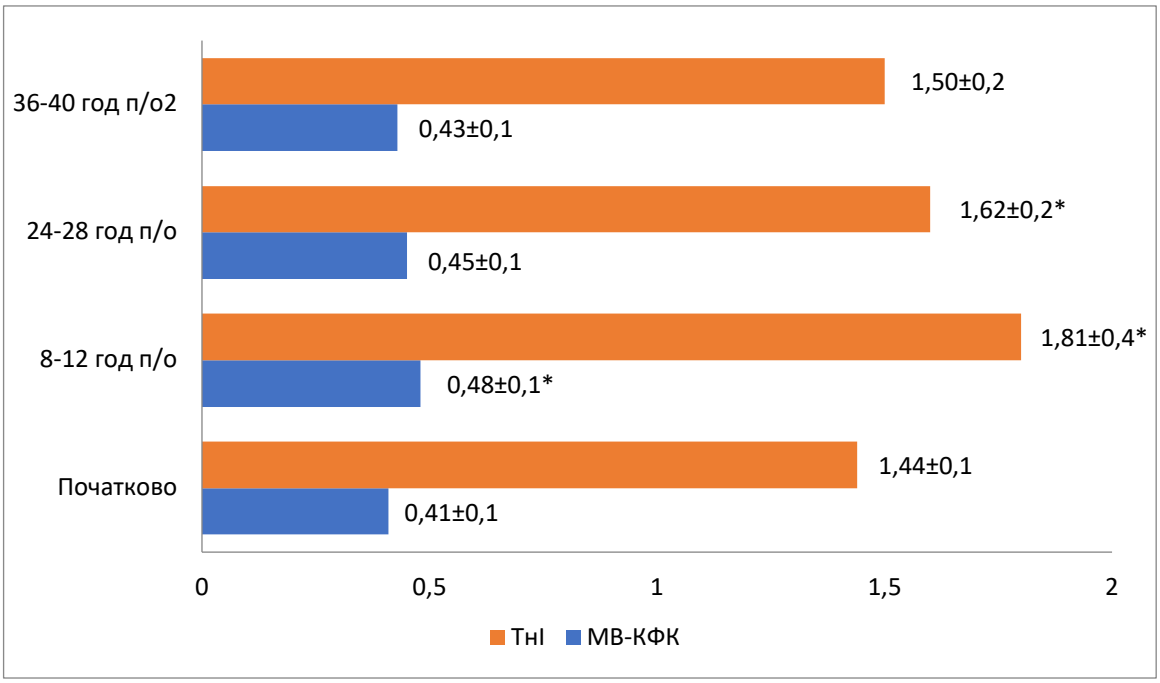


Рисунок 4.9 Динаміка кардіоспецифічних ферментів у ранній післяопераційний період при використанні малоопіоїдної анестезії

Примітки:

1. * - п/о – після операції;
2. МВ-КФК – міокардіальна фракція креатинфосфокінази;
3. ТнІ – тропонін І.

Зокрема, фіксувалося достовірне зростання рівня тропоніну I через 8-12 годин після операції на 25,7±1,1% (p=0,002) та через 24-28 годин після операції на 12,5±0,5% (p=0,041) в порівнянні з доопераційним рівнем (рис. 5.4). Крім того, через 8-12 годи після операції також визначалося достовірне зростання міокардіальної фракції креатинфосфокінази на 17,1±0,6% (p=0,038) в порівнянні з доопераційним рівнем (рис. 4.9).

Однак, зафіксоване зростання даних показників відповідало звичайному рівню їх підвищення для операцій подібного типу і не перевищувало характерні значення для даної категорії пацієнтів.

Проводилась оцінка ефективності знеболення у післяопераційний період з використанням цифрової шкали болю та Comfort Behavior Scale. Результати даних тестів наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Динаміка результатів тестів з оцінки болю у ранній післяопераційний період при використанні малоопіоїдної анестезії (n=46)

Шкало оцінки	**1 доба п/о**		**2 доба п/о**	
	Після ектубації	Через 6-8 годин	Ранок (Через 24 години п/о)	Вечір (Через 36 годин п/о)
Цифрова шкала болю, (Me (Q_{25};Q_{75})	4,0(3,0;4,0)	3,0(2,0;3,0)	3,0(2,0;3,0)	2,5(1,0;3,0)
Comfort Behavior Scale, бали (Me (Q_{25};Q_{75})	17,0(13,0;21,0)	16,0(12,0;19,0)	15,0(13,0;19,0)	15,0(13,0;19,0

Примітки: * - p<0,05 в порівнянні з результатами після екстубації

Вже через 6-8 годин після екстубації спостерігалося достовірне зниження оцінки болю за цифровою шкалою болю від 4,0 (від 3,0 до 4,0) проти 3,0 (від 2,0 до 3,0), p=0,0001) (табл. 4.4, рис. 4.10).

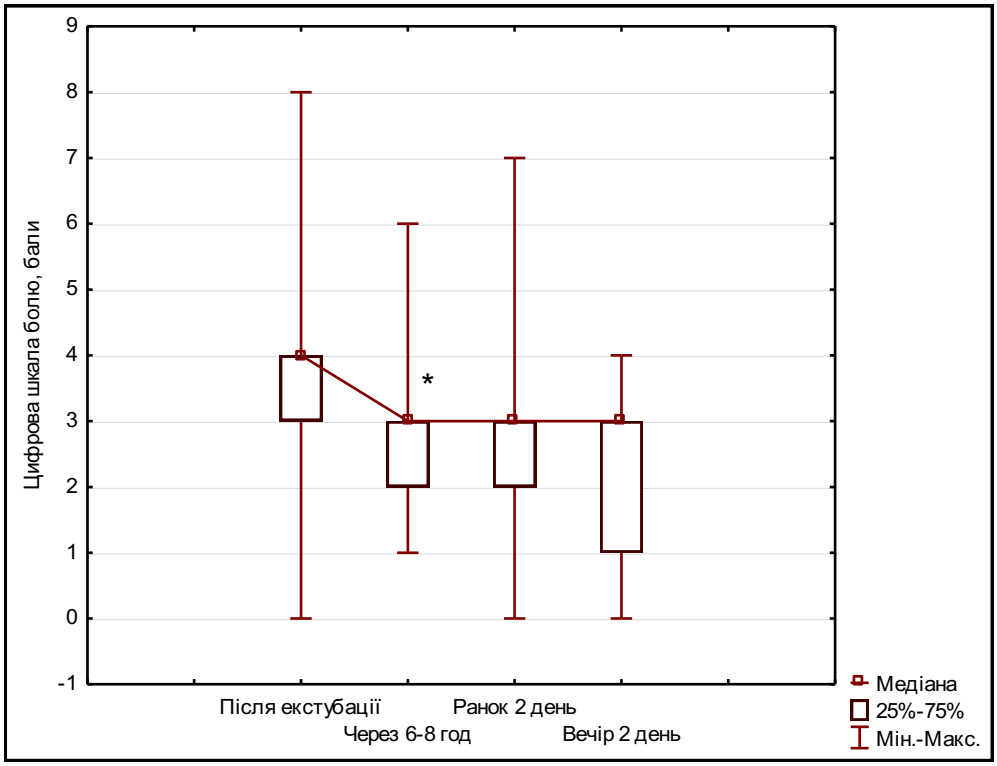


Рисунок 4.10 Динаміка результатів оцінки за цифровою візуальною шкалою у ранній післяопераційний період при використанні малоопіоїдної анестезії

Примітка. * – p<0,05 в порівнянні з попереднім значенням

Надалі, на ранок другої доби спостерігалося також достовірне зниження результатів за даною шкалою в порівняні зі значеннями після екстубації 4,0 (від 3,0 до 4,0) проти 3,0 (від 2,0 до 3,0), p=0,001), хоча достовірної різниці в порівнянні з попередніми результатами не спостерігалося від 3,0 (від 2,0 до 3,0) проти 3,0 (від 2,0 до 3,0), p=0,86). Дане достовірне зниження в порівнянні з результатами після екстубації зберігалося і щодо результатів цифрової шкали болю на вечір другої доби через 36 годин 3,0 (від 2,0 до 3,0) проти 2,5 (від 1,0 до 3,0), p=0,00001) (табл. 4.4, рис. 4.10).

Що стосується динаміки оцінки за Comfort Behavior Scale, то на вечір першої доби через 6 годин п/о спостерігалася лише тенденція до її зниження в порівнянні зі значенням після екстубації 17,0 (від 13,0 до 21,0) проти 16,0 (від 12,0 до 19,0), p=0,07) (табл. 4.4, рис.4.11).

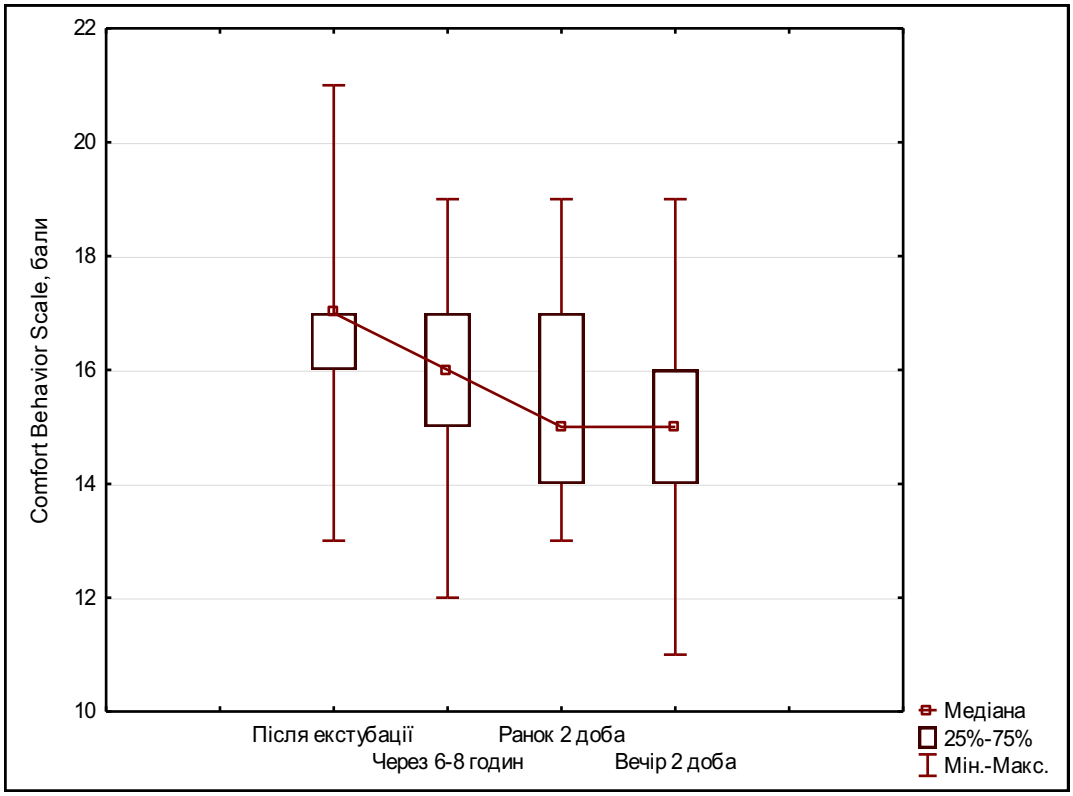


Рисунок 4.11 Динаміка результатів оцінки за Comfort Behavior Scale у ранній післяопераційний період при використанні малоопіоїдної анестезії

Достовірне зниження даного показника в порівнянні зі значенням після екстубації відмічалося лише на вечір другої доби через 36 годин - 17,0 (від 13,0 до 21,0) проти 15,0 (від 13,0 до 19,0), p=0,017).

Висновки до 4 розділу

На основі проведеного аналізу групи з використанням мультимодальної методики малоопіоїдної анестезії, який був представлений у даному розділи можна зробити наступні висновки:

- у пацієнтів другої групи значення ЧСС на етапі індукції виявлялося незначне зниження на 16,9±2,4% (p=0,001), на етапі інтубації трахеї відзначалась лише тенденція до зростання ЧСС щодо попередніх значень (p=0,695), надалі значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення щодо попередніх значень (p>0,1);
- у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення та достовірно відрізнялися від вихідного рівня лише на етапі індукції в анестезію 8,0±0,7% (p=0,008);
- аналіз динаміки ІПП показав зростання даного показника на етапі індукції на 114,3±5,2% (p=0,001), досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії на 50,0±3,9% (p=0,001), значення ІПП складали 2,5±0,4 ОД, що виявлялось достовірно вищим стосовно вихідного рівня у 3,6 раз (p=0,001), надалі зміни значення ІПП не мали достовірних змін відносно попереднього рівня (p>0,1);
- на всіх етапах анестезіологічного забезпечення мультимодальної малоопіоїдною методикою, достовірних змін рівня BIS (p>0,05) в порівнянні з попередніми значеннями дослідження не спостерігалося;
- на кінець операції значення венозного лактату виявлялося на 40,0±2,4% (p=0,001) достовірно вищим в порівнянні з вихідним значенням та на 16,7±0,6% (p=0,013) достовірно вищим ніж під час штучного кровообігу, проте зростання даних показників знаходилося в межах референтних значень;
- під кінець операції виявлялася тенденція до зниження рівня глюкози в порівнянні з попереднім етапом на 9,46±1,8% % (p=0,26), хоча значення даного показника залишалися достовірно вищими на 12,9±0,5% в порівнянні з вихідним рівнем (p=0,018);

- спостерігалося достовірне зростання рівня кортизолу на 35,7±2,1%, щодо вихідного рівня, однак він залишався у межах фізіологічних норм;
- фіксувалося достовірне зростання рівня тропоніну I через 8-12 годин п/о на 25,7±1,1% (p=0,002) та через 24-28 годин п/о на 12,5±0,5% (p=0,041), через 8-12 годи п/о визначалося достовірне зростання МВ-КФК на 17,1±0,6% (p=0,038) в порівнянні з доопераційним рівнем, однак, зростання даних показників відповідало звичайному рівню їх підвищення для операцій подібного типу і не перевищувало характерні значення для даної категорії пацієнтів;
- у пацієнтів другої групи екстубація трахеї проводилася в середньому на 205± 5,3 хвилині п/о (від 198 до 224), p=0,0001;
- період перебування у ВІТ в середньому складав 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001;
- у пацієнтів другої групи оцінка за цифровою шкалою болю на ранок через 24 години п/о складала 3,0 бали (від 2,0 до 3,0) та на вечір через 36 годин п/о - 2,5 бали (від 1,0 до 3,0) p=0,0001;
- у пацієнтів другої групи оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale через 6-8 годин складала 16,0 (від 12,0 до 19,0), на ранок через 24 години п/о 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), та на вечір через 36 годин п/о - 15,0 балів (від 13,0 до 19,0) p= 0,017.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением / Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2019. – №2. – С. 99 – 106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

2.Loskutov O., Danchyna T., Kolesnykov V., Druzina A., Todurov B. / Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to solve the issue of adequate intraoperative analgesia // Georgian Medical News – 2019. – №4 (289). – С. 7 – 11. *(Здобувач особисто*

розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).

3.Loskutov O., Danchyna T., Dzuba D., Druzina A. / The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. // Kardiochir Torakochir Pol – 2020. – №17 (3). – С. 111 – 116. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖУВАЛЬНИХ ГРУП ЗА МЕТОДИКАМИ АНЕСТЕЗІЇ

З метою оцінки ефективності досліджуваних методик анестезіологічного забезпечення, в даному розділі було проаналізовано динаміку гемодинамічних та біохімічних показників, рівнів кардіоспецифічних ферментів та проведено оцінку ефективності знеболення за шкалами болю у ранній післяопераційний період.

При цьому: першу групу склали пацієнти, яким проводили анестезіологічне забезпечення з використанням комбінації севофлурану, пропофолу та фентанілу (50 пацієнтів); друга група (46 пацієнтів) отримувала анестезіологічне забезпечення методикою малоопіоїдної анестезії з використанням внутрішньовенного лідокаїну, кетаміну, декскетопрофену трометамолу та магнезії (див. розд.2,табл.2.12, 2.13).

5.1 Порівняльна характеристика змін системної гемодинаміки та функціонального стану серця при різних схемах анестезії

Результати порівняння впливу двох досліджуваних схем анестезіологічного забезпечення на динаміку гемодинамічних показників та показників BIS наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Динаміка гемодинамічних показників досліджуваних показників на етапах анестезії при використанні різних схем анестезіологічного забезпечення, у відсотках від вихідного рівня (n=96).

Показники	Перша група (n=50)				Друга група (n=46)			
	Індукція	Інтубація	Підтримка	Зведення грудини	Індукція	Інтубація	Підтримка	Зведення грудини
Δ ЧСС (%)	-26,5*	-4,8†	-25,6*†	-1,1†	-16,9*	-16,0*^	-16,6*	-10,3
Δ АТсер (%)	-32,4	-8,3†	-27,5*†	-21,1*	-8,0*^	-1,0	-5,2*^	-3,3^
Δ ІПП (%)	85,7*	85,7*	128,6*†	42,9*†	114,3*^	100,0*	200,0*^†	57,1*†
Δ BIS (%)	-51,3*	-50,1*	-52,5*	-52,4*	-50,9*	-52,2*	-48,9*	-50,8*

Примітки:

1. † – p<0,05 в порівнянні з попереднім значенням;
2. ^ – p<0,05 в порівнянні між групами дослідження;
3. * – p<0,05 в порівнянні з вихідними значеннями;
4. АТсер – середній артеріальний тиск;
5. ЧСС – частота серцевих скорочень;
6. ІПП – індекс периферичної перфузії;
7. BIS – біспектральний індекс.

За результатами проведеного дослідження, у пацієнтів обох груп на етапі індукції в анестезію спостерігалося достовірне зниження ЧСС відносно вихідних рівнів на 26,5±4,2% (p=0,001) та на 16,9±2,4% (p=0,001), відповідно, причому без достовірної різниці між групами (p=0,207) (табл.5.1, рис 5.1).

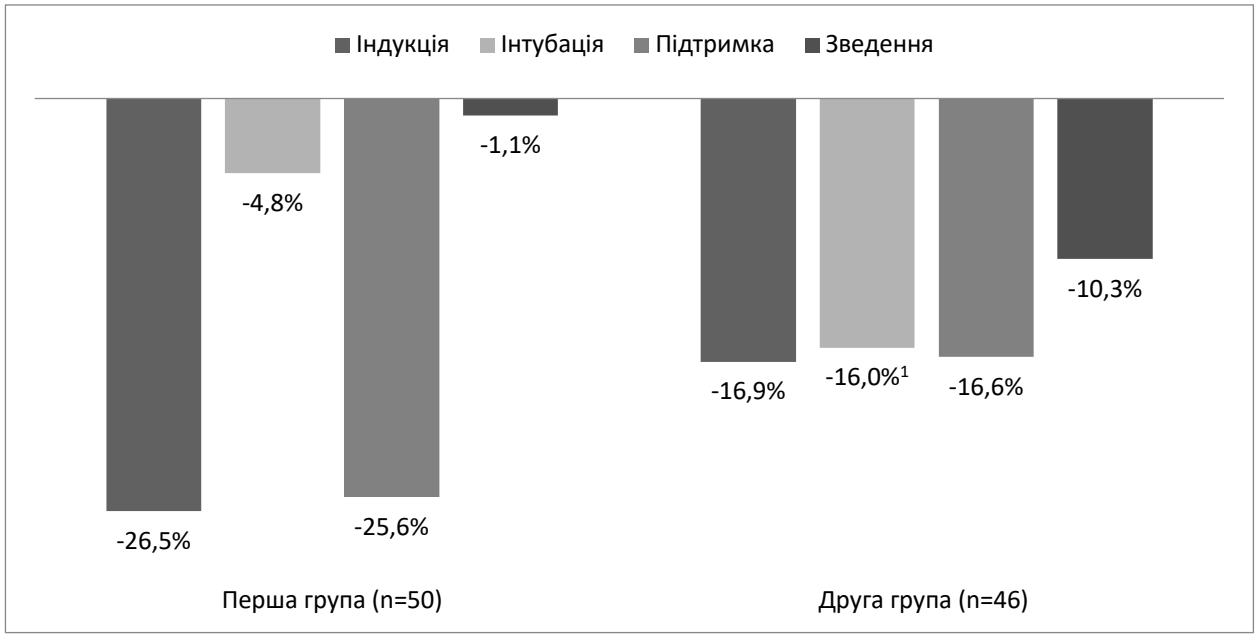


Рис. 5.1 Динаміка ЧСС на етапах анестезії при використанні різних схем анестезіологічного забезпечення, % від вихідного рівня

Примітка: * [1] – p=0,037 – між групами дослідження на етапі інтубації

Водночас, уже на етапі інтубації спостерігалося достовірне підвищення ЧСС порівняно з етапом індукції у пацієнтів першої групи на 29,6±2,9% (p=0,001), тоді як у другій групі спостерігалася лише тенденція до її зростання (p=0,703). Більше того, у пацієнтів першої групи значення ЧСС виявлялися достовірно вищими на 16,3±1,8% (p=0,004) в порівнянні з пацієнтами другої групи (табл.5.1, рис 5.1).

В подальшому на етапі підтримки анестезії, у пацієнтів першої групи спостерігалося достовірне зниження ЧСС в порівнянні з етапом інтубації на 21,9±2,3% (p=0,001) та на 25,6±4,1% в порівнянні з вихідним рівнем. Однак, значення ЧСС на етапі підтримки анестезії у пацієнтів другої групи достовірно не відрізнялася від етапу інтубації (p=0,545) (табл.5.1, рис 5.1).

На етапі зведення грудини значення ЧСС в обох групах дослідження достовірно не відрізнялися від вихідного рівня (p=0,419 та p=0,601, відповідно).

Таким чином, зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки, тоді як у пацієнтів другої групи середні значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення.

При аналізі динаміки АТсер були отримали схожі результати. Так, на етапі індукції спостерігалося достовірне зниження АТсер як серед пацієнтів першої, так і другої групи на 32,4±2,8% (p=0,009) та 8,0±0,7% (p=0,008), відповідно, порівняно з вихідним рівнем (табл.5.1, рис 5.2).

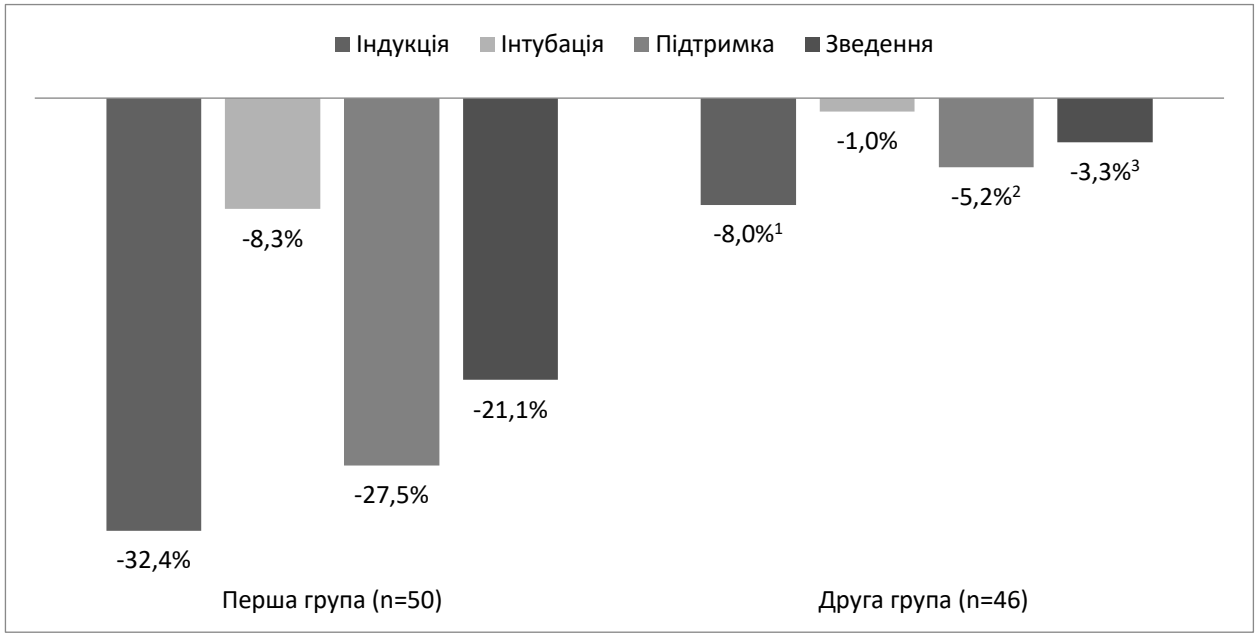


Рис. 5.2 Динаміка АТсер на етапах анестезії при використанні різних схем анестезіологічного забезпечення, % від вихідного рівня

Примітки: [1] – p=0,014 – між групами дослідження на етапі індукції

[2] – p=0,017 – між групами дослідження на етапі підтримки

[3] – p=0,02 – між групами дослідження на етапі зведення

Надалі на етапі інтубації, спостерігалося достовірне зростання даного показника на 25,9±2,7% (p=0,009) серед пацієнтів першої групи та встановлена лише його тенденція до зростання на 7,9±0,8% (p=0,016) серед пацієнтів другої групи в

порівнянні з етапом індукції (табл.5.1, рис 5.2).В той же час, значення АТсер в обох групах дослідження достовірно не відрізнялося від вихідного рівня (p=0,641 та p=0,710, відповідно) (табл.5.1, рис 5.2).

Що стосується динаміки АТсер на етапі підтримки анестезії, то у пацієнтів першої групи спостерігалося достовірне зниження даного показника на 27,5±3,2% (p=0,001), тоді як у пацієнтів другої групи відмічалась лише тенденція до його зниження на 5,2±0,4% (p=0,099) в порівнянні з вихідними значеннями. Більше того, у пацієнтів першої групи на етапі підтримки анестезії також спостерігалося достовірне зниження АТсер в порівнянні з попереднім етапом на 20,6±0,9% (p=0,011), тоді як у пацієнтів другої групи лише тенденція до зниження (p=0,501) (табл.5.1, рис 5.2).

Таким чином, зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції, підтримки та зведення грудини, тоді як у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення та достовірно відрізнялися від вихідного рівня лише на етапі індукції в анестезію (табл.5.1, рис 5.2).

Слід також зазначити, що в обох групах спостерігалася відносно схожа динаміка ІПП (табл.5.1, рис 5.3).

Так, вже на етапі індукції в обох групах спостерігалося достовірне зростання ІПП на 85,7±3,8% (p=0,001) та на 114,3±5,2% (p=0,001), відповідно, в порівнянні з вихідними значеннями (табл.5.1, рис 5.3). В подальшому на етапі інтубації, як і у першій, так і у другій групі достовірної різниці в порівнянні з етапом індукції не спостерігалося (p=0,962 та p=0,737, відповідно), хоча дані показники виявлялися достовірно вищими за вихідний рівень на 85,7±4,8% (p=0,001) та на 100,0±8,1% (p=0,001), відповідно.

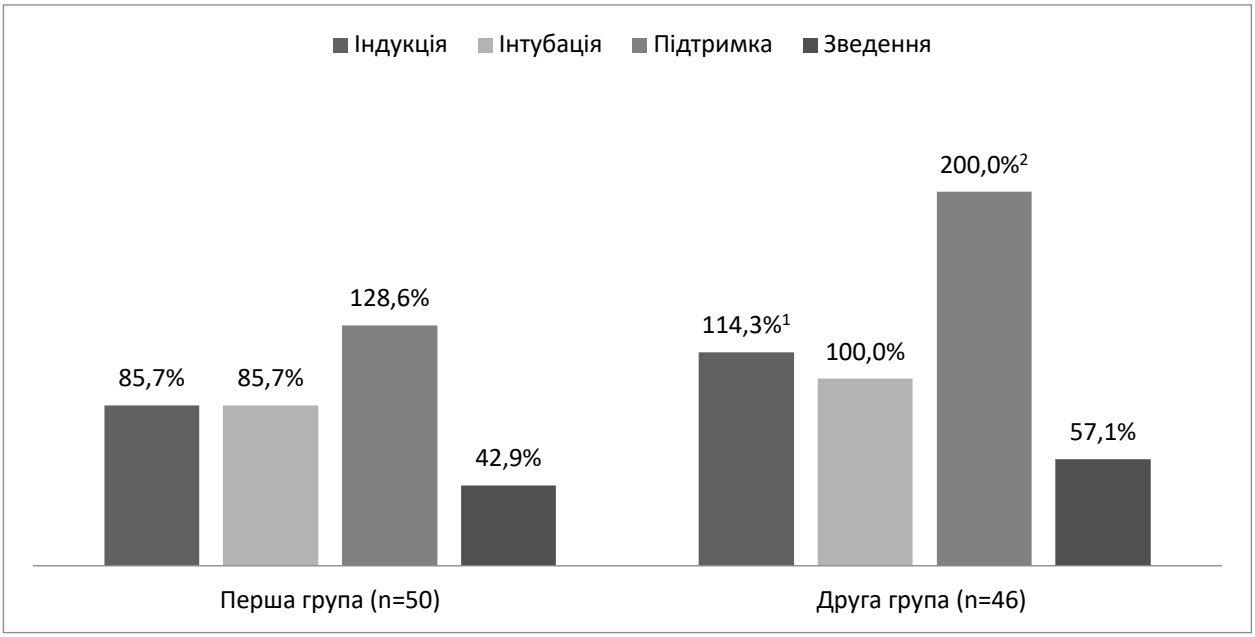


Рис. 5.3 Динаміка ІПП на етапах анестезії при використанні різних схем анестезіологічного забезпечення, % від вихідного рівня

Примітки: [1] – p=0,003 – між групами дослідження на етапі індукції

[2] – p=0,001 – між групами дослідження на етапі підтримки

Найвищі значення ІПП в обох групах спостерігалися на етапі підтримки анестезії. Зокрема, на даному етапі значення ІПП виявлялися на 128,6±7,5% (p=0,001) та на 200,0±11,6% (p=0,001) достовірно вищими за вихідні дані, що у деяких випадках вимагало корекції малими дозами норадреналіну (табл.5.1, рис 5.3).

Що стосується значення ІПП на етапі зведення грудини, то відмічалося його достовірне зниження порівняно з попереднім рівнем в обох групах дослідження на 60,1±4,7% (p=0,001) та на 90,9±5,3% (p=0,001), відповідно (табл.5.1, рис 5.3).

Таким чином, в обох групах дослідження спостерігалася схожа динаміка ІПП зі зростанням на етапі індукції, збереженням такого ж рівня на етапі інтубації, досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії та достовірним зниженням на етапі зведення грудини.

Також, не спостерігалося достовірних змін між групами дослідження стосовно результатів BIS-моніторингу (табл.5.1, рис 5.4).

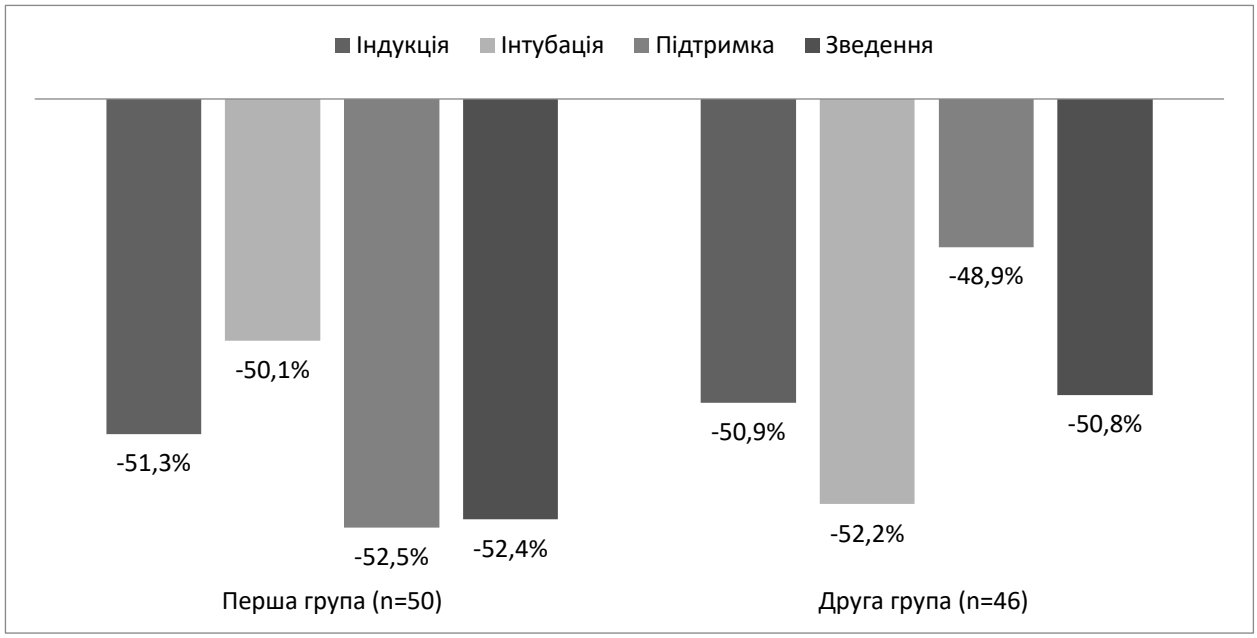


Рис. 5.4 Динаміка BIS на етапах анестезії при використанні різних схем анестезіологічного забезпечення, % від вихідного рівня

Як видно з рисунка 5.4, на всіх етапах анестезіологічного забезпечення достовірних змін рівня BIS в порівнянні як з попередніми значеннями, так і між групами дослідження не спостерігалося, що свідчить про належну ефективність седативного компонента мультимодальної малоопіоїдної анестезії.

5.2 Порівняльна оцінка змін біохімічних показників стресу та значень кардіоспецифічних ферментів при використанні різноманітних схем анестезіологічного забезпечення

При порівнянні динаміки рівня гемоглобіну в обох групах дослідження достовірної різниці між ними на усіх етапах анестезіологічного забезпечення не спостерігалося. Хоча й відмічалося достовірне зниження рівня гемоглобіну після переведення на штучний кровообіг на 22,2±0,8% (p<0,001) та на 25,3±2,0% (p<0,001) у першій та другій групі, відповідно, в порівнянні з вихідними значеннями, однак між собою дані показники достовірно не відрізнялися (p=0,52) (рис.5.5).

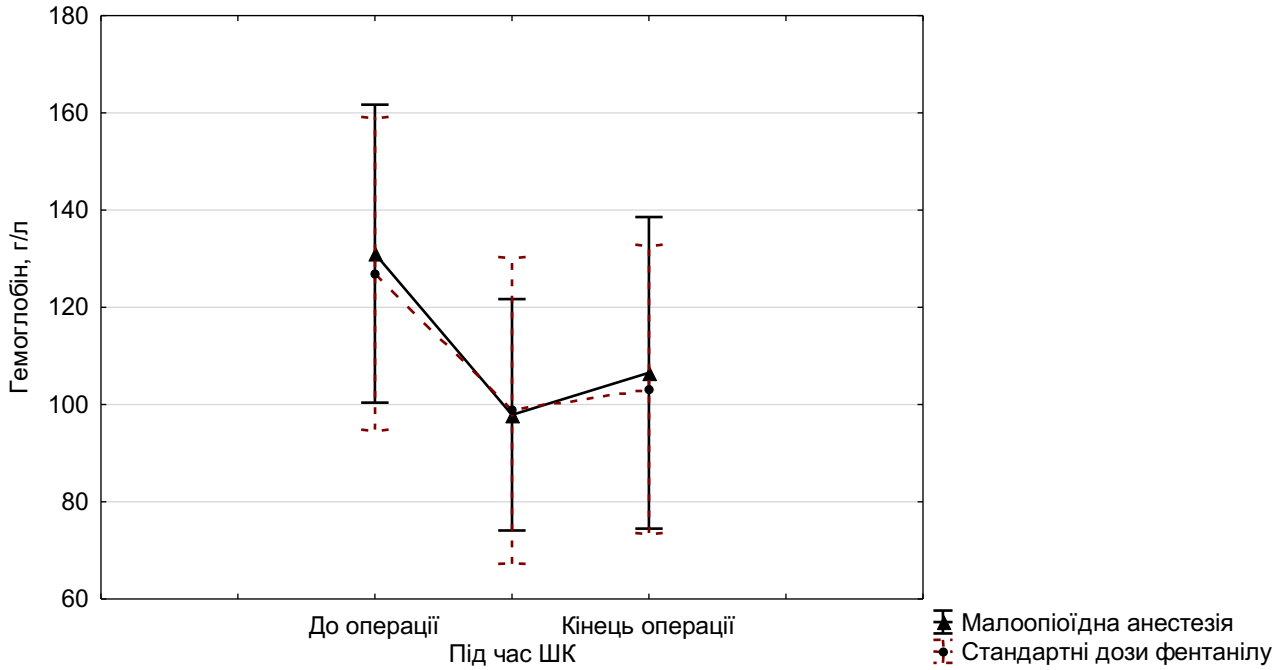


Рис. 5.5 Порівняльна оцінка змін гемоглобіну при використанні різноманітних схем анестезіологічного забезпечення

Що стосується динаміки венозного лактату, то достовірної різниці між рівнем лактату в обох групах до початку операції (p=0,71) та під час штучного кровообігу не виявлялось (p=0,097) (рис.5.6).

Водночас, під кінець операції фіксувався достовірно вищий на 33,3±1,4% (p=0,0002) рівень лактату у пацієнтів першої групи в порівняні з другою (рис.5.6).

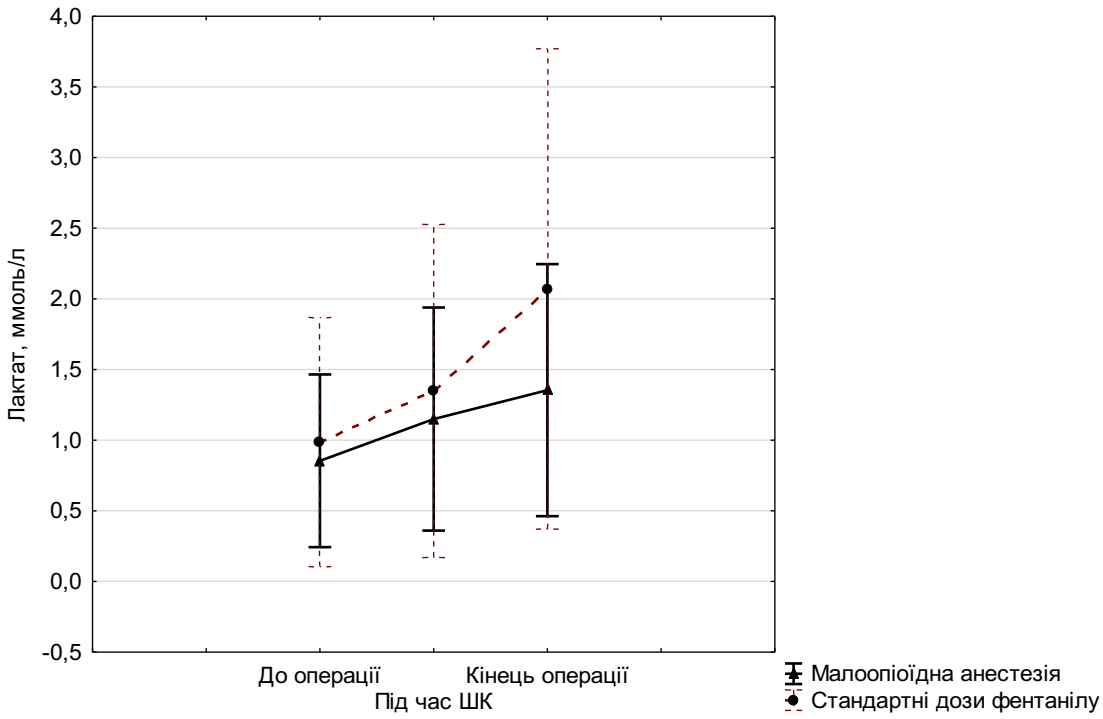


Рис. 5.6 Порівняльна оцінка змін венозного лактату при використанні різноманітних схем анестезіологічного забезпечення

Не дивлячись на достовірно вищий рівень лактату у пацієнтів другої групи під кінець операції (p=0,001), його значення не перевищували допустимого рівня для такого типу операцій, що свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії і тканинного газообміну [139, 140].

Також було не виявлено достовірної різниці між показниками глюкози в обох групах до операції (p=0,46) та під час штучного кровообігу (p=0,91) (рис. 5.7).

Водночас, під кінець операції, якщо в першій групі відмічалося подальше достовірне зростання рівня глюкози на 35,4±2,5% (p<0,001), то у другій групі фіксувалася тенденція до її зниження (p=0,26) (рис. 5.7). Більше того, на даному етапі у пацієнтів першої групи рівень глюкози визначався на 20,5±0,6% (p=0,0005) вищим в порівнянні з другою групою (рис. 5.7).

Загалом, динаміка рівню глюкози під час кардіохірургічних втручань у пацієнтів з малоопіоїдною анестезією опосередковано свідчила про відсутність надмірної стресової відповіді при даній схемі анестезії.

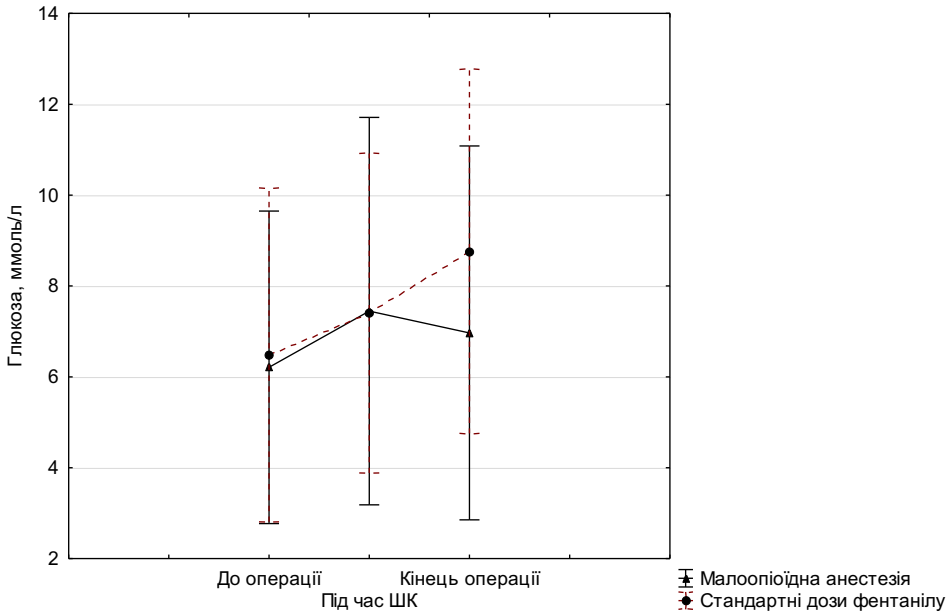


Рис. 5.7 Порівняльна оцінка змін глюкози при використанні різноманітних схем анестезіологічного забезпечення

Щодо динаміки кортизолу, то до початку хірургічного втручання достовірної різниці між рівнем даного показника у обох групах дослідження не спостерігалося (p=0,59) (рис. 5.8).

В подальшому в обох групах відмічалося достовірне зростання рівня кортизолу на 91,3±3,8% (p=0,000001) та на 37,5±1,2% (p=0,000007), відповідно, безпосередньо після операції, причому у пацієнтів другої групи рівень кортизолу виявлявся достовірно нижчим на 48,4±2,1% (p=0,000001) в порівнянні з першою групою (рис. 5.8).

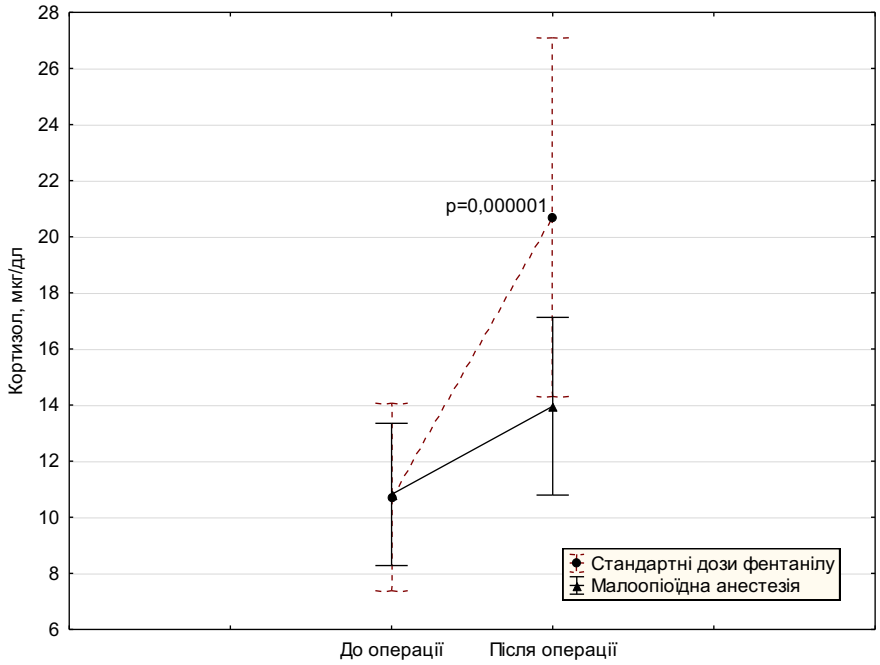


Рис. 5.8 Порівняльна оцінка змін кортизолу при використанні різноманітних видів анестезіологічного забезпечення

Більше того, варто зазначити, що у жодного пацієнта другої групи рівень кортизолу не піднімався вище референсних значень, тоді як у першій групі у 28 (56,0%) пацієнтів кортизол виявлявся вище референсних значень.

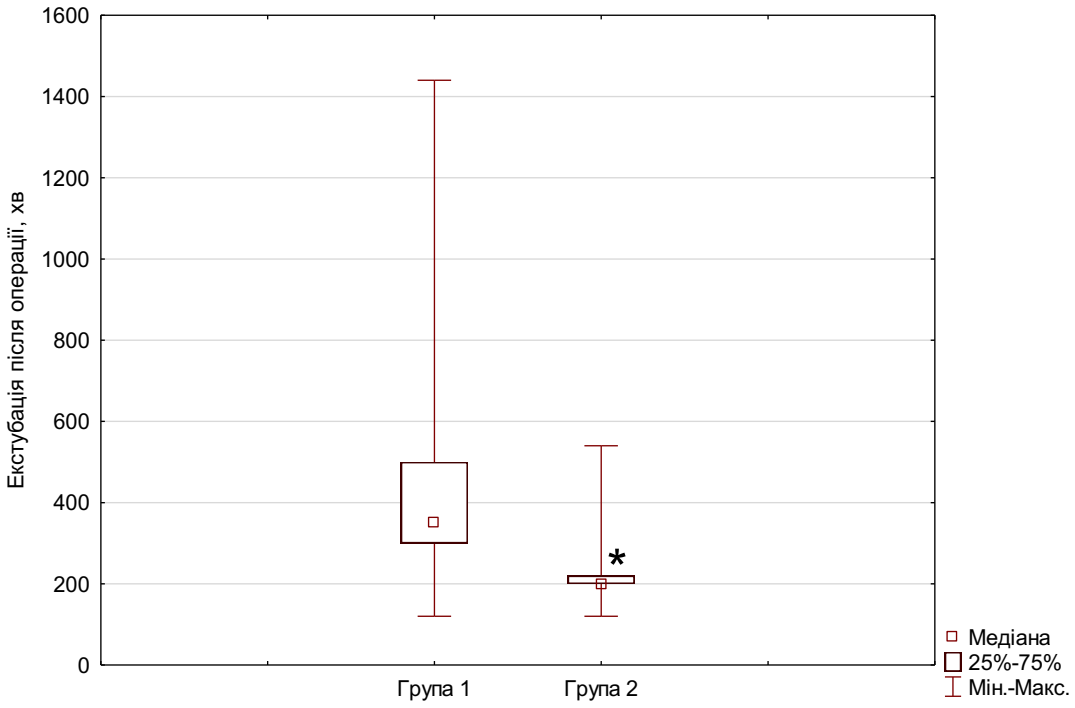
Таким чином, аналіз показників глюкози, лактату та кортизолу свідчив, про адекватність анестезіологічного забезпечення в обох групах. Однак, при використанні схеми малоопіоідной анестезії, значення вищевказаних показників були достовірно нижче, що говорило про більш ефективний ноцицептивний захист організму пацієнтів від хірургічного стресу.

Динаміка середніх значень кардіоспецифічних ферментів в обох групах відповідала неускладненому перебігу для кардіохірургії, (в I групі: TnI = 1,86 ± 0,74 мг / мл, CPK-MB = 7,26 ± 1,2 Од / л; у II групі: TnI = 1,93 ± 0,35 мг / мл, CPK-MB = 7,46 ± 1,4 ОД / л (p> 0,5)). На 2-й день п / о зниження цих показників спостерігалося в I групі на 25,2 ± 1,7% (для TnI), на 20,1 ± 1,1% (для CPK-MB) та в II групі на 26,9 ± 1,4% (для TnI), на 19,6 ± 1,08% (для CPK-MB) (p> 0,5)).

5.3 Порівняльна оцінка використаних методів анестезії на реабілітацію хворих в післяопераційному періоді

Загалом, між групами дослідження виявлялась достовірна різниця стосовно часу екстубації та тривалості перебування у ВІТ після кардіохірургічного втручання. Так, у пацієнтів першої групи достовірно пізніше проводилась екстубація трахеї в порівняні з пацієнтами другої групи на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.) проти на 205±5,3 хвилині (від 198 до 224), p=0,0001) (рис.5.9).

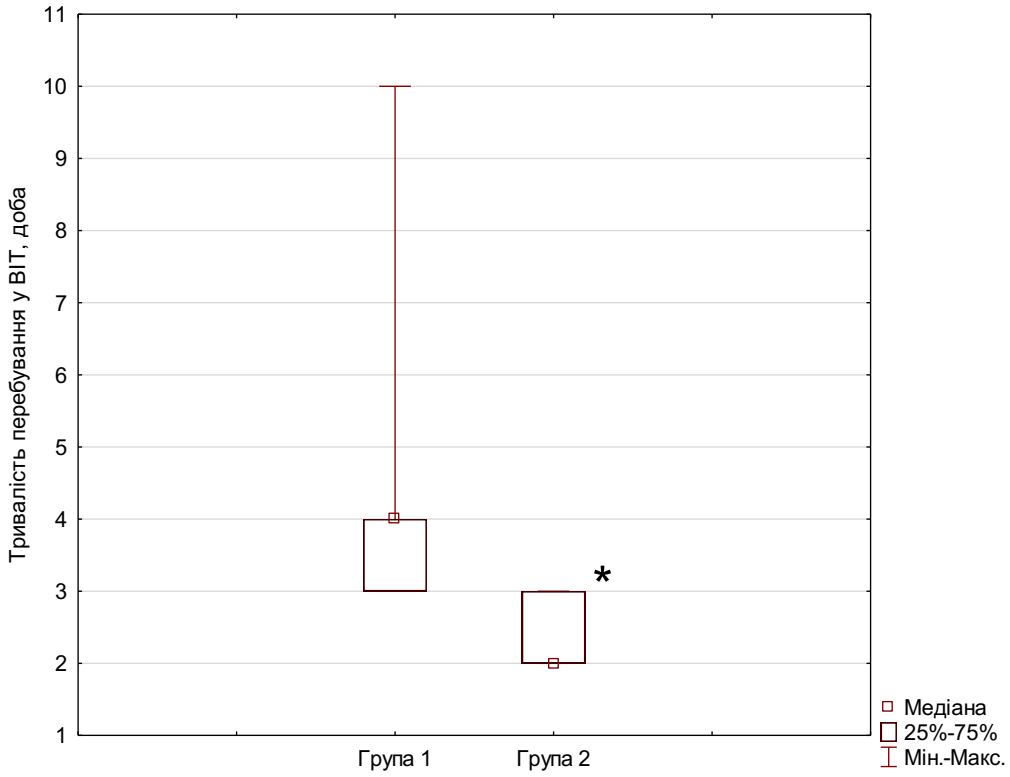
Позитивний вербальний контакт у пацієнтів другої групи був зафіксований через 18,6±3,4 хв. після закінчення анестезії та припинення інгаляції севофлурану. Також, у дослідженні пацієнти не мали жодної скарги, повідомлень, щодо інтраопераційних подій, або будь-яких побічних ефектів, які могли би бути пов'язані з використанням лідокаїну (аритмія, металевий присмак, шум у вухах і зорові порушення).



Примітка. * - p=0,0001

Рисунок 5.9 Порівняльна характеристика часу екстубації пацієнтів після операції залежно від методики анестезії, хв.

Крім того, у пацієнтів першої групи також виявлявся достовірно триваліший період перебування у ВІТ в порівнянні з пацієнтами другої групи (4±0,01 доби (від 3 до 10) проти 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001) (рис.5.10).



Примітка: * - p=0,0001

Рисунок 5.10 Порівняльна характеристика тривалості перебування у ВІТ пацієнтів після операції залежно від методики анестезії, хв.

Важливим етапом порівняння двох методик анестезії була також оцінка ефективності анальгезії самими пацієнтами з використанням відповідних шкал. Так, достовірної різниці між оцінкою за цифровою шкалою болю в перший післяопераційний день між групами дослідження не спостерігалося: у першу годину після екстубації у першій групі - 4,0 бали (від 4,0 до 6,0 балів) проти 4,0 (від 3,0 до 4,0), p=0,34), через 6-8 годин у першій групі - 4,0 (від 3,0 до 5,0 балів проти 3,0 (від 2,0 до 3,0), p=0,13) (рис. 5.11).

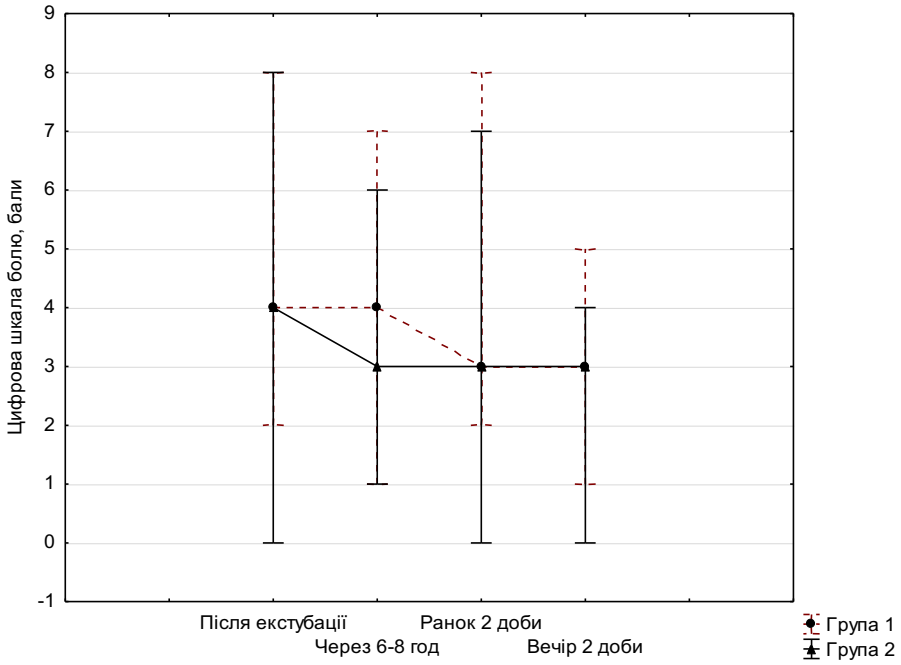


Рисунок 5.11 Динаміка результатів оцінки за цифровою візуальною шкалою у ранній післяопераційний період при використанні різних методик анестезії

В той же час, надалі на ранок другої доби через 24 години п/о спостерігалася достовірно нижча оцінка за цифровою шкалою болю у пацієнтів другої групи в порівнянні з першою групою 3,0 (від 2,0 до 3,0) проти 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів, p=0,035).

Крім того, дана достовірна різниця зберігалася між групами дослідження і на вечір другої доби через 36 годин п/о 2,5 (від 1,0 до 3,0) проти 3,0 (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,041) (рис. 5.11).

Що стосується оцінки за Comfort Behavior Scale, то як і при оцінці за цифровою шкалою болю, одразу після екстубації достовірної різниці між групами дослідження не спостерігалося 18,0 (від 17,0 до 20,0 балів) у першій групі проти 17,0 (від 13,0 до 21,0) у другій групі, p=0,11) (рис. 5.12).

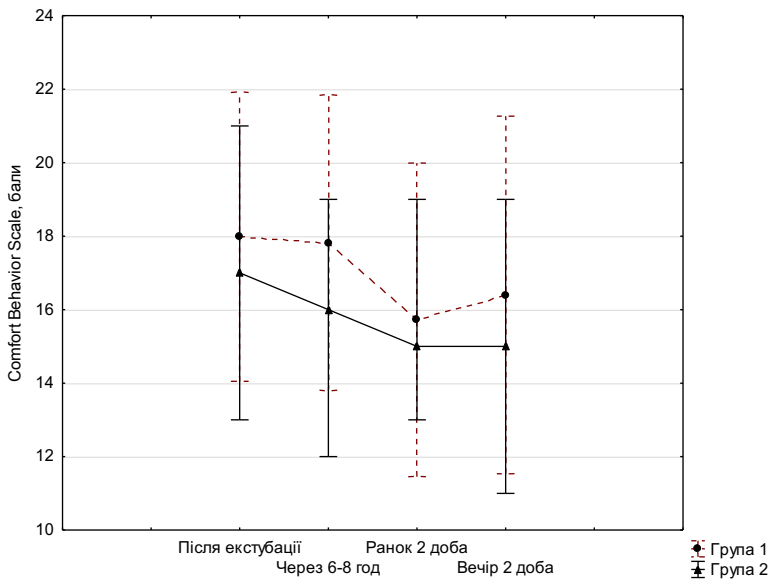


Рисунок 5.12 Динаміка результатів оцінки за Comfort Behavior Scale у ранній післяопераційний період при використанні різних методик анестезії

Однак, вже через 6-8 годин у пацієнтів другої групи виявлялась достовірно нижча оцінка за даною шкалою в порівнянні з пацієнтами першої групи 16,0 (від 12,0 до 19,0), проти 17,5 (від 16,0 до 19,0), p=0,03) (рис.5.12).

Достовірно нижча оцінка за Comfort Behavior Scale у пацієнтів другої групи в порівнянні з пацієнтами першої групи фіксувалось також через 24 години п/о (15,0(13,0;19,0) проти 15,5(14,0;18,0), p=0,001) та через 36 годин (15,0 (13,0;19,0 проти 17,0 (14,0;18,0), p=0,023) другої доби (рис.5.12).

Варто зазначити, що за даними оцінки за Comfort Behavior Scale безпосередньо після екстубації у 3,1 рази (p=0,011) частіше у пацієнтів першої групи потребувалось застосування додаткового знеболення в порівнянні з пацієнтами другої групи (рис. 5.13).

Більше того, через 6-8 годин у пацієнтів першої групи у 5,7 разів (p=0,003) частіше згідно з оцінкою за даною шкалою потребувалось додаткове застосування анальгетиків (рис. 5.13).

Крім того, достовірно частіше у 1,95 раз (p=0,042) фіксувалася потреба у знеболенні серед пацієнтів першої групи в порівнянні з другою групою (рис. 5.13).

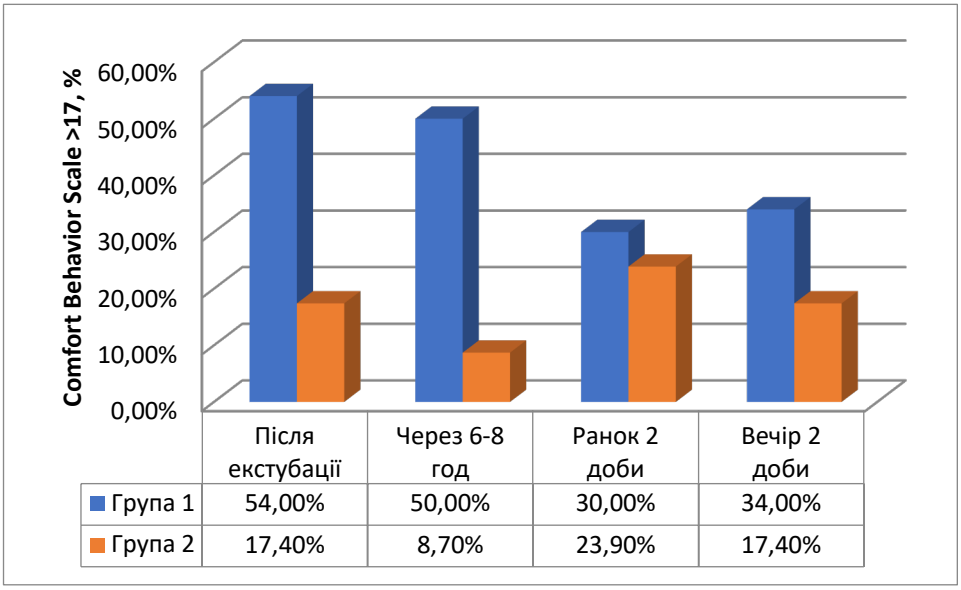


Рис. 5.13 Порівняльна характеристика поширеності оцінки за Comfort Behavior Scale >17 залежно від методики анестезії, %

В результаті проведеного дослідження було встановлено наступну кількість ускладнень, пов’язаних з використання опіоїдів та свідчило, що кількість пацієнтів, які мали ускладнення у другій групі складала – 8 пацієнтів (17,6%), проти значно вищий відсоток пацієнтів, які мали ускладнення у першій группі дослідження – 33 пацієнта (66%) (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Кількісне порівняння ускладнень у пацієнтів різних груп дослідження

Ускладнення	**Групи**	
	І гр. контрольна	**ІІ гр. ММОА***
Загальна кількість пацієнтів, які отримали ускладнення, %	66% (33)	17,6% (8)
Післяопераційна нудота	36,4% (12)	25%(2)
Блювота	18%(6)	50%(4)
Запаморочення	30,3%(10)	25%(2)
Сухість у роті	6%(2)	25%(2)
Ретенція сечовипускання	88%(29)	12,5%(1)
Пролонгація парезу кишківника	91%(30)	-
Розлади сну	55%(18)	25%(2)

Примітки:

1. ** – ММОА – мультимодальна малоопіоїдна анестезія.

Таким чином, проведений аналіз ефективності досліджуваних методик анестезії щодо п/о реабілітації пацієнтів і п/о анальгетичного ефекту, продемонстрував переваги малоопіоїдної анестезії, в порівнянні з анестезією з рутинними дозами опіоїдних анальгетиків.

Висновки до 5 розділу

На основі проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

- зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки, тоді як у пацієнтів другої групи середні значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення;
- зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції, підтримки та зведення грудини, тоді як у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення та достовірно відрізнялися від вихідного рівня лише на етапі індукції в анестезію;
- в обох групах дослідження спостерігалася схожа динаміка ІПП зі зростанням на етапі індукції, збереженням такого ж рівня на етапі інтубації, досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії та достовірним зниженням на етапі зведення грудини;
- на всіх етапах анестезіологічного забезпечення достовірних змін рівня BIS ($p>0,05$) в порівнянні як з попередніми значеннями, так і між групами дослідження не спостерігалося, що свідчить про належну ефективність седативного компонента мультимодальної малоопіоїдної анестезії;
- Проведення малоопіоїдної анестезії характеризувалося на 33,3±1,4% ($p=0,0002$) достовірно нижчим рівнем венозного лактату в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу;
- Використання малоопіоїдної анестезії супроводжувалося на 20,5% ($p=0,0005$) достовірно нижчим рівнем глюкози в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу;
- Рівень кортизолу безпосередньо після операції у пацієнтів другої групи виявлявся достовірно нижчим на 48,4±2,4% ($p=0,000001$) в порівнянні з першою групою;
- Динаміка середніх значень кардіоспецифічних ферментів в обох групах відповідала неускладненому перебігу для кардіохірургії, в І групі: TnI=1,86±0,74 мг/мл,

КФК-МВ = 7,26±1,2 Од/л; у II групі: TnI = 1,93±0,35 мг/мл, КФК-МВ=7,46±1,4 ОД/л (p>0,5) що підтверджується відсутністю ендокринно-метаболічних зрушень і патологічним збільшенням рівня кардіоспецифічних ферментів;

- у пацієнтів першої групи достовірно пізніше проводилась екстубація трахеї в порівняні з пацієнтами другої групи на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.), проти 205±5,3 хвилин (від 198 до 224), p=0,0001);
- у пацієнтів першої групи також виявлявся достовірно триваліший період перебування у ВІТ в порівнянні з пацієнтами другої групи 4±0,01 доби (від 3 до 10), складав 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001);
- у пацієнтів другої групи достовірно нижча оцінка за цифровою шкалою болю в порівнянні з першою групою через 24 години п/о – 3,0 бали (від 2,0 до 3,0) проти 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,035) і через 36 годин – 2,5 бали (від 1,0 до 3,0), 3,0 (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,041);
- у пацієнтів другої групи виявлялась достовірно нижча оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale в порівнянні з пацієнтами першої групи через 6-8 годин – 16,0 (від 12,0 до 19,0) проти 17,5 балів (від 16,0 до 19,0), p=0,03), на ранок через 24 години п/о 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), проти 15,5 (від 14,0 до 18,0), p=0,001) та на вечір через 36 годин п/о - 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), проти 17,0 балів (від 14,0 до 18,0), p=0023).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1.Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением / Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2019. – №2. – С. 99 – 106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

2.Loskutov O., Danchyna T., Kolesnykov V., Druzina A., Todurov B. / Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to solve the issue of adequate intraoperative analgesia // Georgian Medical News – 2019. – №4 (289). – С. 7 – 11. *(Здобувач особисто*

розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).

3.Loskutov O., Danchyna T., Dzuba D., Druzina A. / The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. // Kardiochir Torakochir Pol – 2020. – №17 (3). – С. 111 – 116. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасна концепція будь - якого анестезіологічного супроводу хворих кардіохірургічного профілю повинна забезпечувати максимальний рівень «аналгетичного комфорту», адекватний гіпнотичний ефект з мінімальними побічними ефектами впливу на системну гемодинаміку і коронарний кровотік, забезпечуючи в той же час і можливість ранньої післяопераційної реабілітації.

На даний час у літературних джерелах досить ретельно описаний характер можливих ускладнень використання стандартних (рутинних) доз опіоїдів під час анестезіологічного забезпечення [124 – 128, 130].

Виходячи з результатів проведеного дослідження – загальна кількість ускладнень зафіксованих у пацієнтів першої групи становила – 66% (33 пацієнта), у пацієнтів другої групи ускладнення були зафіксовані у – 8 пацієнтів (17,6%) (табл.5.2). Результат підтверджував дані літературних джерел, щодо побічних ефектів у пацієнтів, яким використовували стандартне дозування опіоїдних анальгетиків та мав схожий характер розподілу ускладнень. Світові дослідження показали, що до 65 % пацієнтів мають побічні ефекти після вживання опіоїдів: розвиток післяопераційної нудоти - 33 %, випадків, блювоти – у 19%, запаморочення у 29 %, сонливість реєструється у 29% випадків, дисгевзія - 8%, сухість у роті - 5%, ретенція сечовипускання, пролонгація парезу кишківника – до 95%, проблеми розладу сну спостерігаються до 50 %, респіраторна депресія та гіпералгезія [124 – 128, 130].

Також, сучасні наукові дослідження, присвячені використанню опіоїдів в плані анестезіологічного забезпечення свідчать, що опіоїди були ідеальними агентами для вирішення анестезіологічних потреб у минулому, однак, на сучасному етапі, шляхом використання альтернативних аналгетичних агентів, можна ефективно заблокувати симпатичні реакції та досягти гемодинамічної стійкості. Тому, за думкою багатьох авторів, рекомендується мінімізувати інтраопераційне застосування опіоїдів у пацієнтів під час операції [65].

Аналіз застосовуваних у наш час методів знеболення свідчить про надмірне призначення опіоїдів, що привело до «опіоїдної кризи», що в свою чергу викликало ряд необхідних рекомендацій з боку American Pain Society (APS) and the American Society of Anesthesiologists (ASA) [24, 25], направлених на використання альтернативних методів знеболення, які використовують замість опіоїдів - мультимодальну аналгезію з включенням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП).

Мультимодальні та мульти - аналгетичні методики з використанням малих доз опіоїдів (або зовсім безопіоїдів) в комбінації з неопіоїдним анальгетиком стають все більш популярними. Останнім часом подібні ризики, спричинені опіоїдами, викликали підвищену зацікавленість до використання неопіоїдних анальгетичних адьювантів [73, 74].

Але, на даний час, не існує чіткої методики, немає досі сформованих та уніфікованих рекомендацій, щодо оптимізації та використання, дозування препаратів для виконання мультимодальної анестезії, тощо. Таким чином, усе вищевикладене й визначило завдання цього дослідження.

В ході виконання роботи проводилося визначення ефективності методики малоопіоїдної анестезії, досліджувалося запобігання та мінімізація загальновідомих ускладнень, негативних побічних ефектів наркотичних анальгетиків, в результаті якої було розроблено методику малоопіоїдної анестезії з використанням внутрішньовенного лідокаїну, кетаміну, декскетопрофену трометамолу та магнезії.

Представлена робота виконана на підставі аналізу результатів обстеження й лікування 96 пацієнтів, що проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» з приводу ІХС, яким проводилося планове АКШ в умовах штучного кровообігу.

Всі хворі були обстежені із використанням клінічних, інструментальних та лабораторних методів, включаючи такі обстеження як: ЕКГ, ехокардіографію, коронарографію. Діагноз ІХС був встановлений на основі аналізу даних клінічного

анамнезу захворювання, клінічних ознак та за результатами лабораторно - інструментальних методів дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою комп'ютерної програми «Statistica-6». Для визначення достовірності статистичних показників (p) застосовувався t-критерій Стьюдента, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, та χ^2 – для якісних даних. Статистично значущими відмінності вважали при рівні $p < 0,05$. Для оцінки однорідності вибірок по номінальним ознаками використовувався принцип статистичної незалежності двох номінальних ознак.

На першому етапі дослідження всі пацієнти були розділені на 2 групи відповідно за методикою анестезіологічного забезпечення.

У *першій групі (N = 50*) індукція складалася з внутрішньовенного введення (в/в) пропофолу в дозі 1,54±0,1 мг/кг, який вводився по 40 мг з проміжком 15 - 20 сек. Після введення гіпнотика, всі хворі в/в отримували фентаніл в дозі 1,3±0,2 мкг/кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії, м'язова релаксація досягалася в/в введенням піпекуронія бромиду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводилася інтубація трахеї.

Друга група пацієнтів (N = 46) під час індукції, також, отримувала внутрішньовенне введення (в/в) пропофолу в дозі 1,52±0,1 мг/кг, який вводився по 40 мг з проміжком 15 - 20 сек., одночасно, пацієнтам в/в вводили розчин лідокаїну 1 % - 1 мг/кг болюсно, в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг та фентаніл в дозі 1,28 ± 0,3 мкг/кг. Аналогічно, міорелаксація досягалася в/в введенням піпекуронія бромиду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводилася інтубація трахеї.

Підтримка анестезії у I групі здійснювалася інгаляцією севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК)-1,7±0,25 МАК. Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою: МАКawake=0,34×МАКтабл.×2. Перед початком ШК внутрішньовенно вводили пропофол 0,82±0,12 мг/кг (табл.2.4). При дозуванні севофлурану орієнтувалися на показники біспектрального індексу (BIS), підтримуючи їх у межах 40%-50%.

Підтримання аналгезії під час оперативного втручання проводилося введенням фентанілу в дозі 4,66±1,58 мкг/кг/год.

Етап підтримання анестезії у II групі починався з інгаляції севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) - 1,9±0,6 МАК.

Для пацієнтів II групи одночасно була налагоджена безперервна внутрішньовенна інфузія 1% лідокаїну у цільовій концентрації 1,5 - 2 мг/кг/год. Внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжували по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії.

Перед початком оперативного втручання пацієнтам II групи (перед розрізом) внутрішньовенно додавали субнаркотичну дозу кетаміну (0,5 мг/кг).

Підтримання аналгезії II групи під час оперативного втручання також проводилося введенням фентанілу. Середня доза фентанілу, яка була використана на весь час анестезіологічного забезпечення склала 1,29±0,32 мкг/кг/год.

Всі пацієнти II групи перед стернотомією отримували в/в магнезії сульфат 20 - 30 мг/кг.

Знеболювання у ранньому післяопераційному періоді у першій групі (N = 50) здійснювалося призначенням опіоїдного аналгетику (10 мг 1% морфіну гідрохлориду) кожні 6 годин.

Знеболювання пацієнтів другої групи (N = 46, малоопіоїдної) у ранньому післяопераційному періоді забезпечувалося препаратом групи нестероїдних протизапальних засобів - декскетопрофену трометамолом, в/в 50 мг кожні 6-8 годин на протязі 2 діб, парацетамолом (Інфулган) — ненаркотичний анальгетик 1 г – 2-4 рази на добу, та пролонгованою інфузією ввнутрішньовенного лідокаїну на перші дві години п/о періоду 1,5 – 2 мг/кг/год.

Застосовані у дослідженні методи клінічного обстеження та статистичної обробки даних були загальноприйнятими для даної категорії пацієнтів та

стандартизованими, що дало змогу одержувати відтворювані дані з високим ступенем надійності.

На другому етапі дослідження, яке відображено у 3 розділі, було досліджено порівняння показників функціонування системної гемодинаміки, динаміку біохімічних показників стресу та кардіоспецифічних ферментів, на всіх етапах анестезіологічного забезпечення у пацієнтів першої групи, яким проводилося анестезіологічне забезпечення з використанням комбінації севофлурану, пропофолу та фентанілу (50 пацієнтів).

В результаті було визначено, що:

- ✓ зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки впродовж усього анестезіологічного забезпечення з підвищенням на етапі інтубації на 29,6±2,9% (p=0,001) та зниженням на етапах індукції в анестезію та підтримання анестезії на 26,5±4,2% (p=0,001) та на 25,6±4,1% (p=0,002) відповідно;
- ✓ зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції на 32,1±3,3% (p=0,001), та підтримки на 27,5±3,2% (p=0,001), на етапі інтубації у досліджені спостерігалось достовірне зростання АТсер на 25,9±2,7% (p=0,009) та під час розрізу і стернотомії на 24,8±3,1% (p=0,003) та на 24,7±2,8% (p=0,003), відповідно;
- ✓ динаміка ІПП - зі зростанням на етапі індукції на 85,7±3,8% (p=0,001), збереженням такого ж рівня на етапі інтубації, максимальні значення підвищення ІПП реєструвалося на етапі підтримки анестезії на 128,6±7,4% (p=0,001) та достовірним зниженням на етапі зведення грудини на 60,1±4,7% (p=0,001);
- ✓ на всіх етапах анестезіологічного забезпечення достовірних змін рівня BIS (p>0,05) в порівнянні з попередніми значеннями дослідження не спостерігалося;
- ✓ у першу післяопераційну добу не виявлялося достовірної різниці між показниками лактату на ранок та на вечір, p=0,18;
- ✓ в кінці операції реєструвалося достовірне зростання рівня глюкози на 35,4±2,5% (p<0,001);

- ✓ до кінця операції спостерігалося достовірне зростання рівню кортизолу - на 91,3±3,8% (p=0,000001), а його середнє значення складало 20,70±3,26 нмоль/л;
- ✓ у пацієнтів першої групи екстубація трахеї проводилася в середньому на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.);
- ✓ тривалість перебування у ВІТ складала 4±0,01 (від 3 до 10) доби;
- ✓ у пацієнтів першої групи оцінка за цифровою шкалою болю через 24 години складала 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,15, через 36 годин 3,0 (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,00001;
- ✓ у пацієнтів першої групи оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale через 6 годин складала 17,5 бали (від 16,0 до 19,0), p=0,03, через 24 години - 15,5 балів (від 14,0 до 18,0), p=0,001, через 36 годин - 17,0 балів (від 14,0 до 18,0), p=0023.

Відомо, що важливим елементом захисту міокарда від ішемії під час кардіохірургічних втручань вважається дотримання оптимального співвідношення між доставкою кисню та його споживанням міокардом, що досягається за умови підтримки АТсер в межах норми у комбінації з помірною брадикардією, але аналіз результатів дослідження першої групи показав, що зміни ЧСС та АТсер у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки впродовж усього анестезіологічного забезпечення.

Це доповнює дослідження багатьох авторів, щодо необхідності зменшення використання опіоїдних анальгетиків, задля запобігання розвитку інтраопераційної значної амплітуди гемодинамічних показників, також, попередження розвитку гіпералгезії та подовженого часу пацієнтів на штучній вентиляції легень та у ВІТ, що потенційно погіршує якість реабілітації та комфорту пацієнтів.

За даними проведених досліджень, при порівнянні показників функціонування системної гемодинаміки, динаміки біохімічних показників стресу та кардіоспецифічних ферментів на всіх етапах анестезіологічного забезпечення у пацієнтів другої групи (46 пацієнтів), яким проводилося анестезіологічне забезпечення методикою малоопіоїдної анестезії зі застосуванням

внутрішньовенного лідокаїну, кетаміну, декскетопрофену трометамолу та магнезії, були отримані наступні результати:

- ✓ у пацієнтів другої групи значення ЧСС на етапі індукції виявлялося незначне зниження на 16,9±2,4% (p=0,001), на етапі інтубації трахеї відзначалась лише тенденція до зростання ЧСС щодо попередніх значень (p=0,695), надалі значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення щодо попередніх значень (p>0,1);
- ✓ у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення та достовірно відрізнялися від вихідного рівня лише на етапі індукції в анестезію 8,0±0,7% (p=0,008);
- ✓ аналіз динаміки ІПП показав зростання даного показника на етапі індукції на 114,3±5,2% (p=0,001), досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії на 50,0±3,9% (p=0,001), на етапі зведення грудини виявлялося достовірне зниження на 90,9±5,3% (p=0,001), надалі зміни значення ІПП не мали достовірних змін відносно попереднього рівня (p>0,1);
- ✓ на всіх етапах анестезіологічного забезпечення мультимодальної малоопіоїдною методикою, достовірних змін рівня BIS (p>0,05) в порівнянні з попередніми значеннями дослідження не спостерігалося;
- ✓ на кінець операції значення лактату виявлялося на 40,0±2,4% (p=0,001) достовірно вищим в порівнянні з вихідним значенням та на 16,7±0,6% (p=0,013) достовірно вищим ніж під час штучного кровообігу, проте зростання даних показників знаходилося в межах референтних значень;
- ✓ під кінець операції виявлялася тенденція до зниження рівня глюкози в порівнянні з попереднім етапом на 9,46±1,8% % (p=0,26), хоча значення даного показника залишалися достовірно вищими на 12,9±0,5% в порівнянні з вихідним рівнем (p=0,018);
- ✓ спостерігалося достовірне зростання рівня кортизолу на 35,7±2,1%, щодо вихідного рівня, однак він залишався у межах фізіологічних норм;
- ✓ у пацієнтів другої групи екстубація трахеї проводилася в середньому на 205± 5,3 хвилині п/о (від 198 до 224), p=0,0001;

- ✓ період перебування у ВІТ в середньому складав 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001;
- ✓ у пацієнтів другої групи оцінка за цифровою шкалою болю через 24 години п/о складала 3,0 бали (від 2,0 до 3,0) та на вечір через 36 годин п/о - 2,5 бали (від 1,0 до 3,0) p=0,0001;
- ✓ у пацієнтів другої групи оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale через 6-8 годин складала 16,0 (від 12,0 до 19,0), через 24 години - 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), та через 36 годин п/о - 15,0 (від 13,0 до 19,0), p= 0,017.

У небагатьох сучасних наукових джерелах описується перевага мультимодальних мало- або безопіоїдних методик анестезіологічного забезпечення, в плані зменшення відсотка післяопераційних ускладнень, пов'язаних з використанням опіоїдів, у порівнянні з традиційним опіоїдним знеболенням, але досі немає розроблених методик або цих рекомендацій недостатньо.

На наш час зустічаються тільки поодинокі повідомлення про використання методики малоопіоїдної анестезії [13, 95, 96], а отже, результати даного аналізу дослідження є новим вкладом у формування методики найбільш адекватної схеми мультимодального малоопіоїдного анестезіологічного забезпечення у кардіохірургії.

На підставі отриманих даних, була проведена порівняльна характеристика методик анестезіологічного забезпечення з використанням рутинних дох фентанілу та використання мультимодальної методики малоопіоїдної анестезії.

Таким чином, при порівняльній характеристиці було отримано наступні результати:

- ✓ у пацієнтів обох груп на етапі індукції в анестезію спостерігалося достовірне зниження ЧСС відносно вихідних рівнів на 26,5±4,2% (p=0,001, Група 1) та на 16,9±2,4% (p=0,001, Група 2), на етапі інтубації спостерігалося достовірне підвищення ЧСС порівняно з етапом індукції у пацієнтів першої групи на 29,6±2,9% (p=0,001), тоді як у другій групі спостерігалася лише тенденція до її зростання (p=0,703). В подальшому на етапі підтримки анестезії, у пацієнтів першої групи

спостерігалося достовірне зниження ЧСС в порівнянні з етапом інтубації на 21,9±2,3% (p=0,001) та на 25,6±4,1% в порівнянні з вихідним рівнем (p=0,001);

Таким чином, зміни ЧСС у пацієнтів першої групи характеризувалися значною амплітудою динаміки, тоді як у пацієнтів другої групи середні значення ЧСС виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення, що підтверджувало кращу стабільність гемодинамічних показників при використанні методики малоопіоїдної анестезії, яку було впроваджено.

✓ у пацієнтів на етапі індукції спостерігалося достовірне зниження АТсер як серед пацієнтів першої, так і другої групи на 32,4±2,8% (p=0,009) та 8,0±0,7% (p=0,008), відповідно, на етапі інтубації спостерігалося достовірне зростання даного показника на 25,9±2,7% (p=0,009) серед пацієнтів першої групи та встановлена лише його тенденція до зростання на 7,9±0,8% (p=0,016) серед пацієнтів другої групи, динаміка АТсер на етапі підтримки анестезії пацієнтів першої групи характеризувалася достовірним зниженням даного показника на 27,5±3,2% (p=0,001), тоді як у пацієнтів другої групи відмічалась лише тенденція до його зниження на 5,2±0,4% (p=0,099);

Таким чином, зміни АТсер у пацієнтів першої групи під час анестезіологічного забезпечення характеризувалися достовірним зниженням на етапах індукції, підтримки та зведення грудини, тоді як у пацієнтів другої групи значення АТсер знаходилося відносно на одному рівні.

✓ у пацієнтів першої групи динаміка ІПП виявлявся зі зростанням на етапі індукції на 85,7±3,8% (p=0,001, Група 1) та на 114,3±5,2% (p=0,001, Група 2), максимальні значення підвищення ІПП реєструвалися на етапі підтримки анестезії на 128,6±7,4% (p=0,001, Група 1) та 200,0±11,6% (p=0,001, Група 2), достовірним зниженням на етапі зведення грудини на 66,8±4,4% %; в подальшому на етапі інтубації, як і у першій, так і у другій групі достовірної різниці в порівнянні з етапом індукції не спостерігалося (p=0,962 та p=0,737, відповідно);

Таким чином, в обох групах дослідження спостерігалася схожа динаміка ІПП зі зростанням на етапі індукції, збереженням такого ж рівня на етапі інтубації,

досягненням максимальних значень на етапі підтримки анестезії та достовірним зниженням на етапі зведення грудини, що також підтверджувало безпечність використаної методики.

✓ На всіх етапах анестезіологічного забезпечення достовірних змін рівня BIS (p>0,05) в порівнянні як з попередніми значеннями, так і між групами дослідження не спостерігалося, що свідчило про належну ефективність седативного компонента мультимодальної малоопіоїдної анестезії;

✓ Проведення малоопіоїдної анестезії характеризувалося на 33,3±1,4% (p=0,0002) достовірно нижчим рівнем лактату в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу, що свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії і тканинного газообміну;

✓ Використання малоопіоїдної анестезії супроводжувалося на 20,5% (p=0,0005) достовірно нижчим рівнем глюкози в кінці операції в порівнянні з використанням рутинних доз фентанілу, що підтверджувало про відсутність надмірної стресової відповіді при даній схемі анестезії;

✓ Рівень кортизолу безпосередньо після операції у пацієнтів другої групи виявлявся достовірно нижчим на 48,4±2,4% (p=0,000001) в порівнянні з першою групою, більш того, у жодного пацієнта другої групи рівень кортизолу не піднімався вище референтних значень, тоді як у першій групі у 28 (56,0%) пацієнтів кортизол виявлявся вище референтних значень (p=0,019);

✓ У пацієнтів першої групи достовірно пізніше проводилась екстубація трахеї в порівняні з пацієнтами другої групи на 352±2,12 хвилині (від 298 до 502 хв.), проти 205± 5,3 хвилин (від 198 до 224), p=0,0001);

✓ У пацієнтів першої групи також виявлявся достовірно триваліший період перебування у ВІТ в порівнянні з пацієнтами другої групи 4±0,01 доби (від 3 до 10), складав 2±0,2 доби (від 2 до 3), p=0,0001);

✓ У пацієнтів другої групи достовірно нижча оцінка за цифровою шкалою болю в порівнянні з першою групою через 24 години п/о – 3,0 бали (від 2,0 до 3,0) проти 3,0 (від 3,0 до 5,0 балів), p=0,035), через 36 годин – 2,5 бали (від 1,0 до 3,0), 3,0 (від 2,0 до 4,0 балів), p=0,041);

✓ У пацієнтів другої групи виявлялась достовірно нижча оцінка за даною шкалою Comfort Behavior Scale в порівнянні з пацієнтами першої групи через 6-8 годин – 16,0 (від 12,0 до 19,0) проти 17,5 бали (від 16,0 до 19,0), p=0,03), на ранок через 24 години п/о 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), проти 15,5 балів (від 14,0 до 18,0), p=0,001) та на вечір через 36 годин п/о - 15,0 балів (від 13,0 до 19,0), проти 17,0 балів (від 14,0 до 18,0), p=0023).

Таким чином, результат проведеного дослідження підтверджує сучасну роботу Guinot P. (2019 рік), що менша доза опіоїдів сприятливо впливає на післяопераційне відновлення пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні операції зі ШК [13].

До того ж, як показали багато дослідників, Shneerson J., Isono S. та інші, опіоїди забезпечують початковий аналгетичний ефект, але потім зменшують больовий поріг до нижчого, ніж вихідний, що приводить до розвитку опіоїд – індукованої гіпералгезії, а це, в свою чергу, призводить до необхідності збільшення кількості препарату в ранньому післяопераційному періоді [21, 22, 23], що вкрай перешкоджає швидшому одужанню та комфорту пацієнтів [20, 62], що спостерігалося у порівнянні досліджуваних груп.

Результати проведеного дослідження показали, що введення більших доз опіоїдів після хірургічного втручання було пов'язане зі збільшенням знаходження пацієнтів в стаціонарі, що доповнює дослідження Oderda G. За 2007 рік [71].

Таким чином, у результаті проведених досліджень вперше в Україні було розроблено методику мультимодальної малоопіоїдної анестезії, яка створює оптимальні умови для адекватного забезпечення аналгетичного комфорту пацієнтів, підтверджує скорочення находження пацієнтів на штучній вентиляції легень, покращує реабілітацію та комфорт пацієнтів, а також, скорочує знаходження кардіохірургічних пацієнтів в лікарні, яким проводилося АКШ зі ШК.

Оскільки на даний час не має ідентичної схеми вирішення проблем анестезіологічного забезпечення у кардіохірургічних втручаннях, або не має достатніх даних, або не застосовується «повна» схема мультимодальної

малоопіоїдної анестезії, наше дослідження є актуальним, сучасним вкладом у розвиток та розповсюдження на сучасному просторі.

Впровадження в клінічну практику розроблених в ході дослідницької роботи методів малоопіоїдної анестезії, дозволило знизити кількість ускладнень, які повязані з використанням рутинних доз фентанілу з 66 % до 17,6% та дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

Дані, отримані в процесі виконання роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації впроваджені в практику в ДУ «Інститут серця МОЗ України» м. Київ та учбовий процес кафедри Анестезіології та Інтенсивної терапії НУОЗ імені П.Л. Шупика.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування результатів клінічної науково – дослідницької роботи та практичні рекомендації, щодо вирішення важливої сучасної науково - анестезіологічної проблеми, а саме − зниження проценту ускладнень, пов'язаних з використанням опіоїдних анальгетиків при проведенні анестезіологічного забезпечення, за рахунок введення обґрунтованої схеми мультимодальної малоопіоїідної анестезії, що дозволило поліпшити процес п/о реабілітації пацієнтів і знизити відсоток ускладнень, пов'язаних з побічною дією наркотичних анальгетиків при проведенні операцій АКШ в умовах ШК.

1. Аналіз сучасної проблематики використання опіоїдних анальгетиків показав, що використання сучасних схем анестезіологічного забезпечення, які містять стандартні дози опіоїдів, викликають різноманітні післяопераційні ускладнення у 65% пацієнтів, приводять до вираженої толерантності до опіоїдних анальгетиків, що формує гіпералгезію та погіршує реабілітацію хворих і подовжує тривалість їх находження у клініці.
2. Анестезіологічне забезпечення з використанням рутинних доз фентанілу викликало зниження ЧСС на 26,5±4,2%, АТсер на 32,1±3,3% та зростання ІПП на 85,7±3,8% – на етапі індукції; зростання ЧСС на 29,6±2,9%, АТсер на 25,9±2,7%, при відсутності змін зі сторони ІПП – на етапі інтубації; зниження ЧСС на 25,6±4,1%, АТсер на 27,5±3,2%, зростання ІПП на 128,6±7,4% – на етапі підтримання анестезії. При цьому реєструвалося достовірне зростання рівня глюкози на 35,4±2,5% та рівню кортизолу - на 91,3±3,8%, зростання рівня тропоніну І на 17,9±1,1%, однак, достовірної різниці МВ-КФК на всіх етапах спостереження не спостерігалося а тривалість перебування у ВІТ складала 4±0,01 доби.
3. Анестезіологічне забезпечення з використанням мультимодальної малоопіоїдної анестезії викликало зниження ЧСС на 16,9±2,4%, АТсер на 8,0±0,7% та зростання ІПП на 114,3±5,2% – на етапі індукції; надалі значення ЧСС, АТсер та значень ІПП виявлялися відносно на одному рівні впродовж усього анестезіологічного забезпечення. При цьому реєструвалося достовірне зростання

рівня лактату на 40,0±2,4%, рівня глюкози на 12,9±0,5% та рівню кортизолу - на 35,7±2,1%,, зростання рівня тропоніну I на 12,5±0,5%, рівню МВ-КФК на 17,1±0,6%, в порівнянні з доопераційним рівнем, однак, зростання даних показників відповідало звичайному рівню їх підвищення для операцій подібного типу і не перевищувало характерні значення для даної категорії пацієнтів, а тривалість перебування у ВІТ складала 2±0,2 доби.

4. Проведення порівняльного аналізу показало, що мультимодальна малоопіоїдна анестезія характеризувалася на 33,3±1,4% достовірно нижчим рівнем лактату, достовірно нижчим рівнем глюкози та кортизолу (на 20,5% и на 48,4±2,4%, відповідно), стабільністю системної гемодинаміки, відсутністю негативного впливу на рівень кардіоспецифічних ферментів, сприяла скороченню находження пацієнтів на штучній вентиляції легень, забезпечувала аналгетичний п/о комфорт, більш ранню реабілітацію пацієнтів і скорочувало перебування у ВІТ на 2±1,4% діб.

5. Впровадження в клінічну практику розробленої в ході дослідницької роботи методики мультимодальної малоопіоїдної анестезії у пацієнтів, котрим проводиться АКШ в умовах ШК, що дозволило знизити рівень ускладнень, пов’язаних з побічною дією опіоїдних анальгетиків, з 66% до 17,6% та надало можливість успішно оперувати хворих з ІХС високої групи ризику, сприяло прискоренню реабілітації пацієнтів та скороченню їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Методика мультимодальної малоопіоїдної анестезії

Для зниження ускладнень, пов'язаних з використанням рутинних доз опіоїдів при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу рекомендовано використовувати нижче наведену методику мультимодальної малоопіоїдної анестезії:

1. *ІНДУКЦІЯ В АНЕСТЕЗІЮ:*

- пропофол – 1,5 мг/кг (вводити по 40 мг з інтервалом 15 - 20 сек)
- в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг
- в/в лідокаїн 1% - 1 мг/кг болюсно
- в/в фентаніл 1 - 1,5 мкг/кг
- в/в введення піпекуронію броміду - 0,1 мг/кг (після досягнення міорелаксації – інтубація трахеї)

2. *ПІДТРИМАННЯ АНЕСТЕЗІЇ:*

- севофлуран (цільову концентрацію севофлурану розраховувати за формулою: МАКawake=0,34×МАКтабл.×2. При дозуванні севофлурану орієнтуватися на показники біспектрального індексу (BIS), підтримуючи у межах 40%-50%)
- в/в кетамін - 0,5 мг/кг (вводити - перед хірургічним розрізом)
- фентаніл (1,3 - 1,6 мкг/кг/год) (перед розрізом, перед стернотомією, перед підключенням апарату ШК, перед зведенням грудини)
- магнезії сульфат 20 - 30 мг/кг (вводити перед стернотомією)
- в/в лідокаїн 1,5 – 2 мг/кг/год – налагодження безперервної інфузії

3. *РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД:*

- в/в лідокаїн 1,5 – 2 мг/кг/год – продовжується ще протягом 2 годин п/о
- в/в парацетамол – 1 г х 3 р на добу
- в/в декскетопрофену трометамол – 50 мг кожні 8 годин

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. Am Heart J. 2004 Jul;148(1):7-15.

2. Rumsfeld JS, Magid DJ, O'Brien M, McCarthy M Jr, MaWhinney S, Shroyer AL, et al. Changes in health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg. 2001 Dec;72(6):2026-32.

3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Jan 20]. 176 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf;jsessionid=F12948D4ADB49495AF32E77F25F39D7B?sequence=1

4. Katlic MR, editor. Cardiothoracic surgery in the elderly. New York: Springer; 2011. xxvi, 654 p.

5. Goudra B, Guthal A, Singh PM. Factors predicting chronic opioid use after orthopedic surgical procedures. Pain Physician. 2021 Mar;24(2):E231-E237.

6. Корнацький ВМ, редактор. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах: аналіт.-стат. посіб. Київ; 2012. 117 с.

7. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Укр. кардіол. журн. 2014;(3):45-52.

8. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2006 Mar;104(3):570-87.

9. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. Acta Anaesthesiol Belg. 2016;67(4):183-90.

10. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. Clin Pharmacokinet. 2016 Sep;55(9):1059-77.

11. Xu SQ, Li YH, Wang SB, Hu SH, Ju X, Xiao JB. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. Minerva Anestesiol. 2017 Jul;83(7):685-94.

12. Klinger RY, Cooter M, Berger M, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Ortel TL, et al. Effect of intravenous lidocaine on the transcerebral inflammatory response during cardiac surgery: a randomized-controlled trial. Can J Anaesth. 2016 Nov;63(11):1223-32.

13. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. BMC Anesthesiol. 2019 Jul 31;19(1):136.

14. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. World J Anesthesiol 2015;4(2):17-29.

15. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209.

16. Устинов АВ. Кардиохирургия и интервенционная кардиология: проблемы и перспективы развития. Укр. мед. часопис. 2012;(1):8-10.

17. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. Intern Emerg Med. 2018 Dec;13(8):1191-200.

18. Cata JP, Bugada D, Marchesini M, De Gregori M, Allegri M. Opioids and cancer recurrence: A brief review of the literature. Can Cell Microenviron. 2016;3:e1159.

19. Zubrzycki M, Liebold A, Skrabal C, Reinelt H, Ziegler M, Perdas E, et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. J Pain Res. 2018 Aug 24;11:1599-611.

20. Duarte LT, Fernandes Mdo C, Costa VV, Saraiva RA. [The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids]. Rev Bras Anestesiol. 2009 Jul-Aug;59(4):409-20. Portuguese.

21. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. Respirology. 2012 Jan;17(1):32-42.

22. Shneerson J. Body mass index and obstructive sleep apnoea. Prim Care Respir J. 2012 Dec;21(4):362-3.

23. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. Anesthesiol Clin. 2010 Sep;28(3):443-55.

24. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et

al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016 Feb;17(2):131-57.

25. Vukovic N, Dinic L. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery. Front Med (Lausanne). 2018 Apr 9;5:93.

26. Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016;48(1):49-54.

27. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Dec;31(4):533-45.

28. Levite M, editor. Nerve-driven immunity: neurotransmitters and neuropeptides in the immune system. New York: Springer; 2012. xix, 359 p.

29. Odunayo A, Dodam JR, Kerl ME, DeClue AE. Immunomodulatory effects of opioids. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2010 Aug;20(4):376-85.

30. 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 Sep;17(3):111-6.

31. Connolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? Curr Opin Anaesthesiol. 2016 Aug;29(4):468-74.

32. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. F1000Res. 2017 Nov 29;6:2065.

33. Овсянников ВГ. Общая патология: патологическая физиология: учебник. 4-е изд. Ч. 1, Общая патофизиология. Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ; 2014. 288 с.

34. Буров НЕ. Анальгезия послеоперационного периода. РМЖ. Рус. мед. журн. 2003;(21):1172-7.

35. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. Recognition and

alleviation of pain in laboratory animals. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009. xv, 177 p.

36. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. Gastroenterology. 2000 Nov;119(5):1276-85.

37. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Перший досвід використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при операціях аортокоронарного шунтування. Медицина невідклад. станів. 2018;(2):78-83.

38. Шлапак ІП, редактор. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підруч. для лікарів-інтернів та слухачів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації та закл. післядиплом. освіти. Т. 1. Київ; 2013. 549 с.

39. 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 Apr;(289):7-11.

40. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000. xli, 1414 p.

41. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature. 2001 Sep 13;413(6852):203-10.

42. Danchyna T, Todurov B, Loskutov O, Druzhyna O, Kolesnykov V, Dimov B. Multimodal low-dose opioid anesthesia in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Surg. 2019;14(Suppl 1, Proceedings of the World Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons 29th Annual Congress; 2019 Sep 6-8; Sofia, Bulgaria):O50.

43. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Prog Neurobiol. 1992;38(4):397-421.

44. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron. 2006 Oct 5;52(1):77-92.

45. Декскетопрофен-АСТРАФАРМ [Інтернет]. [цитовано 2021 Січ 20]. Доступно: http://likicontrol.com.ua/інструкція/?[22785]

46. Гельфанд БР, Кириенко ПА, Черниенко ЛЮ. Послеоперационная анальгезия. РМЖ. Рус. мед. журн. 2003;(12):707-13.

47. Mulier J. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017 Oct;64(8):427-30.

48. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина АН. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Pain, anaesthesia & intensive care = Біль, знеболення та інтенс. терапія. 2019;(2):99-106.

49. Vaughan Williams E. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias. Elsinore, Denmark: Astra; 1970. p. 826.

50. Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New local anesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018 Jun;32(2):179-85.

51. Rogers M, Tang L, Madge DJ, Stevens EB. The role of sodium channels in neuropathic pain. Semin Cell Dev Biol. 2006 Oct;17(5):571-81.

52. van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. Eur J Pain. 2016 May;20(5):655-74.

53. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Mar;50(3):265-82.

54. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology. 2000 Sep;93(3):858-75.

55. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. Neuroscience. 2002;112(1):23-38.

56. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. Pain. 2000 Mar;85(1-2):217-24.

57. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. J Psychopharmacol.

2007 May;21(3):259-71.

58. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain. 1999 Aug;82(2):111-25.

59. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth. 1999 Aug;83(2):302-20.

60. Chan JW, Shetty P. Abstract PR633: Does the use of ketamine or magnesium decrease post-operative pain scores in laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity? Anesth Analg. 2016 Sep;123(3S):814-5.

61. McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006. xviii, 1239 p.

62. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. Plast Reconstr Surg. 2014 Oct;134(4 Suppl 2):32S-39S.

63. Weinbroum AA. Role of anaesthetics and opioids in perioperative hyperalgesia: one step towards familiarisation. Eur J Anaesthesiol. 2015 Apr;32(4):230-1.

64. Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol. 2011 Nov;28(11):758-65.

65. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. Curr Opin Anaesthesiol. 2016 Feb;29(1):129-33.

66. Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. J Pain Symptom Manage. 2008 Jan;35(1):103-13.

67. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R1046-51.

68. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract. 2007 Jul;61(7):1181-7.

69. Robertson JA, Purple RJ, Cole P, Zaiwalla Z, Wulff K, Pattinson KT. Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain. Anaesthesia. 2016

Nov;71(11):1296-1307.

70. Persyn J, Mulier JP, Van Lancker P. Comparison of opioid free anaesthesia with opioid anesthesia on postoperative shivering in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery. Eur J Anaesthesiol. 2016;33(e-suppl 54):58.

71. Oderda GM, Said Q, Evans RS, Stoddard GJ, Lloyd J, Jackson K, et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. Ann Pharmacother. 2007 Mar;41(3):400-6.

72. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain. 2001 Feb 15;90(3):261-9.

73. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. Anesthesiology. 2006 Apr;104(4):835-46.

74. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. Anesthesiology. 2017 Apr;126(4):729-37.

75. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. [Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study]. Rev Bras Anestesiol. 2015 May-Jun;65(3):191-9. Portuguese.

76. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 May;54(5):549-56.

77. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth. 2011 Jan;58(1):22-37.

78. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth. 2008 Nov;55(11):754-60.

79. Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Данчина ТА, Колесников ВГ, Шабанов ДВ. Новый мультимодальный подход к интра – и послеоперационному обезболиванию у пациентов пожилого и старческого возраста. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та

інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):107-10.

80. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007 Mar;21(1):65-83.

81. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. Pain. 2003 Nov;106(1-2):49-57.

82. Singler B, Troster A, Manering N, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. Anesth Analg. 2007 Jun;104(6):1397-403.

83. Troster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. Anesthesiology. 2006 Nov;105(5):1016-23.

84. Mulier J, Dillemans B, Van Lancker P. Opioid free (OFA) versus opioid (OA) and low opioid anesthesia (LOA) for the laparoscopic gastric bypass surgery. Immediate post operative morbidity and mortality in a single center study on 5061 consecutive patients from March 2011 till June 2015 [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: http://publicationslist.org/data/jan.mulier/ref-574/2016%20ESA%20Poster%202.pdf

85. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. Br J Anaesth. 2014 May;112(5):906-11.

86. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення, чи новий модний напрям? Медицина невідклад. станів. 2019;(2):82-8.

87. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. Pain. 1996 Jan;64(1):59-70.

88. Chabal C, Russell LC, Burchiel KJ. The effect of intravenous lidocaine, tocainide, and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuromas. Pain. 1989

Sep;38(3):333-8.

89. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. Anesthesiology. 2008 Jul;109(1):118-23.

90. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання лідокаїну, як компонента мультимодальної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):55-6.

91. Danchyna T, Loskutov O, Kolesnykov V, Druzhina O, Todurov B, Bugai O. 07AP04-2. Low-opioid anaesthesia in geriatric patients during circulatory-assisted coronary artery bypass surgery. Eur J Anaesthesiol. 2019 Jun;36(e-Suppl 57, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2019; 2019 Jun 1-3; Vienna, Austria):157-8.

92. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61.

93. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. Br J Surg. 2008 Nov;95(11):1331-8.

94. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dis Colon Rectum. 2012 Nov;55(11):1183-94.

95. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання малих доз опіоїдів у складі мультимодальної малоопіоїдної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю Тріщинські читання (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядиплом. освіти П. Л. Шупика): молодіж. анестезіол. конф.; 2018 Трав 24-25; Київ. Київ; 2018. с. 20-2.

96. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg.

2002 Nov;95(5):1134-41.

97. Buccheri S, D'Arrigo P, Franchina G, Capodanno D. Risk stratification in patients with coronary artery disease: a practical walkthrough in the landscape of prognostic risk models. Interv Cardiol. 2018 Sep;13(3):112-20.

98. Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM. [Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis]. Rev Bras Anestesiol. 2017 Jan-Feb;67(1):72-84. Portuguese.

99. Park SW, Lee H, Ahn H. Bispectral index versus standard monitoring in sedation for endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2016 Mar;61(3):814-24.

100. Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Лоскутов ОА. Використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при оперативних втручаннях у кардіохірургії. В: Тези одинадцятого Британсько-українського симпозіуму (БУС-11). Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ; 2019 Квіт 17-20; Київ. Медицина невідклад. станів. 2019;(2):181-2.

101. Li L, Herr K, Chen P. Postoperative pain assessment with three intensity scales in Chinese elders. J Nurs Scholarsh. 2009;41(3):241-9.

102. Sharma S, Palanchoke J, Reed D, Haxby Abbott J. Translation, cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Nepali versions of numerical pain rating scale and global rating of change. Health Qual Life Outcomes. 2017 Dec 4;15(1):236.

103. Li L, Liu X, Herr K. Postoperative pain intensity assessment: a comparison of four scales in Chinese adults. Pain Med. 2007 Apr;8(3):223-34.

104. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, Gibbins M, Griffiths M, Chapman AR, et al. Prevalence, determinants, and clinical associations of high-sensitivity cardiac troponin in patients attending emergency departments. Am J Med. 2019 Jan;132(1):110.e8-110.e21.

105. Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011 Dec;25(6):1163-78.

106. Bjornnes AK, Rustoen T, Lie I, Watt-Watson J, Leegaard M. Pain characteristics and analgesic intake before and following cardiac surgery. Eur J Cardiovasc Nurs. 2016 Feb;15(1):47-54.

107. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. Anesthesiology. 2014 May;120(5):1237-45.

108. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. Pediatr Crit Care Med. 2008 Nov;9(6):573-80.

109. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. J Pediatr Psychol. 1992 Feb;17(1):95-109.

110. van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. Am J Nurs. 2005 Jan;105(1):33-6.

111. Bai J, Hsu L, Tang Y, van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior scale and the FLACC scale for pain assessment in Chinese children after cardiac surgery. Pain Manag Nurs. 2012 Mar;13(1):18-26.

112. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan;6(1):58-63.

113. Amoretti CF, Rodrigues GO, Carvalho PR, Trotta Ede A. Validation of sedation scores in mechanically ventilated children admitted to a tertiary pediatric intensive care unit. Rev Bras Ter Intensiva. 2008 Dec;20(4):325-30.

114. Loskutov O, Danchyna T., Kolesnyкov V, Druzhina A., Loskutova M., Korothcuk N. 5019. The effect of low-opioid anesthesia on the level of endocrine-metabolic response and cardiospecific enzymes during coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial blood circulation (ABC). Eur J Anaesthesiol. 2020 Jun;37(e-Suppl 58, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2020):227.

115. Расін МС, редактор. Внутрішня медицина: підруч. для студентів стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Вінниця: Нова кн.; 2015. 325 с.

116. Pedersen CK, Stengaard C, Sondergaard H, Dodt KK, Hjort J, Bøtker MT, et al. A multicentre, randomized, controlled open-label trial to compare an Accelerated Rule-Out

protocol using combined prehospital copeptin and in-hospital high sensitive troponin with standard rule-out in patients suspected of acute Myocardial Infarction – the AROMI trial. Trials. 2018 Dec 12;19(1):683.

117. Cao F, Zervou S, Lygate CA. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem Soc Trans. 2018 Oct 19;46(5):1119-27.

118. Maneechote C, Palee S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Roles of mitochondrial dynamics modulators in cardiac ischaemia/reperfusion injury. J Cell Mol Med. 2017 Nov;21(11):2643-53.

119. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. Ann Card Anaesth. 2009 Jan-Jun;12(1):4-9.

120. Kwon YS, Jang JS, Hwang SM, Tark H, Kim JH, Lee JJ. Effects of surgery start time on postoperative cortisol, inflammatory cytokines, and postoperative hospital day in hip surgery: Randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2019 Jun;98(24):e15820.

121. Gabriel-Costa D, Cunha TF, Paixao NA, Fortunato RS, Rego-Monteiro ICC, Barreto-Chaves MLM, et al. Lactate-upregulation of lactate oxidation complex-related genes is blunted in left ventricle of myocardial infarcted rats. Braz J Med Biol Res. 2018 Oct 4;51(11):e7660.

122. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):109-17.

123. Kahveci K, Ornek D, Doger C, Aydin GB, Aksoy M, Emre C, et al. The effect of anesthesia type on stress hormone response: comparison of general versus epidural anesthesia. Niger J Clin Pract. 2014 Jul-Aug;17(4):523-7.

124. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.

125. Tammela T, Kontturi M, Lukkarinen O. Postoperative urinary retention. I. Incidence and predisposing factors. Scand J Urol Nephrol. 1986;20(3):197-201.

126. O'Riordan JA, Hopkins PM, Ravenscroft A, Stevens JD. Patient-controlled analgesia and urinary retention following lower limb joint replacement: prospective audit and logistic regression analysis. Eur J Anaesthesiol. 2000 Jul;17(7):431-5.

127. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician. 2006 Oct 15;74(8):1347-54.

128. Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. Pain. 1992 Feb;48(2):163-6.

129. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiol Res Pract. 2011;2011:748031.

130. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. Anesth Analg. 2003 Sep;97(3):810-5.

131. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I – evidence assessment. Pain Physician. 2012 Jul;15(3 Suppl):S1-65.

132. Jung YS, Han YR, Choi ES, Kim BG, Park HP, Hwang JW, et al. The optimal anesthetic depth for interventional neuroradiology: comparisons between light anesthesia and deep anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2015 Apr;68(2):148-52.

133. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4149-54.

134. Valeberg BT, Miaskowski C, Paul SM, Rustoen T. Comparison of oncology patients' and their family caregivers' attitudes and concerns toward pain and pain management. Cancer Nurs. 2016 Jul-Aug;39(4):328-34.

135. Грицай АН. Патофизиология боли [Интернет]. СПб.; 2013 [цитировано 2021 Янв 20]. Доступно: https://docplayer.ru/46293729-Patofiziologiya-boli.html

136. Hanna M, Moon JY. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. Curr Med Res Opin. 2019 Feb;35(2):189-202.

137. Cigerim L, Kaplan V. Evaluation of the analgesic efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.

2019 Jan 1;24(1):e114-e122.

138. Kale SG, Shetty A, Moin A, Archana TS, Kumar P, Bagga V. Comparative evaluation of preemptive analgesia of dextromethorphan and ibuprofen in third molar surgeries. Ann Maxillofac Surg. 2020 Jul-Dec;10(2):312-9.

139. Antinone R, Kress T. Measuring serum lactate. Nurs Critical Care. 2009 Sept;4(5):56.

140. Naik R, George G, Karuppiah S, Philip MA. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. Ann Card Anaesth. 2016 Oct-Dec;19(4):668-675.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Перший досвід використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при операціях аортокоронарного шунтування Медицина невідклад. станів. 2018;(2):78-83. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

2. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Лідокаїн у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення чи новий модний напрям? Медицина невідклад. станів. 2019;(2):98-104. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

3. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Pain, anaesthesia & intensive care = Біль, знеболення та інтенсив. терапія. 2019;(2):99-106. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

4. 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 Apr;(289):7-11. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

5. 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 Sep;17(3):111-6. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

ДОДАТОК Б

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання лідокаїну, як компонента мультимодальної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):55-6. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

2. Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Данчина ТА, Колесников ВГ, Шабанов ДВ. Новый мультимодальный подход к интра – и послеоперационному обезболиванию у пациентов пожилого и старческого возраста. В: Гострі та невідклад. стани у практиці лікаря. 2018;(Десятий Британсько-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018 Квіт 18-21; Київ, Україна):107-10. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

3. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Коротчук НВ, Бугай ОО. Використання малих доз опіоїдів у складі мультимодальної малоопіоїдної анестезії при проведенні кардіохірургічних оперативних втручань. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю Тріщинські читання (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядиплом. освіти П. Л. Шупика): молодіж. анестезіол. конф.; 2018 Трав 24-25; Київ. Київ; 2018. с. 20-2. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

4. Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ, Лоскутов ОА. Використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії при оперативних втручаннях у кардіохірургії. В: Тези одинадцятого Британ.-укр. симп. (БУС-11) Інноваційні

технології та методики в анестезіології та ІТ; 2019 Квіт 17-20; Київ. Медицина невідклад. станів. 2019;(2):181-2. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

5. Danchyna T, Loskutov O, Kolesnykov V, Druzhina O, Todurov B, Bugai O. 07AP04-2. Low-opioid anaesthesia in geriatric patients during circulatory-assisted coronary artery bypass surgery. Eur J Anaesthesiol. 2019 Jun;36(e-Suppl 57, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2019; 2019 Jun 1-3; Vienna, Austria):157-8. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

6. Danchyna T, Todurov B, Loskutov O, Druzhyna O, Kolesnykov V, Dimov B. Multimodal low-dose opioid anesthesia in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Surg. 2019;14(Suppl 1, Proceedings of the World Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons 29th Annual Congress; 2019 Sep 6-8; Sofia, Bulgaria):O50. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

7. Loskutov O, Danchyna T., Kolesnykov V, Druzhina A., Loskutova M., Korothcuk N. 5019. The effect of low-opioid anesthesia on the level of endocrine-metabolic response and cardiospecific enzymes during coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial blood circulation (ABC). Eur J Anaesthesiol. 2020 Jun;37(e-Suppl 58, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2020):227. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

1. ПАТЕНТ України на корисну модель: UA № 127115 (2018.01):

Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу /О.А. Лоскутов, Т.А. Данчина, В.Г. Колесников, О.М. Дружина. // Публікація відомостей 10.07.2018, Бюл. No 13 про видачу патенту. Інформаційний лист про нововведення в охороні здоров'я. *(Здобувачем особисто проведено патентний пошук, обробку матеріалів, аналіз, узагальнення результатів, проведені експериментальних та оформленні патенту).*

2. ПАТЕНТ України на корисну модель: UA № 133968 (25.04.2019): Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу /О.А. Лоскутов, Т.А. Данчина, В.Г. Колесников, О.М. Дружина. Публікація відомостей 25.04.2019, Бюл. No 8 про видачу патенту. *(Здобувачем особисто проведено патентний пошук, обробку матеріалів, аналіз, узагальнення результатів, проведені експериментальних та оформленні патенту).*

3. ПАТЕНТ України на Винахід: UA №121285 (27.04.2020):

Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу /О.А. Лоскутов, Т.А. Данчина, В.Г. Колесников, О.М. Дружина, Б. М. Тодуров. Публікація відомостей 27.04.2020, Бюл. No 8 про видачу патенту *(Здобувачем особисто проведено патентний пошук, обробку матеріалів, аналіз, узагальнення результатів, проведені експериментальних та оформленні патенту).*

4. Loskutov O, Danchyna T, Kolesnikov V, Druzuina O, Todurov B. The impact of low-opioid anesthesia on the rehabilitation of cardiac surgery patients. The Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine Congress - The ANZCA ASM from Melbourne: 27 April - 4 May 2021 (Australia) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою, доповідь).*

ДОДАТОК В

Акт впровадження результатів дослідження №1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ДУ «Інститут серця МОЗ України»
д. мед. н., член-кор. НАМНУ,
Професор Тодуров Б.М.

«26» листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.).

«Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу»

2. Ким і коли запропонований.

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України; Лоскутов О.А.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу», UA 127115 U, 10.07.2018, Бюл.№ 13. Автори: Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М.

4. Де і коли впроваджено.

У відділенні лікування ішемічної хвороби серця (м. Київ);
З 01.10.2018 р. по 14.11.2018 р.

5. Результати застосування методу.

Зниження частоти післяопераційної серцевої недостатності, пов'язаної з удосконаленням анестезіологічного забезпечення на 18,3%, та і когнітивних дисфункцій на 17,4%.

6. Ефективність впровадження за критеріями (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічні ефект).

Зменшення термінів перебування у відділенні інтенсивної терапії. Зменшення термінів перебування у стаціонарі. Зменшення витрат медикаментів, які використовуються для лікування післяопераційних ускладнень.

7. Зауваження, пропозиції.

Запропонована методика може успішно використовуватися при кардіохірургічних операціях.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням лікування ішемічної хвороби серця,
к. мед. н. Шевченко В.О.

«26» листопада 2018 р.
(дата)

ДОДАТОК Г

ШКАЛА ПОВЕДІНКИ COMFORT-BEHAVIOR

Комфорт Оцінка

Шкала поведінки

Дата/час 1 | Дата/час 2 | Дата/час 3 | Дата/час 4

Наклейка з іменем пацієнта

Помістіть позначку

		1	2	3	4	
Занепокоєність	1.	☐	☐	☐	☐	глибокий сон (закриті очі, немає відповіді на зміни в навколишньому середовищі);
	2.	☐	☐	☐	☐	легкий сон (очі здебільшого заплющені, випадкові відповіді); трохи тривожно (невелике занепокоєння);
	3.	☐	☐	☐	☐	сонний (заплющує очі часто, менш реагує на навколишнє середовище);
	4.	☐	☐	☐	☐	в свідомості та тривожний (реагує на навколишнє середовище);
	5.	☐	☐	☐	☐	в свідомості та гіпертривожний (перебільшена реакція на навколишні стимули).
Спокій	1.	☐	☐	☐	☐	спокійний (врівноважений і спокійний);
	2.	☐	☐	☐	☐	трохи тривожно (невелике занепокоєння);
	3.	☐	☐	☐	☐	тривожно (схвильований, але залишається в контролі);
	4.	☐	☐	☐	☐	дуже тривожно (дуже схвильований, ще в змозі контролювати);
	5.	☐	☐	☐	☐	паніка (сильне занепокоєння з втратою контролю).
Дихальна система (тільки при механічній вентиляції)	1.	☐	☐	☐	☐	відсутність спонтанного дихання.
	2.	☐	☐	☐	☐	спонтанне і вентиляційне дихання
	3.	☐	☐	☐	☐	занепокоєння або стійкість до вентиляції
	4.	☐	☐	☐	☐	активно чинить опір вентиляції або регулярно кашляє
	5.	☐	☐	☐	☐	протистоїть механічній вентиляції
Фізичні рухи	1.	☐	☐	☐	☐	рухи відсутні:
	2.	☐	☐	☐	☐	час від часу, (три або менше) незначних рухи;
	3.	☐	☐	☐	☐	часті, (більше трьох) невеликих рухів;
	4.	☐	☐	☐	☐	енергійні рухи, обмежуються в кінцівках;
	5.	☐	☐	☐	☐	енергійні рухи, включаючи тулуб і голову.
М'язовий тонус	1.	☐	☐	☐	☐	м'язи повністю розслаблені; немає м'язового тонусу;
	2.	☐	☐	☐	☐	знижений м'язовий тонус; менше опору, ніж зазвичай;
	3.	☐	☐	☐	☐	нормальний м'язовий тонус;
	4.	☐	☐	☐	☐	збільшення м'язового тонусу і згинання пальців;
	5.	☐	☐	☐	☐	екстремальна м'язова ригідність і згинання пальців.
Напруга м'язів обличчя	1.	☐	☐	☐	☐	м'язи обличчя повністю розслаблені;
	2.	☐	☐	☐	☐	звичайний тонус обличчя;
	3.	☐	☐	☐	☐	напруга проявляється в деяких м'язах обличчя (не стійкий);
	4.	☐	☐	☐	☐	напруга проявляється у всіх м'язах обличчя (стійкий);
	5.	☐	☐	☐	☐	м'язи обличчя деформовані і викривлені.
Загальна оцінка		☐	☐	☐	☐	