

Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дзюба Дмитро Олександрович

УДК 616-089,5-031.81:616.1 32.2-089.818.5

ДИСЕРТАЦІЯ


**«ОПТИМІЗАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ»**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

 Д.О. Дзюба

Науковий консультант Лоскутов Олег Анатолійович, доктор медичних наук,
професор

Київ 2021

АНОТАЦІЯ

Дзюба Д. О. Оптимізація анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 анестезіологія та інтенсивна терапія (22 Охорона здоров'я). – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2020.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню зниження відсотку ускладнень та підвищення ефективності аналгоседації при рентгенендоваскулярному стентуванні коронарних артерій за рахунок розробки оптимальних методик анестезіологічного забезпечення.

На першому етапі роботи проведено ретроспективне дослідження карт 73 пацієнтів (58 чоловіків та 15 жінок) віком 35-83 роки з ішемічною хворобою серця, що проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України». Усім пацієнтам проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому чи ургентному порядку, в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за RAMSEY) діазепамом та/або фентанілом, та/або морфіном.

В ході дослідження ми встановили, що:

- надлишкова маса тіла: у більшості хворих, що госпіталізовано, спостерігалися надлишкова маса тіла (у 41,10 % хворих) та ожиріння різного ступеня (у 36,98 %);
- супутня серцево-судинна патологія та порушення обміну вуглеводів: гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,67 % хворих), цукровий діабет (13,71 %), фібриляція передсердь (12,33 %);
- больовий синдром та тривога, що потребували знеболення та седації: у групі пацієнтів, яких госпіталізовано ургентно, для інтраопераційної седації застосовувався в основному фентаніл ($0,14 \pm 0,05$ мг, внутрішньовенно болюсно),

а в підгрупі планової госпіталізації – фентаніл ($0,19 \pm 0,03$ мг, внутрішньовенно болюсно) та діазепам ($18,75 \pm 3,42$ мг, внутрішньовенно болюсно).

На проспективному етапі роботи було проведено аналіз результатів обстеження та лікування 270 пацієнтів, які проходили лікування в КНП КОР «Київська обласна лікарня» та «Інституті серця» МОЗ України.

Це були хворі з ІХС, стабільною стенокардією, ФК II-III, віком 35-75 років, у яких інфаркт розвився за 1 тиждень до оперативного втручання, зі ступеню анестезіологічного ризику II-III за ASA.

Під час клінічної оцінки стану пацієнтів ми використали фізикальні та загально-клінічні методики, також було проведено моніторування системних показників газообміну та кровообігу, лабораторно-біохімічні та імунологічні дослідження крові. Також на цьому етапі було проведено експериментальну частину, під час якої застосовано електро-фізіологічне дослідження клітин гладенької мускулатури кишківника миші.

Аналіз отриманих результатів проводився на ліцензійних програмах «Statistica-10» і «Microsoft Exel». За їх допомогою ми оцінювали вірогідність результатів, що отримано, а саме визначали M – середнє арифметичне для кожного ряду варіацій, середні значення довірчих інтервалів, коефіцієнти асиметрії, m – похибки середніх арифметичних, t -аргумент (Ст'юдента) чи нормоване відхилення.

На першому етапі проспективного дослідження ми визначали необхідну глибину анестезії.

Порівняння проводили з контрольною групою №1 ($N=30$), яку склали пацієнти, яким проводили аналгоседацію (АС) на основі діазепаму та фентанілу. Хворим цієї групи АС проводилась введенням 10 мг розчину Діазепаму та 100 мкг розчину Фентанілу на індукцію та повторним введенням вище-зазначених препаратів в тому ж дозуванні для підтримання анестезії протягом оперативного втручання. Методику проведення анестезії було визначено під час ретроспективного етапу дослідження. Глибину анестезії досліджували в групах №2 та №3.

Для забезпечення оптимального рівня седації було обрано найбільш контрольоване та відносно безпечне поєднання анальгетика і гіпнотика, відповідно: фентанілу та пропофолу. Хворих розподілено на дві групи. Компонентом анальгезії в обох клінічних групах виступав фентаніл: 1,5 мкг/кг (коіндукція) та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Гіпнотичний компонент забезпечував пропофол як у 2-й групі (N=30) (стан анксіолізісу або другий рівень за шкалою RAMSEY), так і в 3-й групі (N=30) (помірна седація або третій рівень за шкалою RAMSEY).

На цьому етапі ми дійшли до висновків, що оптимальною глибиною аналгоседації під час стентування коронарних артерій була «помірна седація» або третій рівень за шкалою RAMSEY.

На другому етапі проспективного дослідження було сформовано ряд груп для дослідження різних компонентів анестезії, а саме групи № 4, 5 та 6 (N=30).

В групі №4 для аналгоседації під час проведення оперативного втручання ми використовували розчин кетаміну у дозуванні 0,25 мг/кг у поєднанні з розчином Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин Пропофолу у цільовій дозі.

У групі №5 було застосовано збалансоване застосування діазепаму, а саме на етапі індукції ми повільно внутрішньовенно вводили 5 мг розчину діазепаму та розчину фентанілу у дозі 1,5 мкг/кг і 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Інтраопераційно, для підтримання рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин пропофолу.

З метою дослідження «безопіатної» анальгезії на основі застосування розчину лідокаїну ми сформували групу № 6. Так, для анальгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1 мкг/кг розчину лідокаїну та 1 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії, а для седації ми використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

Під час цього етапу ми встановили, що:

- основними перевагами застосування субнаркоотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій є підтримання функції зовнішнього дихання, відсутність кардіодепресивного ефекту та кращі показники захисту від періопераційного стресу й анальгезії ніж у групі з застосуванням діазепаму, а на перший план під час індукції вийшли такі скарги як головокружіння та нудота, висока кількість епізодів виникнення за грудиного болю, брадикардії, поодиноких екстрасистол;

- застосування діазепаму по рутинній схемі призводить до надлишкової седатії під час операції (середній рівень BIS $83,5 \pm 5,62$), що має вплив на рівень гемодинаміки, показники газообміну, кількість епізодів виникнення за грудиного болю та післяопераційної сонливості, а застосування «збалансованої» схеми застосування діазепаму дозволило контролювати глибину седатії (середній рівень за BIS $89,7 \pm 4,41$), що знизило з 36,7 % до 13,3 % кількість епізодів сонливості в післяопераційному періоді, забезпечило кращі показники гемодинаміки газообміну та стрес-захисту і знизило кількість епізодів за грудиного болю в 2 рази;

- застосування «безопіатної» анестезії забезпечує оптимальний рівень показників газообміну, гемодинаміки та обмеження стрес-реакції та меншу кількість екстрасистолій, але при її застосуванні ми відмітили скарги, що пов'язано з місцевоанестезіючими ефектами лідокаїну (на «повзання мурашок» чи оніміння у руці скаржилися 63,3 %, такі ж відчуття у щоці та на оніміння язика – 33,3 %).

Виникнення епізодів нудоти в групі кетаміну спонукало нас до розробки та здійснення експериментального етапу роботи. Відомо, що анестетики взаємодіють з клітинними рецепторами, G-білками та іонними каналами, включаючи канали транзйєтного рецепторного потенціалу (TRP-канали). Одні з представників цієї родини є TRPC4-канали, які спряжені з мускариновими рецепторами (M2/M3 типу) через активацію G-білків, й викликають холінергічне збудження та скорочення гладеньких м'язів тонкого кишечника та також можуть бути потенційними мішенями дії кетаміну. Тому метою експериментального

етапу було дослідити ефект кетаміну (100 мкМ) на мускариновий катіонний струм (mICAT), що виникає в гладеньком'язових (ГМ) клітинах тонкого кишечника (ileum) при активації мускаринових рецепторів, та на карбахол-стимульовані скорочення ileum миші. Досліди виконувались на ізольованих клітинах гладкої мускулатури кишечника мишей за допомогою методу петч-клемп в конфігурації whole-cell. mICAT реєстрували з використанням симетричних Cs⁺-розчинів (125 ммоль/л). [Ca²⁺] фіксували на рівні 100 нмоль/л за допомогою 10 ммоль/л ВАРТА. Ізометричні скорочення гладеньких м'язів тонкого кишечника проводились за допомогою методу тензометрія. Було показано, що mICAT значно пригнічувався кетаміном в концентрації 100 мкМ (клінічна концентрація). mICAT, викликаний карбахоліном (50 мкмоль/л), зменшувався приблизно на 64 % (n=5) відносно контролю, а mICAT, індукований внутрішньоклітинним ГТФγS (200 мкмоль/л), який активує G-білки безпосередньо (тобто без участі рецепторів), інгібувався приблизно на 42 % (n=5). Кетамін пригнічував викликані карбахоліном (50 мкмоль/л) скорочення ileum більше ніж на 40 % (n=5). Отже, кетамін впливає як на мускаринові рецептори, так і на передачу сигналів за участі активованих G-білків.

На третьому етапі роботи ми запровадили оптимізовані схеми анестезії, враховуючи особливості методів АС та недоліки, які було знайдено на попередніх етапах роботи.

Так, враховуючи те, що у більш ніж 60 % пацієнтів групи «безопіатної анестезії» скаржилися на скаргу на оніміння у руці, тілі та повзання «мурах» та оніміння язика у 33,3 % у періопераційному періоді стентування коронарних артерій, ми запровадили методику «малоопіатної анестезії» в групі №7 (N=30). Так, для аналгезії в цій групі ми на індукцію повільно, доведено вводили 1,5 мг/кг розчину фентанілу, а лідокаїн ми вводили інтраопераційно 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії в комбінації з інфузією фентанілу у дозі 1 мкг/кг/год. Таким чином ми знизили дозування лідокаїну більше ніж в 2 рази. Для седації ми також використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

Враховуючи те, що на попередньому етапі роботи було виявлено ряд недоліків в застосуванні у якості ад'юванта розчину кетаміну у дозуванні 0,25 мг/кг, а саме, відчуття помірного головкружіння, яке виникало на етапі індукції, хоча і не викликало суттєвого дискомфорту, але у 33,3 % це відчуття супроводжувалося нудотою. Хоча ми не відмітили епізодів блювання, застосування додаткових методів профілактики нудоти вплинуло на час оперативного втручання. Тому на четвертому етапі нашої роботи ми оптимізували схему введення кетаміну та сформували групу №8 (N=30).

Ця група відрізнялась титрованим введенням розчину кетаміну зі швидкістю 0,25 мг/кг/хв., але в об'ємі не більше 0,25 мг/кг, до отримання будь-яких суб'єктивних змін у відчуттях – легкості, марення, тощо. Після цього вводився розчин фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин пропофолу у цільовій дозі.

На попередньому етапі роботи ми висвітлили закономірності в застосуванні фентанілу, що дозволило нам розробити «фентанілову пробу» на індивідуальну чутливість. Таким чином, наявність подібної закономірності дозволила нам сформувати дев'яту групу – з персоналізованим підходом введення фентанілу. Цільовим рівнем в цій групі була «поверхнева» седація до рівня III за шкалою RAMSEY, яку ми досягали введенням розчину пропофолу. Дозування анальгетика ми змінювали відповідно до результатів «фентанілової» проби. Так, при позитивній пробі для підтримання анальгезії ми вводили 0,5 мг/кг/год, при слабопозитивній пробі – 1,5 мг/кг/год, а при негативній – 2,5 мг/кг/год.

В результаті третього етапу ми зробили наступні висновки:

- застосування «малоопіатної анестезії» дозволило при збереженні переваг «безопіатної анестезії» знизити кількість скарг на місцево анестезуючі ефекти з 63,3 % до 9,9 %;

- «титрована» схема застосування кетаміну у якості ад'юванта дозволила при збереженні ефекту на систему газообміну досягнути оптимальних

показників гемодинаміки та знизити кількість епізодів виникнення за грудного болю з 16,6 % до 10 %, поодиноких шлуночкових екстрасистол з 36,7 % до 16,7 %, а нудоти – з 33,3 % до 6,7 %;

- застосування персоналізованої схеми аналгоседації мало найвищі рейтингові оцінки серед методів аналгоседації, що було проаналізовано в роботі, забезпечувало кращі показники обмеження стрес-реакції організму та мало найнижчу кількість побічних ефектів у вигляді кількості епізодів виникнення за грудного болю й інших больових синдромів, інтраопераційної брадикардії та епізодів нудоти та блювання;

- при порівнянні показників рівня прозапального інтерлейкіну-6 до початку оперативного втручання та через 10 хвилин після імплантації стенту в групах 3 ($p=0,005$), 6 ($p=0,001$) та 7 ($p=0,003$) ця різниця була достовірно нижчою ніж доопераційна приблизно на 30 %. Так, якщо порівнювати рівень інтерлейкіну після стентування між групами дослідження, то в групі 3 його рівень нижче контрольної групи на 23 % ($p=0,153$), в групі з малопіатною анестезією – на 28 % ($p=0,043$), а в групі, де не застосовувались опіати – на 31 % ($p=0,024$);

- при моніторингу стану пацієнта в післяопераційному періоді із застосуванням тривалого дистанційного ЕКГ моніторинговою системою ми виявили, що кількість виникнення надшлуночкових екстрасистол в середньому спостерігались у $14,8 \pm 5,4$ % в ранньому післяопераційному періоді, у всіх пацієнтів було зафіксовано епізоди поодиноких шлуночкових екстрасистол у кількості не менше 50 за період спостереження, в групі титрованого застосування кетаміну (№7) групові епізоди шлуночкових екстрасистол виникали у 2,2 рази, а парні на 19 % частіше ніж у групі №7, де застосовувався лідокаїн.

Після проведення основних етапів досліджень, на основі результатів дисертаційного дослідження, узагальненої оцінки, рейтингової оцінки та врахування побічних ефектів ми сформуваємо алгоритм проведення анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

Ключові слова: стентування коронарних артерій, аналгоседація анестезіологічне забезпечення, фентаніл, кетамін, діазепам, лідокаїн, пропофол.

SUMMARY

Dziuba D. O. Optimization of anesthesiological support during coronary artery stenting. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.30 "Anesthesiology and intensive care". – Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation research is devoted to the study of reducing the percentage of complications and increasing the efficiency of analgosedation during X-ray endovascular stenting of coronary arteries due to the development of optimal methods of anesthesia.

At the first stage of the work, a retrospective study of maps of 73 patients (58 men and 15 women) aged 35-83 years with coronary heart disease, who were treated at the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine". All patients underwent coronary angiography and coronary artery stenting as scheduled or urgent, under routine sedation (RAMSEY sedation level II-III) with diazepam and/or fentanyl, and/or morphine.

During the study, we found that:

- overweight: in most patients hospitalized, there was overweight (41.10 % of patients) and obesity of varying degrees (36.98 %);

- concomitant cardiovascular pathology and disorders of carbohydrate metabolism: hypertension of various stages and degrees (87.67 % of patients), diabetes mellitus (13.71 %), atrial fibrillation (12.33 %);

- pain and anxiety requiring analgesia and sedation: in the group of patients hospitalized urgently, fentanyl (0.14 ± 0.05 mg, intravenously bolus) was used for intraoperative sedation, and in the subgroup of planned hospitalization – fentanyl (0.19 ± 0.03 mg, intravenous bolus) and diazepam (18.75 ± 3.42 mg, intravenous bolus).

At the prospective stage of the work, the results of examination and treatment of 270 patients treated at the Kyiv Regional Hospital and the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine were analyzed.

These were patients with coronary heart disease, stable angina, FC II-III, aged 35-75 years, in whom the heart attack developed 1 week before surgery, with a degree of anesthesia risk ASA II-III.

During the clinical assessment of patients, we used physical and general clinical techniques, we also monitored the systemic indicators of gas exchange and blood circulation, laboratory-biochemical and immunological blood tests.

Also at this stage, an experimental part was carried out, during which an electrophysiological study of smooth muscle cells of the mouse intestine was applied.

The analysis of the obtained results was performed on the licensed programs "Statistics-10" and "Microsoft Exel". Using them, we evaluated the probability of the obtained results, namely, we determined M – arithmetic mean for each series of variations, mean values of confidence intervals, asymmetry coefficients, m – errors of arithmetic meanings.

At the first stage of the prospective study, we determined the required depth of anesthesia. Comparisons were performed with the control group №1 ($N = 30$), which consisted of patients who underwent analgesia (AC) based on diazepam and fentanyl. Patients in this group had AC with 10 mg of Diazepam solution and 100 μg of Fentanyl solution for induction and repeated administration of the above drugs in the same dosage to maintain anesthesia during surgery. The method of anesthesia was determined during the retrospective phase of the study. The depth of anesthesia was investigated in groups №2 and №3.

To ensure the optimal level of sedation, the most controlled and relatively safe combination of analgesic and hypnotic which were selected, respectively: fentanyl and propofol. Patients were divided into two groups. The component of analgesia in both clinical groups was fentanyl: 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (co-induction) and 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every 30 min to maintain analgesia. The hypnotic component provided propofol in both group 2 ($N = 30$) (anxiolysis state or second level on the RAMSEY scale) and group 3 ($N = 30$) (moderate sedation or third level on the RAMSEY scale).

At this stage, we concluded that the optimal depth of analgesia during coronary artery stenting was "moderate sedation" or the third level on the RAMSEY scale.

In the second stage of the prospective study, a number of groups were formed to study the various components of anesthesia, namely groups № 4, 5 and 6 (N = 30).

In group №4 for analgesia during surgery, we used a solution of ketamine in a dosage of 0.25 mg/kg in combination with a solution of Fentanyl – 1.5 µg/kg for induction and 1.5 mg/kg/h to maintain the level of analgesia. To maintain the intraoperative level of sedation III on the RAMSEY scale (surface sedation), we used a solution of Propofol in the target dose.

In group №5, balanced use of diazepam was used, namely at the induction stage we slowly intravenously administered 5 mg of diazepam solution and fentanyl solution at a dose of 1.5 mg/kg and 1.5 mg/kg/h to maintain the level of analgesia. Intraoperatively, we used a solution of propofol to maintain the level of sedation III on the RAMSEY scale (surface sedation).

In order to study "non-opiate" analgesia based on the usage of lidocaine solution, we formed a group № 6. Thus, for analgesia in this group, we slowly induced 1 mg/kg of lidocaine solution and 1 mg/kg/h to maintain the level of analgesia, and for sedation we used a solution of propofol in the target dose to obtain level III by RAMSEY.

During this step, we found that:

- The main advantages of using sub-narcotic doses of ketamine during coronary artery stenting are maintenance of external respiration function, lack of cardiodepressive effect and better protection against perioperative stress and analgesia than in the diazepam group, and such complaints and dizziness came to the fore during induction nausea, a high number of episodes of chest pain, bradycardia, single extrasystoles.

- The usage of diazepam on a routine basis leads to excessive sedation during surgery (mean BIS 83.5 ± 5.62), which affects the level of hemodynamics, gas exchange rates, the number of episodes of chest pain and postoperative drowsiness, and the use of "balanced" diazepam regimen allowed to control the depth of sedation (average level for BIS 89.7 ± 4.41), which reduced from 36.7 % to 13.3 % the number of episodes of drowsiness in the postoperative period, provided better hemodynamics

of gas exchange and stress protection and reduced the number of episodes of chest pain by 2 times.

- The use of "opiate-free" anesthesia provides optimal levels of gas exchange, hemodynamics and limitation of stress response and fewer extrasystoles, but when we use it, we noted complaints related to local anesthetic effects of lidocaine ("creeping ants" or numbness in the hands, 63.3 %, the same sensations in the cheek and numbness of the tongue – 33.3 %).

The occurrence of episodes of nausea in the ketamine group prompted us to develop and implement an experimental phase of work. Anesthetics are known to interact with cellular receptors, G proteins and ion channels, including transient receptor potential channels (TRP channels). One of the members of this family is TRPC4 channels, which are conjugated to muscarinic receptors (M2/M3 type) through the activation of G-proteins, and cause cholinergic excitation and contraction of the smooth muscles of the small intestine and can also be potential targets of ketamine. Therefore, the aim of the experimental phase was to investigate the effect of ketamine (100 μM) on muscarinic cationic current (mICAT), which occurs in smooth muscle (GM) cells of the small intestine (ileum) upon activation of muscarinic receptors, and on carbachol-stimulated contractions of the ileum. The experiments were performed on isolated smooth muscle cells of the intestines of mice using the method of patch clamps in the whole-cell configuration. mICAT was recorded using symmetric Cs⁺ solutions (125 mmol/l). [Ca²⁺] was fixed at 100 nmol/l with 10 mmol/l BAPTA. Isometric contractions of the smooth muscles of the small intestine were performed using the tensometry method. It was shown that mICAT was significantly inhibited by ketamine at a concentration of 100 μM (clinical concentration). Carbacholin-induced mICAT (50 $\mu\text{mol/l}$) decreased by approximately 64 % (n = 5) relative to control, and intracellular GTPF γ S-induced mICAT (200 $\mu\text{mol/l}$), which activates G-proteins directly (ie without receptor involvement), was inhibited by approximately 42 % (n = 5). Ketamine inhibited carbacholin-induced (50 $\mu\text{mol/l}$) contractions of the ileum by more than 40 % (n = 5). Thus, ketamine affects both muscarinic receptors and signal transduction involving activated G-proteins.

In the third stage of work, we introduced optimized anesthesia schemes, taking into account the peculiarities of the methods of AS and the shortcomings that were found in previous stages of work.

Thus, given that more than 60 % of patients in the group of "opiate-free anesthesia" complained of numbness in the hand, body and crawling "ants" and numbness of the tongue in 33.3 % in the perioperative period of coronary artery stenting, we introduced the method "low-opiate anesthesia" in group №7 (N = 30). Thus, for analgesia in this group, we slowly induced 1.5 mg/kg of fentanyl solution, and lidocaine was administered intraoperatively 1 mg/kg/h to maintain the level of analgesia in combination with fentanyl infusion at a dose of 1 µg/kg/year. Thus, we reduced the dosage of lidocaine by more than 2 times. For sedation, we also used propofol solution at the target dose to obtain level III by RAMSEY.

Given that the previous stage of the work revealed a number of shortcomings in the use as an adjuvant of ketamine solution at a dosage of 0.25 mg/kg, namely, the feeling of moderate dizziness, which occurred at the stage of induction, although it did not cause significant discomfort, but in 33.3 % this feeling was accompanied by nausea. Although we did not report episodes of vomiting, the use of additional methods to prevent nausea affected the timing of surgery. Therefore, at the fourth stage of our work, we optimized the scheme of ketamine administration and formed a group №8 (N = 30).

This group differed in titrated administration of ketamine solution at a rate of 0.25 mg/kg/min., But in a volume of not more than 0.25 mg/kg, to obtain any subjective changes in sensations – lightness, delirium, etc. Fentanyl solution was then administered at 1.5 µg/kg per induction and 1.5 mg/kg/h to maintain analgesia. To maintain the intraoperative level of sedation III on the RAMSEY scale (surface sedation), we used a solution of propofol in the target dose.

At the previous stage of the work, we covered the patterns in the use of fentanyl, which allowed us to develop a "fentanyl test" for individual sensitivity. Thus, the presence of such a pattern allowed us to form the ninth group – with a personalized approach to the introduction of fentanyl. The target level in this group was "surface"

sedation to level III on the RAMSEY scale, which we achieved by introducing a solution of propofol. The dosage of the analgesic was changed according to the results of the "fentanyl" test. Thus, in the positive test to maintain analgesia, we administered 0.5 mg/kg/h, in the weakly positive test – 1.5 mg/kg/h, and in the negative – 2.5 mg/kg/h.

As a result of the third stage, we made the following conclusions:

- The use of "low-opiate anesthesia" while maintaining the benefits of "non-opiate anesthesia" has reduced the number of complaints about local anesthetic effects from 63.3 % to 9.9 %.

- "titrated" scheme of ketamine as an adjuvant while maintaining the effect on the gas exchange system to achieve optimal hemodynamic parameters and reduce the number of episodes of chest pain from 16.6 % to 10 %, single ventricular arrhythmias from 36.7 % to 16, 7 %, and nausea – from 33.3 % to 6.7 %.

- The use of a personalized analgesia scheme had the highest ratings among the methods of analgesia, which was analyzed in the work, provided the best indicators of limiting the stress response of the body and had the lowest number of side effects in the form of episodes of chest pain and other pain syndromes, intraoperative brada, intraoperative brada and vomiting.

- When comparing the indicators of the level of proinflammatory interleukin-6 before surgery and 10 minutes after stent implantation in groups 3 ($p = 0.005$), 6 ($p = 0.001$) and 7 ($p = 0.003$), this difference was significantly lower than the preoperative approximately at 30 %. Thus, if we compare the level of interleukin after stenting between study groups, in group 3 its level is lower than the control group by 23 % ($p = 0.153$), in the group with low-anesthesia anesthesia – by 28 % ($p = 0.043$), and in the group where opiates were not used – by 31 % ($p = 0.024$).

- When monitoring the patient's condition in the postoperative period using a long-range remote ECG monitoring system, we found that the number of supraventricular extrasystoles was observed in an average of 14.8 ± 5.4 % in the early postoperative period, all patients had episodes of single number of at least 50 during the observation period, in the group of titrated use of ketamine (№7) group episodes of

ventricular arrhythmias occurred 2.2 times, and paired 19 % more often than in group №7, where lidocaine was used.

After conducting the main stages of research, based on the results of dissertation research, generalized assessment, rating assessment and consideration of side effects, we formed an algorithm for anesthesia of coronary artery stenting.

Key words: coronary artery stenting, analgesia, anesthesia, fentanyl, ketamine, diazepam, lidocaine, propofol.

Список робіт, опублікованих за темою дисертації, та конкретний внесок здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дзюба ДО. Лідокаїн як компонент аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(4):25–9.

2. Дзюба ДО. Тривалий електрокардіографічний моніторинг у кардіохірургічному стаціонарі: сучасні погляди та досвід застосування телемоніторингової системи після стентування коронарних артерій. Медицина неотложных состояний. 2021;1:69–77.

3. Дзюба ДО. Інтраопераційна динаміка рівня інтерлейкіну-6 під час планового коронарного стентування за різних підходів до анальгоседації Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;2:15–20.

4. Дзюба ДО. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:11–9.

5. Дзюба ДО. Оптимізована схема застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;4(93):46–52.

6. Дзюба ДО, Болюк МВ, Сивораक्षा ОО, Лоскутов ОА. Клінічні характеристики пацієнтів в умовах рутинної седації при ендovasкулярному

лікуванні ІХС. *Art of Medicine*. 2020;3(15):66–73 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

7. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Лоскутов ОА. Встановлення оптимальної глибини аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;3(92):17–24 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

8. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2020;17(3):111–6 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

9. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології. *Медицина неотложных состояний*. 2017;1(80):125–8. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

10. Дзюба ДО, Мельник МІ, Дринь ДО, Лоскутов ОА, Жолос ОВ. Пригнічення скоротливої активності тонкого кишківника після застосування анестетика кетаміну. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;2(91):39–50 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

11. Дзюба ДО, Дзюба ГА, Чир'єва ОМ. Вплив епідуральної анестезії при ендovasкулярній емболізації маткових артерій на перебіг післяопераційного періоду. Україна. *Здоров'я нації*. 2015;3(35):121–3 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

12. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендovasкулярної балонопластики. *Медицина неотложных состояний*. 2016;3(74):72–4 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

13. Дзюба ДО, Верещагін СВ. Новітні підходи до корекції больового синдрому у хворих з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, що

проперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;2(64):20–3 (Дисертантом особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).

14. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Галушко ОА, Верещагін СВ, Донець ВВ, Богдан АМ. Особливості застосування каудальної анестезії розчином бупівакаїну у поєднанні з бупренорфіном при ендovasкулярних оперативних втручаннях на периферичних артеріях. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):99–102 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

15. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

16. Dziuba D, Veremchuk S, Loskutov O. Influence of acute coronary syndrome on intraoperative dynamics of il-6 during coronary revascularization. Eureka: Health Sciences. 2020;5:16–21 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

17. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Чубко ВІ, Лоскутов ОА. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(27):133–41 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

18. Loskutov OA, Druzhyna OM, Dziuba DO, Maruniak SR, Loskutov DO, Veremchuk SF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during percutaneous coronary intervention in patients with Coronary Heart Disease. J Extra Corpor Technol. 2020;52(3):196–202 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

19. Веремчук СФ, Фуркало АС, Дзюба ДО, Хохлов АВ, Лоскутов ОА. Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після

проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(6):88–94 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

20. Савчак ЯО, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. ЕКГ-діагностика: від Ейнтховена до сучасного серцевого моніторингу. Медицина неотложных состояний. 2018;2:121–4 (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

21. Веремчук СФ, Маруняк СР, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Рівні сироваткового с-реактивного білка та інтерлейкіну-6 як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(3):39–43 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

22. Веремчук СФ, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на динаміку Тропонину І у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому під час стентування вінцевих артерій. Серце і судини. 2018;4:68–73 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

23. Фуркало ОС, Дзюба ДО, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Прогностичні фактори тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів із гострим коронарним синдромом після екстреної ендоваскулярної реваскуляризації міокарда. Клінічна хірургія. 2019;86(1):30–4. (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

24. Фуркало ОС, Лоскутов ОА, Дзюба ДО, Максаков АО, Хохлов АВ, Тодуров БМ. Кардіопротективний ефект нітрогліцерину при невідкладній черезшкірній ендоваскулярній реваскуляризації міокарда в пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом. Медицина неотложных состояний. 2020;16(2):69–77 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

25. Верещагин В, Ахмад ММ, Кучер ВН, Чубко ВИ, Дзюба ДА. Первый опыт эндоваскулярного лечения посттравматических ложных аневризм вервей

дуги аорты. Ендоваскулярна нейрорентгенхірургія. 2014;2(8):64–70 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

26. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos AV. Suppression of mICAT in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. *Front Pharmacol.* 2020;11:594882 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

27. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. ЕКГ зміни у періопераційному періоді стентування коронарних артерій в залежності від маси тіла. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2017;3:85.

28. Дзюба ДО, Болюк МВ, Єфименко РА, Антонюк ЯА, Лоскутов ОА. Показники активації запальної відповіді під час стентування коронарних артерій в умовах рутинної седатії. *Медицина неотложных состояний.* 2019;2(97):200.

29. Bishovets S, Bogdan A, Dziuba D, Maruniak S Application of caudal anesthesia in X-ray endovascular surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36:86.

30. Мамчич ВИ, Верещагин СВ, Мыценко ИН, Дзюба ДА. Применение эндоваскулярных методов диагностики и лечения острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области. В: Матеріали конференції «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»; Санкт-Петербург 19-22 сентября 2017; с. 178–9.

31. Дзюба ДО. Особливості застосування субнаркотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках»; 4–5 грудня 2020 р.; с. 38–41.

32. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Дзюба ГА. Роль сакральної анестезії у перебігу післяопераційного періоду при ендоваскулярній емболізації маткових артерій. В: Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. Матеріали 10-го БУС, присвяченого 100-річчю НУОЗУ імені П.Л. Шупика. 2018; с. 37–8.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

33. Лоскутов ОА, Веремчук СФ, Дзюба ДО, Дружина ОМ, Хохлов АВ, Маруняк СР. Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому. Патент України №135208U. 2019 червень 25; бюл. №12.

ЗМІСТ

		Сторінка
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ		25
ВСТУП		28
РОЗДІЛ 1	АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	36
1.1.	Актуальність проблеми анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.	36
1.2.	Підходи до аналгоседації під час стентування коронарних артерій	39
1.3.	Виникнення реперфузійної травми	48
1.4.	Особливості проведення седації під час рентгенендоваскулярних процедур	51
РОЗДІЛ 2	КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	64
2.1.	Методологія та дизайн дослідження	64
2.1.1.	Дизайн першого етапу дослідження	64
2.1.2.	Дизайн другого етапу дослідження	66
2.1.3.	Дизайн третього етапу дослідження	72
2.2.	Методи дослідження	72
2.2.1.	Електрокардіографія	72
2.2.2.	Методика портативного тривалого ЕКГ моніторингу	73
2.2.3.	Методика комп'ютерного електрокардіографічно-фотометричного моніторингу та ВРС	75
2.2.4.	Методика проведення коронарної ангіографії	81

		22
2.2.5.	Біохімічне дослідження крові, газового складу і кислотно-лужного стану	83
2.2.6.	Методика визначення рівня інтерлейкіна-6 та показників стрес-реакції	84
2.2.7.	Аналіз глибини седації.	85
2.2.8.	Аналіз рівня депресії та тривожності.	87
2.2.9.	Методика експериментальної частини	88
2.2.10.	Статистична обробка результатів	92
РОЗДІЛ 3	РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВЕДЕНО СТЕНТИВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	95
РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОПІАТИВ ЯК КОМПОНЕНТУ АНАЛЬГОСЕДАЦІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	108
4.1	Визначення оптимальної глибини анальгоседації при стентуванні коронарних артерій	108
4.2.	Визначення індивідуальної чутливості пацієнта до опіодів	119
4.3.	Персоналізована схема застосування фентанілу під час стентування коронарних артерій	123
РОЗДІЛ 5	ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АД'ЮВАНТИВ ЯК КОМПОНЕНТУ АНАЛЬГОСЕДАЦІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	135
5.1.	Застосування збалансованої схеми застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій	135
5.2.	Клінічна характеристика застосування субнаркоотичних доз кетаміну при анальгоседації розчином фентанілу та пропофолу	146
5.3.	Вплив кетаміну на холінергічне збудження гладкої мускулатури кишківника (експериментальна модель)	157

5.4.	Клінічна характеристика оптимізованої схеми застосування субнаркоотичних доз кетаміну при аналгоседації розчином фентанілу та пропофолу	169
РОЗДІЛ 6	ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІДОКАЇНУ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	183
6.1.	Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій	183
6.2	Малоопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій на основі застосування розчинів лідокаїну, фентанілу та пропофолу	192
РОЗДІЛ 7	ОСОБЛИВОСТІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	203
7.1	Особливості прозапальної відповіді під час стентування коронарних артерій	203
7.2	Оцінка пошкодження міокарду під час стентування коронарних артерій за даними аналізу тонких змін ЕКГ та ВРС	208
7.3	Використання подовженого ЕКГ моніторингу в ранньому післяопераційному періоді з застосуванням «хмарних» технологій	218
РОЗДІЛ 8	ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДОСЛІДЖУВАНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ	227
8.1	Порівняння дозувань анестетиків із врахуванням методик введення препаратів для аналгоседації	227
8.2	Порівняльна характеристика параметрів гемодинаміки під час стентування коронарних артерій	232
8.3.	Порівняльна характеристика та рейтингова оцінка параметрів зовнішнього дихання під час стентування коронарних артерій	241

8.4.	Порівняльна характеристика та рейтингова оцінка стрес-відповіді та рівня тривожності й депресії під час стентування коронарних артерій	248
8.5.	Аналіз епізодів та рейтингова оцінка виникнення небажаних та побічних ефектів під час стентування коронарних артерій.	254
8.6.	Аналіз рейтингової оцінки анестезіологічної тактики під час стентування коронарних артерій.	264
8.7.	Розробка алгоритму анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.	270
РОЗДІЛ 9	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	275
ВИСНОВКИ		297
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		300
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		302
ДОДАТКИ		335

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	—	артеріальна гіпертензія
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза;
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза;
АТ	—	артеріальний тиск;
АТд	—	артеріальний діастолічний тиск
АТс	—	артеріальній систолічний тиск
АС	—	аналгоседація
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
ВРС	—	варіабельність ритму серця
ГІМ	—	гострий інфаркт міокарду
ГКС	—	гострий коронарний синдром;
ГСН	—	гостра серцева недостатність;
ЕА	—	Енглерин А
ЕКГ	—	електрокардіографія;
ЕКМО	—	екстаркорпоральна мембранна оксигенація;
Ехо-КГ	—	ехокардіографія;
ЄС	—	Європейське співтовариство;
ЗХ	—	загальний холестерин;
ІЗА	—	інфаркт-залежна артерія;
ІМ	—	інфаркт міокарда;
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
КА	—	коронарна артерія;
Кр	—	креатин

КФК	—	креатинфосфокіназа;
КШ	—	кардіогенний шок;
МНВ	—	міжнародне нормалізоване відношення
НПЗП	—	нестероїдні протизапальні препарати
НС	—	нестабільна стенокардія
ПКА	—	права коронарна артерія;
ПТІ	—	протромбіновий індекс
ПЧ	—	протромбіновий час
Сеч	—	сечовина
СІ	—	серцевий індекс;
СЛР	—	серцево-легенева реанімація;
СН	—	серцева недостатність
СС	—	стабільна стенокардія
СІ	—	серцевий індекс;
СЛР	—	серцево-легенева реанімація;
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання;
ССС	—	серцево-судинна система
США	—	Сполучені Штати Америки
УІ	—	ударний індекс;
ФВ	—	фракція викиду;
ФК	—	функціональний клас;
ХСН	—	хронічна серцева недостатність;
ХПН	—	хронічна ниркова недостатність;
ЦВТ	—	центральний венозний тиск;
ЦД	—	цукровий діабет;
ЧКВ	—	черезшкірне коронарне втручання;
ЧСС	—	частота серцевих скорочень;

ASA	—	класифікація фізичного стану пацієнтів за шкалою Американської асоціації анестезіологів
Hb	—	гемоглобін
Ht	—	гематокрит
min	—	мінімально
max	—	максимально

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останніми десятиріччями, не дивлячись на прогрес у науці, у світі зростає кількість хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ). Це відбувається через епідемію ожиріння, яка домінує у світі. З кожним роком смертність від ССЗ неспинно зростає. Середній вік пацієнтів с серцевою недостатністю стає все меншим. Так, кількість хворих на цю патологію віком понад 51 рік, за останні двадцять років збільшилась вдвічі [174].

Нажаль, ця тенденція зберігається і в Україні. За даними ВООЗ за 2014 рік смертність від коронарних захворювань займає друге місце серед країн світу [227]. В структурі загальної смертності ССЗ не тільки займають позиції лідера, а й укріплюють їх. Так у 2005 році від цих захворювань померло 62,5 %, а у 2015 – 68 %, що складає більше 1000 на 100000 населення. Серед причин смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) у 2015 році 25,7 % становили гострі форми [291].

Це зумовлює особливу увагу до цієї патології та стрімкий розвиток медичних технологій, впровадження нових методик лікування і діагностики у сфері кардіології, зокрема збільшення кількості та підвищення якості стентування коронарних артерій. Так серед загальної кількості оперативних втручань з приводу ССЗ, кількість стентувань коронарних артерій щороку зростає. Так, в період з 2013 на 2015 рік їх кількість зросла на 28 %. Однак, одночасно, зросла майже в 2 рази й летальність при цих оперативних втручаннях [226].

Слід також зауважити на те, що враховуючи успіхи інтервенційної кардіології у лікуванні пацієнтів з ІХС, біло прийнято урядову програму та з бюджету України виділено кошти на придбання ангиографічного обладнання та стентів.

Незважаючи на бурхливий розвиток інтервенційної радіології, питання анестезіологічного забезпечення оперативних втручань залишається відкритим.

Публікації, що висвітлюють ці питання поодинокі та зазвичай носять статистичний характер. У сучасних гайдлайнах зазначають, що пацієнту необхідна аналгоседація [151, 181, 225, 251]. Однак на даний момент немає чітких рекомендації щодо використання певних анестезіологічних стратегій, або використання тих чи інших препаратів для анестезії. Анестезія під час різних інвазивних втручань в кардіології та кардіохірургічних процедур використовується дедалі частіше. Тип анестезії (наприклад, загальна, седативна і місцева або їх поєднання) залежить від типу процедури, досвіду оператора та потреби пацієнта Lavi, S. (2014) [151]. Єдиного уніфікованого протоколу із чіткими рекомендації анестезіологічним забезпеченням не існує, частіше всього седація пацієнта здійснюється із власного багажу знань, а методики різняться. Тому вивчення патофізіологічних процесів, що виникають в періопераційному періоді стентування коронарних артерій та розроблення стратегій аналгоседації є необхідним завданням сучасної анестезіології.

Всі вище перелічені факти вказують на необхідність подальшого вивчення і оптимізації методик аналгоседації та профілактики ускладнень, що виникають під час стентування коронарних артерій, впровадження нових підходів у терапію та профілактику ускладнень, що пов'язано з інтервенційними процедурами у пацієнтів з ІХС, це й стало підставою для здійснення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ імені П. Л. Шупика, «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ державної реєстрації: 0114U002223. 2014-2018 рр), «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ держреєстрації 0119U101724, термін виконання 2019-2023), «Органопротекція при операціях зі штучним кровообігом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця» (№ держреєстрації 0118U 001141, термін виконання 2017-2020). Автор – співвиконавець цих тем.

Метою роботи було знизити відсоток ускладнень та підвищити ефективність аналгоседації при рентгенендоваскулярному стентуванні коронарних артерій шляхом розробки оптимальних методик анестезіологічного забезпечення.

Для досягнення мети було заплановано вирішення наступних **завдань**:

1. Встановити клінічні характеристики хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводиться стентування коронарних артерій.

2. Встановити недоліки й ускладнення методик анестезіологічного забезпечення які найбільш часто використовуються під час стентування коронарних артерій.

3. Встановити оптимальний рівень седації під час стентування коронарних артерій.

4. Визначити основні особливості застосування фентанілу у якості анальгетика та розробити оптимальні схеми його застосування під час стентування коронарних артерій.

5. Встановити основні особливості застосування діазепаму та визначити оптимальну схему його застосування під час стентування коронарних артерій.

6. Оцінити основні переваги та недоліки застосування у якості ад'юванта кетаміну та оптимізувати схему його застосування під час стентування коронарних артерій.

7. Визначити переваги та недоліки безопіатної анестезії та встановити оптимальні схеми застосування варіацій цієї методики під час стентування коронарних артерій.

8. Оцінити особливості прозапальної відповіді в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

9. Провести комп'ютерний аналіз електрокардіографічних порушень та оптимізувати проведення електрокардіографічного моніторингу в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

10. Розробити та впровадити в клінічну практику алгоритм анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

Об'єкт дослідження – аналгоседація під час стентування коронарних артерій.

Предмет дослідження – показники глибини анестезії, газообміну, системної гемодинаміки, прозапальної відповіді, стрес-реакції, функціональний стан серцево-судинної системи, особливості та недоліки методики анестезіологічного забезпечення.

Методи дослідження – загальноклінічні, лабораторні, інструментальні – ехо-кардіографія, електрокардіографія, коронаровентрикулографія, BIS-моніторинг, тривалий дистанційний ЕКГ моніторинг; дослідження прозапальної відповіді та показників стрес-реакцій; тести оцінки рівня депресії та тривожності; реєстрація скоротливої активності гладеньких м'язів кишечника лабораторних тварин та реєстрація трансмембранних струмів.

Наукова новизна одержаних результатів.

За результатами проведених наукових досліджень підтверджено новизну виконаної роботи Вперше в Україні узагальнено та систематизовано різні методики анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

Вперше досліджено та виявлено особливості та недоліки застосування різних фармакологічних агентів під час стентування коронарних артерій та запропоновано схеми анестезіологічного забезпечення, що зменшують кількість побічних ефектів при їх застосуванні.

Вперше проведено аналіз показників системної гемодинаміки та газообміну при застосуванні різних методик та підходів до анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

Вперше на підставі проведених діагностичних тестів та клініко-лабораторного дослідження встановлено методики, що забезпечують оптимальний стрес-захист в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

Вперше на підставі експерименту на гладеньких м'язах миші за допомогою електрофізіологічних дослідів доведено вплив кетаміну на моторику, що

є додатковим патофізіологічним обґрунтуванням періопераційного ілеус синдрому.

Вперше показано динаміку прозапального інтерлейкіну-6 в залежності від тяжкості ураження та від методів анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

Вперше запропоновано спосіб визначення індивідуальної чутливості до опіатів на основі чого розроблено персоналізовану методику анестезії.

Вперше за допомогою комп'ютерного ЕКГ моніторингу виявлено ступінь пошкодження міокарду під час стентувань коронарних артерій.

Вперше проведено дистанційний ЕКГ моніторинг післяопераційного періоду стентування коронарних артерій, який виявив кількість порушень серцевої діяльності, що не мали значних клінічних проявів.

Вперше застосовано та проведено комплексну рейтингову оцінку ефективності методів анестезії та їх особливостей застосування в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

Практичне значення одержаних результатів

У результаті дисертаційних робіт вдосконалено методики анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій, що дозволило підвищити їх ефективність та знизити кількість ускладнень.

На підставі даних, що отримано та рейтингової оцінки розроблено та запропоновано алгоритм анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

З метою контролю рівня тривожності та депресії в періопераційному періоді стентувань коронарних артерій запропоновано використання шкали HADS (Госпітальну шкалу депресії та тривожності) .

У пацієнтів з підвищеною тривожністю запропоновано оптимізовану збалансовану схему застосування діазепаму при застосуванні якої зменшено кількість недоліків, що притаманно рутинній схемі застосування цього препарату.

Запропоновано схему титрованого введення кетаміну, яка знижує кількість побічних ефектів, що пов'язано з цим препаратом.

Досліджено ефективність та особливості застосування «безопіатної» анестезії та для практичного застосування запропоновано схему «малоопіатної» аналгоседації.

На основі визначення індивідуальної чутливості до фентанілу запропоновано «персоналізовану» схему аналгоседації.

Для реєстрації та аналізу малих змін електрокардіограми безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій рекомендовано застосовування оригінального методу шкалювання ЕКГ та ВРС.

Для післяопераційного моніторингу стану пацієнта рекомендовано застосовування дистанційного ЕКГ за допомогою портативної моніторингової системи та «хмарних» технологій.

Дані, що отримано в процесі виконання роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації впроваджено в практику у відділеннях анестезіології в КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та «Інституті серця» МОЗ України і в навчальну діяльність кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л.Шупика МОЗ України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати дослідження відображено у патенті на корисну модель.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є власною працею здобувача. Автор вивчив літературу і провів патентно-інформаційний пошук. Особистим внеском автора є визначення напрямку роботи, проведення клінічних досліджень, трактування і аналіз результатів.

Він брав особисту участь у проведенні клінічних та інструментальних дослідженнях хворих і безпосередньо проводив анестезіологічне забезпечення пацієнтів груп дослідження.

Здобувач безпосередню брав участь у проведенні та статистичній обробці електрофізіологічних досліджень. Автором самостійно систематизовані, статистично оброблені та проаналізовані результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертант готував до друку статті за матеріалами роботи і провів текстове і графічне оформлення матеріалів. Формулювання висновків і рекомендацій роботи проводилося спільно з науковими консультантами. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дослідження оприлюднювалися та обговорювалися на IX Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 2017 р); Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК III (м. Київ, 2018 р); X Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 2018 р); Конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Київ, 2018 р); XI Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 2019 р); Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК IV (м. Київ, 2019 р); Конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Київ, 2019 р); Загальноєвропейському конгресі анестезіологів «Euroanaesthesia 2019» (м. Відень, 2019 р); XII Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 2020 р); Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК V (м. Київ, 2020 р); Загальноєвропейському конгресі анестезіологів «Euroanaesthesia 2020» (м. Барселона (онлайн), 2020 р).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр анестезіології та інтенсивної терапії, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії та інтенсивної терапії, кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, медицини невідкладних станів та кафедри медицини катастроф та військово-медичної підготовки, проведеного відповідно до наказу НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України від 28 грудня 2020 р. № 5249. НМАПО імені П. Л. Шупика.

Публікації

Матеріали дисертації опубліковані у 34 друкованих працях, у тому числі 22 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України,

у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора наук; 4 статті у міжнародних наукових виданнях, серед яких 3 статті входять до наукометричної бази Scopus та стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку. З них в одноосібному авторстві – 5. Отримано деклараційний патент України на корисну модель.

Також матеріали роботи були представлені на 11 наукових Конгресах, симпозіумах, конференціях як в Україні, так і за кордоном, за результатами яких було опубліковано 7 тез. Основні положення дисертації з достатньою повнотою викладені у даних публікаціях.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

1.1. Актуальність проблеми анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності та інвалідизації населення у більшості країн світу. Так, щороку наша країна втрачає близько 500 000 громадян через захворювання серцево-судинної системи. У структурі смертності вони посідають перше місце, значно випереджаючи онкологічну патологію, травми, тощо [7].

Згідно даним МОЗ України (27 березня 2019) кількість стентувань для пацієнтів з гострим інфарктом міокарда збільшилась вдвічі. У 2015 році кількість стентувань для пацієнтів з гострим інфарктом міокарда по всій Україні становила 5300, натомість у 2018 році – вже 10774. Дедалі частіше це захворювання виникає у громадян молодше 35 років. Середня кількість стентувань в Україні на 1 млн населення збільшується і у деяких областях перевищує аналогічний середній показник у європейських країнах. В Україні у 2014 році такий показник в середньому складав 100 втручань, у 2016 – 204 втручання, а у 2018 вже складає 286 втручань на 1 млн населення [15, 226, 291]. Таким чином ми чітко спостерігаємо картину із зростанням числа даних оперативних втручань. Анестезія під час різних процедур в кардіології та кардіохірургічних мініінвазивних операцій використовується дедалі частіше. Тип анестезії (наприклад, загальна, седативна і місцева або їх поєднання) залежить від типу процедури, досвіду оператора та потреби пацієнта [151]. Єдиного уніфікованого протоколу із чіткими рекомендації анестезіологічним забезпеченням не існує, частіше всього седація пацієнта здійснюється із власного багажу знань а методики різняться.

Збільшення частоти коронарних втручань пов'язане із меншою, у порівнянні із аортокоронарним шунтуванням (АКШ), травматичністю, коротшою тривалістю процедури та, як правило, легшим для пацієнта та менш тривалим періодом госпіталізації на фоні з позитивною динамікою росту серцево-судинних захворювань пов'язаних із ішемією .

Малоінвазивні методики стали одним з основних методів у діагностиці та лікуванні ІХС і вже тривалий час входять до міжнародних протоколів лікування [180]. Все більшому числу пацієнтів у плановому та ургентному порядку проводять стентування коронарних артерій. Лише за три роки у період з 2014 по 2017 рік в Україні кількість ендovasкулярних втручань на артеріях серця зросла удвічі, про що свідчать дані Центру медичної статистики МОЗ України. У 2018 році з приводу інфаркту міокарда (ІМ) в нашій країні госпіталізовано більше 45 тисяч пацієнтів, з яких понад 6 % померло протягом першої доби після госпіталізації [227].

За даними ініціативної групи Stent4Life, станом на 2016 рік кількість проведених черезшкірних коронарних втручань у хворих з інфарктом міокарда досягла 7427 процедур.

Профілактика та адекватне лікування періопераційної ішемії міокарда та її наслідків є частими проблемами сучасної анестезіологічної практики. Головною метою терапії ішемії міокарда є відновлення перфузії до ішемізованої тканини. Однак сама реперфузія може спричинити додаткові клітинні пошкодження, які можуть перевищувати ті, що спричинені ішемічною травмою, навіть можуть привести до летальних випадків [99].

Під час діагностичної коронарної ангіографії та черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) 35 % пацієнтів, які отримували бензодіазепіни в комбінації з місцевою анестезією, скаржаться на біль та дискомфорт, тим самим підкреслюючи потребу в знеболенні та індивідуальній анестезіологічній допомозі [151, 152]. Всі пацієнти які проходили діагностичну та інтервенційну катетеризацію, з 2011 по 2013 рр., близько 2/3 зареєстрованих випадків було

проведено одне або більше втручання, і лише 35 % були класифіковані як діагностичні. ЧКВ зазвичай добре переносяться; однак під час і після процедури може спостерігатися значний біль і занепокоєння, що потенційно може вплинути на результати [181].

Документ Американського коледжу кардіологів/Товариство з питань серцево-судинної ангіографії та втручань Експертний консенсусний документ щодо оновлення лабораторних стандартів катетеризації серця зазначає: «Відповідна седація не має значення та забезпечує комфорт пацієнта», проте конкретних рекомендацій бракує. Крім того, даних, що підтверджують такі вказівки, мало. Існує велика різниця в сучасних підходах до застосування процедурної седації та в схемах прийому ліків. Сучасні підхід, який включає бензодіазепіни, опіоїди, антигістові аміни та інші агенти, мають великі розбіжності. Ця варіація на практиці може відображати відсутність доказів та детальних рекомендацій щодо консенсусу [181].

Переваги седації можуть включати зменшення болю та тривоги, покращення гемодинамічних показників, покращення самопочуття пацієнта та запобігання спазму артерій. Однак використання седативних препаратів може ускладнитися серцевою або дихальною депресією, дезорієнтувати чи призвести до парадоксального збудження та подовжити час відновлення.

Патогномонічним для гострого інфаркту міокарду є типовий больовий синдром, основним методом лікування його є призначення наркотичних анальгетиків. Та ставлення до такого способу знеболення у науковому колі – досить суперечливе. Упродовж останніх 10 років розпочато пошук альтернативних варіантів зменшення болю під час гострого коронарного синдрому: парацетамол [192], альфентаніл (дослідження IMPRESSION), фентаніл [182, 184], що пов'язано з даними про фармакологічну взаємодію традиційного морфіну гідрохлориду з антитромбоцитарними препаратами (тикагрелором та клопідогрелем), яка сприяє зростанню ризику рестенозу та повторного інфаркту міокарда [162].

Сприйняття бажання пацієнта отримати седативний ефект під час простих серцевих процедур, таких як катетеризація серця, різниться в різних регіонах. 45/50 (90 %) медсестер вважають, що більшість пацієнтів хотіли б седації для катетеризації серця, на відміну від 95/128 (74 %) анестезіологів та 88/157 (56 %) інтервенційних та інвазивних кардіологів ($p < 0,0001$). Серед учасників з Північної Америки 43/46 (93 %) медсестер, 91/118 (77 %) анестезіологів та 90/107 (84 %) кардіологів вважають, що більше 50 % пацієнтів хотіли б отримати седативний ефект ($p = 0,04$). Променева артерія більш схильна до спазму під час катетеризації серця порівняно з стегною артерією. Існує думка, що седативний ефект зменшує спазм променевої артерії [151].

Тобто немає єдиного підходу до седації та її компонентів під час стентування коронарних артерій.

1.2. Підходи до аналгоседації під час стентування коронарних артерій

Більшість інвазивних діагностичних та терапевтичних процедур в інтервенційній радіології супроводжуються страхом чи больовими відчуттями. Ця ситуація трапляється незважаючи на використання седації та аналгезії [175]. На сьогодні не існує єдиного консенсусу, щодо вибору анестезіологічного супроводу в інтервенційній кардіології, що варіює в широких межах: від седації до тотальної анестезії. Немає універсального способу, який може застосовуватися для всіх хворих, які піддаються інтервенційним та діагностичним процедурам. Під час вибору знеболювання, потрібно враховувати агресивність процедури, «сферу» кардіолога, фізіологічний статус пацієнта, а фармакологічний арсенал повинен мінімально впливати на серцево-судинну систему. Оптимальним вибором є техніка, яка б мінімально впливала на спонтанне дихання й гемодинаміку, забезпечуючи адекватну аналгезію та амнезію [29, 112, 163, 300].

Оскільки немає консолідованої стратегії цього вектору анестезіології, то встановлення оптимальних рівнів седації при стентуванні коронарних артерій представляє особливу зацікавленість серед анестезіологів. Так, основними вимогами до анестезіологічного супроводу наступні: адекватні седація, знеболювання, анксиолізіс, амнезія, контроль невимушених рухів, виконання команд хірурга, наприклад, «затримати дихання», тощо. Основним є швидке відновлення до стану ясної притомності та мінімальна кількість побічних ефектів [163].

Пацієнти інтервенційної радіології дуже часто скаржаться на страх, тривожність та відчуття болю під час процедури [175].

Опіоїди залишаються ключовими препаратами, які застосовують для контролю ноцицепції. Але існує проблема ефективності, яку пов'язано з індивідуальними особливостями взаємодії фармакологічного препарату й хворого. Чинники цих варіацій, які залежать від пацієнта, наступні: вік, стать, стан органів та систем, харчові звички тощо. Також важливий вплив має інтеракція фармакологічних агентів, яка може суттєво змінювати ефекти окремих компонентів поза їх міксту. Варіанти взаємодії препаратів наступні – синергізм, арифметична сумація ефектів та антагонізм. Це може призвести до неефективності анестезіологічного супроводу інтервенційної радіології та тяжких побічних ефектів.

Різноманіття в «співпраці» організму і препарату можуть бути достатньо варіабельними. Зустрічаються хворі, які чутливими навіть до невеликих доз опіоїдів, від яких може відбутися як значима аналгезія, так суттєва депресія дихання. І навпаки, трапляються пацієнти, яким треба збільшити дозу опіоїдного аналгетика для досягнення адекватного рівня «доза-ефект», що також може супроводжуватися побічними ефектами [213, 235, 243, 281].

Переваги седації можуть включати зменшення болю та тривоги, покращення гемодинамічних показників, покращення самопочуття пацієнта та запобігання спазму артерій. Однак використання седативних препаратів може

ускладнитися серцевою або дихальною депресією, дезорієнтувати чи призвести до парадоксального збудження та подовжити час відновлення.

Знеболюючі засоби, особливо опіоїди, регулярно застосовуються при екстремому лікуванні ішемічного болю в грудях протягом тривалого часу. За останні два десятиліття; проте кілька досліджень підняли ймовірність шкідливих наслідків введення опіоїдів [227].

У 2014 році American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Foundation (ACCF) змінили рекомендації щодо використання опіоїдів з класу ІС на клас ІІв при гострому коронарному синдромі, що не має підвищення ST.

У 2014 році проведено велике опитування серед лікарів в США та Європі. Найпоширенішими наркотиками, що застосовуються, є бензодіазепіни та фентаніл, особливо коли не анестезіологічний персонал, такий як інтервенційні кардіологи, здійснює седацію. Хоча бензодіазепіни та болюси фентанілу також часто використовуються серед анестезіологів, вони також часто використовують інші препарати, такі як інфузії пропофолу або реміфентанілу.

Під час стентування коронарних артерій та керування больовим синдромом в Україні найчастіше використовують фентаніл. Основну дію цього препарату направлено на опіатні рецептори. Головним ефектом фентанілу є анальгезія, за рахунок його дії на мю та дельта опіатні рецептори. Також цей препарат є парціальним агоністом каппа рецепторів, за рахунок взаємодії з якими окрім знеболення виникає такий ефект як седація. Однак, фентаніл має значну кількість побічних ефектів, таких як нудота, блювання, свербіж, головокружіння, затримку сечовиділення, втому, головний біль, периферійні набряки, м'язову ригідність, зупинку дихання та інше [55, 84, 132, 237, 287].

Виникнення цих побічних ефектів мають дозозалежний ефект, але можуть виникати й від індивідуальних особливостей, фармакогенетично зумовленого метаболізму, статі, функцій систем організму пацієнта, інтеракції препаратів, що

застосовуються та багатьох інших причин. Від чого і виникає різниця в потребі опіатів та у одної людини певна доза викликає бажану аналгезію, а в іншій призводить до виникнення побічних реакцій. [230, 235, 243, 281].

У клінічній практиці використовують різні методи седативної терапії, у міжнародному опитуванні відмічають, що перед тим як пацієнт проходить катетеризацію, 42 % респондентам призначаються антиоксиданти, з невеликими дозами антигістамінів та місцево лідокаїн. Проте 45 % даної терапії не призначають. Седативну терапію зазвичай призначають 92 % кардіологів з Північної Америки, у порівнянні з 38 % кардіологів, що не входять в Північну Америку. Європейські респонденти повідомили, що потреба пацієнтів до седативної терапії набагато нижча, ніж респонденти Північної Америки. Коли застосовується седативний препарат, північноамериканські кардіологи застосовують бензодіазепіни більш ніж у половині випадків. Морфін рідко використовується кардіологами в Північній Америці (30 %), але частіше використовується в світовій практиці (60 %). Реміфентаніл рідко застосовують у Північній Америці (16 %) порівняно з іншими країнами (30 %). Ці відмінності відображають відсутність конкретних настанов щодо терапії та індивідуальні варіації на практиці [44, 112].

Нещодавнє велике міжнародне рандомізоване дослідження показало, що інгаляційні анестетики у кардіохірургічних хворих не забезпечували значної кардіопротекції порівняно із загальною внутрішньовенною анестезією (TIVA) [152]. Однак, наскільки нам відомо, не проводилось досліджень, що порівнювали б захисні ефекти TIVA та інгаляційних анестетиків у пацієнтів, після імплантації коронарного стенту.

Lavi, S. його команда в 2014р. розробили опитування, що оцінки анестезіологічної практики під час проведення лабораторних кардіологічних процедур. Питання стосувалися типу практики, типу анестезії під час різних серцевих процедур та уявлення про анестезію. Питання включали перипроцедурне використання таких препаратів: бензодіазепіни (седативні снодійні засоби), фентаніл (опіоїдний знеболюючий засіб), пропофол (заспокійливо-

снодійний засіб), реміфентаніл (опіоїдний анальгетик), морфін/гідроморфон (опіоїдний анальгетик), дексмедетомідин (дексмедетомідин) та інших наркотичних препаратів.

Запрошення електронною поштою взяти участь в опитуванні надіслали один раз такі офіційні товариства: Канадська асоціація інтервенційної кардіології (212 запрошень), Канадське товариство анестезіологів (1697 запрошень), Канадське товариство серцевого ритму (118 запрошень) та Канадська рада серцево-судинних систем медсестри (1265 запрошень). Електронні листи із запрошеннями також були надіслані 608 міжнародним учасникам. Оскільки вони не могли визначити особи, які конкретно займаються кардіологічними процедурами, ні в рамках товариства анестезіологів, ні в раді медсестер, попросили, щоб на опитування відповідали лише ті, хто займався кардіологічними процедурами.

Дані мають описовий характер. Значення подаються як абсолютні значення та/або відсотки від загальної кількості відповідей. Результати аналізували відповідно до географічного розташування та професії. Порівняння між групами проводили за допомогою точного критерію Фішера.

497 учасників пройшли опитування. Більшість респондентів були з Північної Америки (67,8 %), 20,2 % з Європи, 6,1 % з Південної Америки та 5,9 % з інших країн. Значна частка (63,9 %) респондентів працюють в академічних або навчальних лікарнях, 27 % у комунальних лікарнях, 8 % у приватних лікарнях та 1 % в інших лікарняних установах. Кардіологи склали 51,7 % респондентів (більшість, 31,7 %, це інтервенційні кардіологи), анестезіологи 35,8 % респондентів та медсестри 12,3 %. Тривалість практики серед респондентів становила: більше 20 років (38,2 %), 10-19 років (32,8 %), 5-9 років (18 %), менше 5 років (11 %) [151].

Найпоширенішими наркотиками, що застосовуються, є бензодіазепіни та фентаніл, особливо коли не анестезіологічний персонал, такий як інтервенційні кардіологи, здійснює седацию. Хоча бензодіазепіни та болюси фентанілу також

часто використовуються серед анестезіологів, вони також часто використовують інші препарати, такі як інфузії пропофолу або реміфентанілу.

Для седації та анксиолітичного ефекту одним з препаратів вибору були бензодіазепіни, а саме діазепам [59, 60, 83, 101, 111, 163, 175].

Цей препарат анксиолітичної дії вперше випустили у США в 1963 році. Це швидкодіючий препарат з тривалим ефектом, який зазвичай застосовували для лікування панічних атак, судом, алкогольних інтоксикацій з психомоторним збудженням та в багатьох інших випадках [60]. В анестезіології пік застосування цього препарату прийшов на 80і роки де цей препарат застосовувався і при реваскуляризації міокарду [115, 220]. Однак при подальшому застосуванні цього препарату було виявлено як і небажані супутні ефекти, такі як сонливість, втомлюваність, амнезія, головний біль, тремор, когнітивні розлади та інші, так і більш сильні побічні ефекти, як депресія дихання, судоми, залежність, брадикардія, синдром відміни, делірій. Особливо ці побічні ефекти проявляються у осіб похилого віку [101, 131, 249, 259, 270] . У сучасній літературі цей препарат згадується найчастіш як анестетик в ветеринарії [121, 173]. Інші бензодіазепіни, що застосовуються у клінічній практиці, включають: темазепам, оксазепам, альпразолам та лоразепам . Немає опублікованих досліджень контрольованої ефективності щодо їх використання для катетеризації серця [261].

Седацію зазвичай використовують 77/84 (92 %) кардіологів з Північної Америки, які проводять катетеризацію серця та ЧКВ, але лише 46/121 (38 %) кардіологів з країн Північної Америки, які брали участь в опитуванні ($p < 0,0001$). Під час імплантації кардіостимулятора седацію або загальну анестезію забезпечують 44/44 (100 %) кардіологів з Північної Америки проти 57/102 кардіологів з інших країн ($p < 0,0001$).

При застосуванні седативного засобу 101/112 (90 %) кардіологів з Північної Америки використовують бензодіазепіни більш ніж у половині випадків порівняно з 62/122 (51 %) в інших країнах ($p < 0,0001$). Реміфентаніл

іноді застосовується 15/92 (16 %) у Північній Америці, але частіше в інших країнах 29/96 (30 %), $p = 0,03$. Морфій рідко використовується кардіологами в Північній Америці 28/92 (30 %), а частіше вживається в інших місцях 64/106 (60 %), $p < 0,0001$.

На рішення щодо седації впливає низка факторів, включаючи лікаря (83,1 %) та запити пацієнта (36,5 %). Надання переваги медсестрам може становити 8,9 %, а лікарняна політика – 20,2 % від загального відсотка використання седативних засобів. Вподобання лікаря (81,4 %) та пацієнта (35,3 %) також є основними причинами відмови від седації [222].

Kezerashvili A в 2008 провів ретроспективний аналіз 9558 кардіологічних процедур (у тому числі 3819 ангиограм і 5479 електрофізіологічних процедур), в яких для седації використовували мідазолам і морфін, які вводили медичні сестри під керівництвом процедурного кардіолога. Для ангиографії середня доза становила 2 мг мідазоламу (SD 2 мг) та 4 мг морфіну (SD 3 мг). Режим виглядав безпечним, частота ускладнення потенційно спричинені седациєю, що відбувалась і склала 0,1 % [139].

Пацієнти, які перенесли операцію після введення коронарного стенту, мають підвищений ризик періопераційних серцево-судинних ускладнень. Ризик посилюється збільшенням частоти тромбозів стентів або надмірної кровотечі через зупинку або підтримку антиагрегантів. Швидкість періопераційних основних несприятливих серцево-судинних та церебральних подій (МАССЕ) після несерцевих операцій з роками зменшувалася. Однак частота МАССЕ після некардіохірургічної операції у пацієнтів з попередньою імплантацією коронарного стенту все ще сягає 6,1 % – 15 %, а зусилля щодо виявлення пацієнтів, яким загрожує періопераційне ускладнення, та зниження рівня смертності продовжують тривати [116, 140, 230].

Інгаляційні анестетики показали органозахисні ефекти, включаючи серцеві. Пропофол має антиоксидантну та протизапальну дію; отже, він може послабити ішемічно-реперфузійну травму основних органів. Оскільки

ускладнення серцево-судинної системи після операції включає симпатичну активацію, гіперкоагуляцію, артеріальний тромбоз та запалення, вибір анестетиків потенційно може вплинути на частоту розвитку МАССЕ після несерцевої хірургії у пацієнтів з анамнезом введення коронарного стенту. Попередні дослідження на тваринах показали, що інгаляційні анестетики можуть зменшити розмір інфаркту міокарда, однак клінічні дослідження повідомляють суперечливі результати щодо їхніх наслідків для пацієнтів, які перенесли несерцеву хірургічну операцію [155, 159].

Також при стентуванні необхідні мінімальні стандарти моніторингу та обладнання при застосуванні седації включають наступне та вважатимуться обов'язковими в лабораторії катетеризації серця:

1. Регулярний контроль АТ та частоти пульсу, принаймні кожні 10 хвилин.
2. Постійний пульсоксиметричний контроль насичення киснем.
3. Глибина седації: зазвичай шляхом оцінки реакції пацієнта на словесні команди або стимуляцію.
4. Безпосередньо доступний моніторингового електрокардіографа (ЕКГ) та дефібрилятор.
5. Відразу доступне обладнання для реанімації, включаючи маску для сумки та відсмоктувач, та реанімаційні препарати.
6. Капнографія (моніторинг діоксиду вуглецю (CO₂)).

Рекомендації щодо анестезії різняться, щодо використання кінцевої припливної капнографії. Американське товариство анестезіологів та Європейська рада анестезіологів проводять постійний моніторинг кінцевого припливу CO₂ під час помірної або глибокої седації. Австралійський та новозеландський коледж анестезіологів рекомендує, щоб капнографія була «негайно доступною для будь-якого пацієнта, який переживає седацію». Вичерпні дані щодо капнографії під час седації середньої та глибокої седації обмежені [29, 59].

Систематичний огляд виявив зменшення кількості гіпоксичних епізодів, але ніякої різниці в інших результатах, включаючи допоміжну вентиляцію. Проспективне рандомізоване дослідження, проведене Mehta P (2016) в умовах ендоскопії не виявлено різниці між капнографією та стандартною пульсоксиметрією у виникненні гіпоксії у 452 здорових пацієнтів. Випробувань капнографії при катетеризації серця немає. За відсутності додаткових доказів використання капнографії, як правило, буде продиктоване керівними принципами та інституційною політикою [166].

Доступні монітори для черезшкірного виміру CO₂, однак докази використання за помірної седації обмежені. Транскутанний CO₂ точніше відображає артеріальний CO₂, ніж CO₂ в кінці припливу, однак він не забезпечує негайного відображення апное. Пневмографія торакального імпедансу може показати частоту дихання і доступна у багатьох системах моніторингу.

Однак вона не в змозі розрізнити дихальні зусилля та дихальний потік, а отже, не виявляє обструкції дихальних шляхів [240]. Сучасні рекомендації щодо анестезії конкретно не згадують про використання торакальної імпедансної пневмографії.

Під час проведення дослідження Європейської асоціації серцево-судинної та інтервенційної радіології показало, що немає не тільки єдності в стандартах анестетичних технік та моніторингу під час проведення процедур в крдіорадіології, а навіть не завжди седацію проводять спеціалісти анестезіологи, що складає більшість серед центрів де проводяться подібні втручання [255].

Таким чином, процедурна седація залишатиметься на розсуд анестезіолога, при цьому препарати підбиратимуться на основі конкретних факторів пацієнта та контролюватиметься залежно від досвіду та рівня кваліфікації наявного персоналу.

1.3. Виникнення реперфузійної травми

Профілактика та адекватне лікування періопераційної ішемії міокарда та її наслідків є частими проблемами сучасної анестетичної практики. Основною метою терапії ішемії міокарда є відновлення перфузії до ішемізованої тканини. Однак сама реперфузія може спричинити додаткові клітинні пошкодження, які можуть перевищувати ті, що спричинені ішемічною травмою, навіть приводячи до смерті. Це явище називається летальною реперфузійною травмою. Хи та його колеги визначали летальну реперфузійну травму як незворотне погіршення міокарда, яке може бути зменшене модифікацією умов реперфузії. Однак не тільки модифікація умов реперфузії, але також застосування втручань до виникнення ішемії міокарда може допомогти зменшити ступінь ішемічного пошкодження та подальшої реперфузійної травми. Цікаво, що одне з таких втручань представляється використання деяких анестетиків [227].

Існує три часові рамки, в яких захист від ішемії може бути причиною реперфузійна травма: до виникнення ішемії, під час ішемії та після ішемії на початку реперфузії. Перший звіт про те, що сублетальна ішемія до смертельної ішемії індукує сильну кардіопротекцію, його опублікували в 1986 р. Murry С. Це попереднє кондиціонування, як правило, складається з двох різних фаз: рання фаза, яка починається відразу після ішемічного стимулу і захищає міокард протягом 2–3 год, а потім пізній захисний період, що настає через 12–24 год і триває 2–3 дні. Останнє називають пізньою фазою попереднього кондиціонування. З тих пір було показано, що застосування коротких ішемічних епізодів, що перетинаються короткими періодами реперфузії після більш тривалого періоду ішемії міокарда, також було пов'язано із захисним впливом на ступінь ураження міокарда та постішемічну дисфункцію. Це явище отримало назву пост-кондиціонування [99, 114].

Зараз зібрано докази того, що анестетики та деякі наркотики можуть бути кардіопротекторними. Хоча експериментальні результати все частіше застосовуються до клінічної практики, постійні зусилля спрямовані на розкриття

основних механізмів. Розуміння основного каскаду трансдукції сигналу має особливе значення, оскільки існують суперечливі клінічні докази щодо відносного внеску ранніх чи пізніх попередніх та посткондиціонерів у клінічну кардіопротекцію, що надаються анестезуючими препаратами. Кілька факторів можуть бути відповідальними за ці суперечливі докази, такі як різниця в масштабі та ступені ішемії міокарда між різними дослідженнями, можливо при втручаннях вживали інші препарати та наявність супутніх захворювань, таких як діабет.

Окрім класичного подразника короточасної ішемії, існує кілька подразників, які можуть викликати ефект, подібний до попереднього кондиціонування. Фізичні втручання, такі як швидкий темп стимуляції та гіпертермія, а також кілька фармакологічних засобів можуть викликати ефект попереднього кондиціонування. Розвиток розуміння потенційних фармакологічних підходів до попереднього кондиціонування з'явився в ході досліджень, що вивчають каскад передачі сигналу, який бере участь в ішемічному попередньому кондиціонуванні. Продемонстрували, що рецептор аденозину A1 бере участь у ішемічному попередньому кондиціонуванні; це забезпечило докази того, що попереднє кондиціонування спричинене рецепторно взаємодією, але також вказувало на те, що попереднє кондиціонування може модулюватися фармакологічними втручаннями [159].

Наприклад, летючий анестетик (ізофлуран) викликає кардіопротекцію в протоколі попереднього кондиціонування. Ця знахідка також призвела до дослідження механізмів попереднього кондиціонування анестетиків. Дійсно, протягом останнього десятиліття в багатьох дослідженнях розглядався каскад передачі сигналу, який бере участь у попередньому кондиціонуванні, викликаному анестетиком. Першими виявленими кроками були активація аденозинових та АТФ-чутливих калієвих каналів (КАТР). Згодом було описано участь протеїнкінази С, активованих мітогеном білкових кіназ, позаклітинних регульованих кіназ (ERK), білка теплового шоку та їх взаємодії з цитоскелетом, а також участі ендотеліальної синтази оксиду азоту. На додаток до летких анестетиків, було показано, що опіоїди проявляють ефект кондиціонування .

Протягом останніх кількох років фокус досліджень перемістився далі вниз по каскаду передачі сигналу, що призвело до теорії, що інгібування відкриття пор проникності мітохондрій є одним з ключових етапів кардіопротекції, зумовленої попереднім кондиціонуванням. Хоча спочатку відкриття каналу КАТР вважалося головним кроком у передачі сигналу попереднього кондиціонування, стає все більш очевидним, що це становить лише один крок серед багатьох інших. Схематичний огляд задіяних механізмів у кардіопротекторному впливі інгаляційних анестетиків показано на рисунку 1.1.

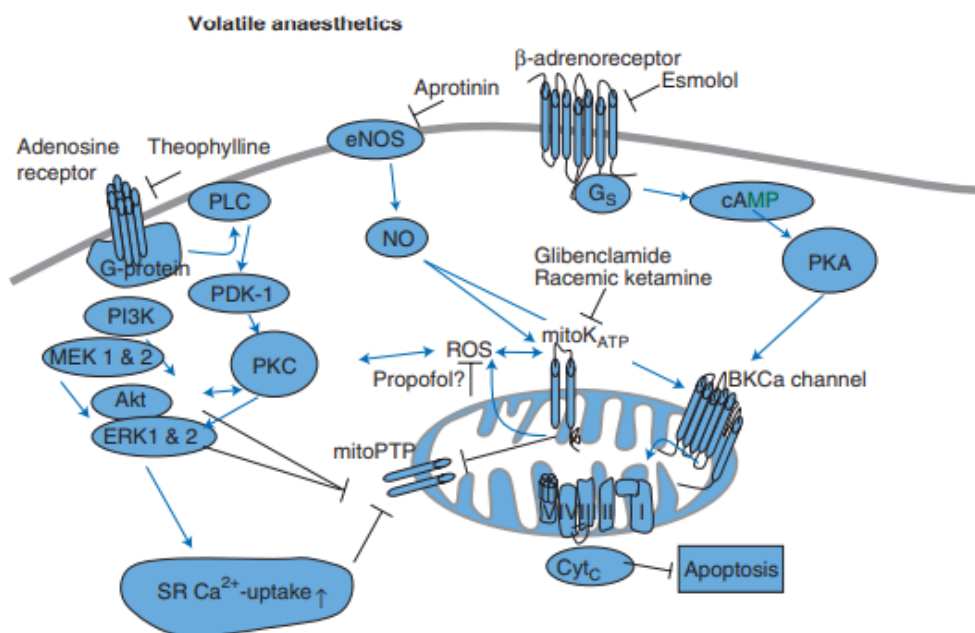


Рис. 1.1. Схематичний огляд передачі сигналу індукованого анестетиком кардіопротекції та можливих взаємодій через анестезуючі препарати або препарати, які часто використовуються в періопераційному періоді Akt, протеїнкіназа B; цАМФ, циклічний аденозинмонофосфат; ERK1, позаклітинна регульована кіназа 1; канали mitokATP, чутливі до мітохондрій аденозинтрифосфату калієві канали; NO, оксид азоту; eNOS, ендотеліальна синтетична оксид азоту; PKC, протеїнкіназа C; PLC, фосфоліпаза C; PKA, протеїнкіназа A; mitoPTP, перехідна пора проникності мітохондрій; BKCa-канал, K2-канал, чутливий до Ca²⁺ провідності; Cyt, цитохром C; I, II, III, IV, V, мітохондріальний дихальний ланцюг; SR, саркоплазматичний ретикулум; MEK 1, активована мітогеном протеїнкіназа 1; PI3K, фосфоїнозитид 3-кінази; PDK-1, 3-фосфоїнозитидзалежна кіназа 1; G_s, стимулюючий G-білок.

Захист, що надається попередньою обробкою анестетиком, може бути змінений при застосуванні певних препаратів або при наявності певних захворювань.

Окрім класичного подразника короткочасної ішемії, існує кілька подразників, які можуть викликати ефект, подібний до попереднього кондиціонування. Фізичні втручання, такі як швидкий темп стимуляції та гіпертермія, а також кілька фармакологічних засобів можуть викликати ефект попереднього кондиціонування. Розвиток розуміння потенційних фармакологічних підходів до попереднього кондиціонування з'явився в ході досліджень, що вивчають каскад передачі сигналу, який бере участь в ішемічному попередньому кондиціонуванні. Liu G та його колеги продемонстрували, що рецептор аденозину A₁ бере участь у ішемічному попередньому кондиціонуванні; це забезпечило докази того, що попереднє кондиціонування спричинене рецепторною взаємодією, але також вказувало на те, що попереднє кондиціонування може модулюватися фармакологічними втручаннями [159].

1.4. Особливості проведення седації під час рентгененоваскулярних процедур

Загальною метою седації є зменшення тривожності та дратівливості пацієнта за допомогою анксиолізу, що відповідає стану наближеного до спокою та зменшення відчуттів побоювання, і врешті-решт амнезія, що стосується втрати пам'яті

Якщо планується процедурна седація, існує цілий ряд факторів, на які слід звернути увагу, включаючи вибір пацієнта, вибір агенту, моніторинг та персонал. Розуміння спектру глибини седації (табл. 1.1) важливо при використанні седативних препаратів [73]. Натепер розподіляють наступні рівні аналгоседації: анксиолізіс, помірна седація чи седація «в притомності», глибока седація. Для оцінювання ступеню седації найбільш вживаною є шкала Ramsey, де другому рівню відповідає анксиолізіс, третьому та четвертому – помірна седація, а п'ятому й шостому – глибока [40, 68, 88, 163].

Кореляція глибини седації

Показник	Мінімальна седація (Анксиоліз)	Помірний (Свідомий) седативний ефект	Глибока седація	Загальна анестезія
Чутливість	Нормальна реакція на словесні командм	Свідома відповідь на словесний або тактильний стимул	Цілеспрямована реакція на повторний або болючий подразник	Реакція відсутня навіть на сильний подразник
Дихання	Не впливає	Допомога не потрібна	Можливо знадобиться допомога	Часто потребує допомоги
Спонтанна вентиляція	Не впливає	Адекватна	Може бути неадекватним	Часто потребує допомоги
Фунція серцевих судин	Не впливає	Зазвичай підтримується самостійно	Зазвичай підтримується самостійно	Може бути порушена

Враховуючи те, що під час глибокої седації може відбутися депресія гемодинаміки та дихання, цей варіант застосовується найрідше. Рутинно використовуються створення станів анксиолізісу або помірної седації. Єдиного стандарту анестезіологічного супроводу при стентуванні коронарних артерій не існує. Опитування 1713 європейських кардіохірургів (1997 р) висвітлило, що 14 % пацієнтів було седовано до стану анксиолізісу, а 85 % – до помірної седації. У 2000 р. співвідношення змінилося: 62 % – анксиолізіс, а 36 % – помірної седації. Дослідження 2017 р. показало, що в інтервенційній радіології практику-

ється умовний «хаос»: існує дуже багато локальних протоколів і немає стандартизованих підходів щодо рівня аналгоседації. Найбільшою проблемою є недостатня кількість знань у персоналу з приводу анестезіологічних підходів під час процедур [111, 176, 255].

Анальгезію визначають як купірування болю без навмисної зміни психічного стану, такого як седація. Больові сигнали надходять у центральну нервову систему, але головною метою застосування ліків є перешкоджання сприйняття болю. Седація та знеболення – це різні процеси: деякі пацієнти потребують переважно седації, такі як пацієнти, які не співпрацюють з операційною бригадою чи мають проблеми з когнітивним сприйняттям поточної ситуації, деякі переважно потребують знеболювання, а деякі обидва компоненти. І ті, і інші повинні поєднуватися в разі болючих процедур, оскільки може бути лише седативний ефект при наявності болю, що викликатиме розгубленість і неспокій. Більше того, деякі доклінічні дослідження продемонстрували можливість седативних препаратів та гіпнотичні препаратів посилювати сприйняття болю або його інтенсивність, що вимагає посилення знеболювання. Однак седативний ефект може мати і знеболюючий ефект, оскільки біль є результатом інтегрованого сенсорної, афективної та мотиваційної система, що модулює ноцицептивну реакцію організму людини. Анальгетики, такі як опіоїди, також можуть мати заспокійливий та седативний ефект [176, 255.]

Як було зазначено вище, протоколи седації та знеболення дуже різноманітні серед різних установ та анестезіологічних команд. Існує безліч підходів до аналгоседації. Препарати для неї можна вводити не тільки внутрішньовенно, а й орально чи інгаляційно. Але всі шляхи введення окрім переваг мають й недоліки, що пов'язано з передозуванням, надлишковою седацією, епізодами нудоти та блювання й безліч інших. Також існують альтернативні допоміжні техніки, такі як гіпноз чи музикотерапія. Існує потреба у засобах для забезпечення кожного окремого пацієнта адекватним знеболенням, седацією, анксиолізом та амнезією під час діагностики або терапевтичних процедур для підвищення комфорту пацієнта, контролю небажаної

моторної поведінки, яка може порушити плин втручання, але й з іншої сторони, швидко повернути пацієнта до стану свідомості й мінімізувати ризик ускладнень [59,163].

Застосування помірної седації та знеболення часто розглядається як ідеальний компроміс для збереження співпраці з пацієнтом, комфорту та процедурний робочого процесу, подібні до місцевої анестезії, яка дозволяє при зменшити дозування та тривалість прийому ліків під час процедури порівняно із загальною анестезією. Цей підхід дозволяє виконувати широкий діапазон процедур. Цей рівень седації характеризується пригніченням свідомості протягом оперативного втручання, але пацієнти у змозі цілеспрямовано реагувати на словесні команди. Підтримуються прохідність дихальних шляхів і спонтанна вентиляція, а також серцево-судинна функція.

Помірна седація забезпечує достатній анксиоліз та контроль рухів, що небажано для більшості інтервенційних процедур. Глибша седація, яка відповідає вищій депресії свідомості, не рекомендується через ризик обструкції дихальних шляхів та гіповентиляції. Усі співробітники, що відповідають за адміністрацію седації та знеболення, повинні ретельно проводити моніторинг та завжди бути в змозі розпізнавати та діяти при ускладненнях та надмірної седації.

Для забезпечення безпечного прийому заспокійливих засобів необхідне належне штатне забезпечення. Для використання седативного засобу в лабораторії катетеризації серця The Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) потрібні рекомендації чотирьох спеціалістів: кардіолога, процедурного асистента, медсестру для отримання обладнання та введення неседативних препаратів, а також терапевта, який проводить седацію і контролює пацієнта. Роль контролера не повинна виконувати особа яка проводить седацію CSANZ (2015). У багатьох лабораторіях для катетеризації серця може бути додатковий допоміжний персонал, наприклад спеціалізовані серцеві техніки або фізіологи, які допомагають у спостереженні за пацієнтами. Кардіолог ("лікар, що не займається анестезією") повинен бути належним чином навчений введенню седативного засобу та має право на контроль серцевої діяльності American

Society of Anesthesiologists (2016). Особа, яка вводить седативний препарат, повинна бути навчена керуванню дихальними шляхами .

На підставі наявних доказів, досвіду та рекомендацій щодо седації, що включає бензодіазепін та/або опіоїд, видається безпечним та прийнятно ефективним. Розуміння системної фармакодинаміки та фармакокінетики двох класів препаратів та конкретних препаратів є корисним для адаптації вибору препарату до групи пацієнтів. Whitehead, N. (2019) [272].

Бензодіазепіни посилюють гамма-аміномасляну кислоту, основний інгібуючий нейромедіатор, що призводить до їх анксиолітичного та гіпнотичного ефектів. Основними ефектами, які можуть вплинути на діагностичні та інтервенційні процедури, є таке.

- Центральна нервова система: анксиоліз, гіпноз, протиблювотний засіб, антероградна амнезія.
- Парадоксальний ефект у 1 % пацієнтів, що призводить до балакучості, емоційного звільнення, збудження, надмірних рухів та збудження. Більшість випадків є своєрідними. Ризик може збільшуватися через літній вік та зловживання алкоголем. Флумазеніл ефективний для управління парадоксальними реакціями.
- Дихальні шляхи: порушення гіпоксичної та гіперкапнічної вентиляторної реакції, що може призвести до апное.
- Серцево-судинні: розширення судин призводить до зниження системного судинного опору та зниження систолічного артеріального тиску. Рефлекторна тахікардія може мінімізувати будь-які гемодинамічні зміни. Пацієнти з гіповолемією більш сприйнятливі до серцево-судинної нестабільності.

Зміна ефекту бензодіазепіну. Флумазеніл – конкурентний антагоніст центральних бензодіазепінових рецепторів, має зворотний клінічний ефект бензодіазепінів. Флумазеніл може спричинити гіпертонію, дисритмію, нудоту, блювоту, занепокоєння, головний біль та судоми. Через менший період напіввиведення, ніж бензодіазепіни, може знадобитися повторне введення препарату [272].

Основним клінічним використанням опіоїдів є знеболення. Однак існує безліч інших важливих ефектів, включаючи:

- центральна нервова система – ейфорія, дисфорія, сонливість.
- серцево-судинні – гіпотонія через зниження системного судинного опору, брадикардія.
- дихальні шляхи – зниження реакції на гіпоксію та гіперкапнію, що призводить до гіповентиляції, придушення кашлю, ригідності стінок грудної клітки (фентаніл, реміфентаніл, альфентаніл).
- помітні проблеми – затримка сечі, запор, нудота та блювота, вивільнення гістаміну – що призводить до висипу, почервоніння та/або гіпотонії.

Дослідження , присвячених ролі седатії для комфорту пацієнта, дали суперечливі результати. Woodhead J в 2007 рандомізував 760 пацієнтів 1: 1 на 5–10 мг діазепаму за 30–60 хвилин до процедур або без попередньої премедикації. Не було різниці у кількості пацієнтів, які відчували перипроцедурну тривогу (36 % проти 37 %), однак у тих, хто отримував діазепам, було значно менше скарг на біль під час операції (32 % проти 53 %, $p = 0,0114$). Beddoes L в 2008 аналогічним чином виявив покращення комфорту пацієнтів після прийому діазепаму в дозі 5–10 мг. Deftereos S (2013) виявив, що дискомфорт пацієнта, який самостійно повідомляв (за 100-бальною шкалою), був значно нижчим у групі, якій давали 1 мг мідазоламу та 0,5 мг фентанілу/кг до променевого доступу: 18,8 12,5 балів проти 27,4 17,4 балів у контрольна група. І навпаки, Alamgi H (2011) не виявили різниці у повідомлених про тривогу чи біль при застосуванні перорального діазепаму 5 мг та хлорфеніраміну 4 мг [25, 36, 39, 46, 79].

При використанні стегового доступу Kiat A (2007) виявив, що використання внутрішньовенної седатії (фентанілу 25 мг та мідазоламу 1 мг) перед використанням стегового доступу призвело до зниження скарг на біль порівняно з контролем. Навпаки, введення лідокаїну у дозі 50 мг призвело до посилення болю. Fulton T (2000) порівняв введення внутрішньовенного морфін 0,05 мг/кг, внутрішньовенного фентанілу 0,5 мг/кг з підшкірним введенням

лідокіаїну в дозі 100 мг для контролю та не виявили значущих відмінностей в оцінках болю. Застосування седації не призводить до збільшення ускладнень при стегновому доступі [100, 140].

На даний момент зросла частота проведення коронарної ангіографії та коронарних втручань проводиться із застосуванням променевого підходу, який може ускладнюватися променевим спазмом. Спазм може бути спровокований болем та/або занепокоєнням Ercan S (2014). Deftereos S та ін. (2013) провели рандомізоване дослідження пацієнтів з гострим коронарним синдромом, щоб перевірити, чи може помірний процедурний седативний ефект зменшити частоту спазму променевої артерії. 2013 пацієнтів були рандомізовані на внутрішньовенне введення фентанілу 0,5 мг/кг та мідазоламу 1 мг під час підготовки місця доступу або контролю. Спазм спостерігався у 2,6 % групи седованих проти 8,3 % контрольної групи ($p < 0,001$). Алергічні реакції (шкірний висип та свербіж) спостерігались у 1,1 % пацієнтів групи з препаратами. Частка пацієнтів (0,8 %) у групі з препаратами мали парадоксальне збудження або неспокій з мідазоламом. Опіоїд та/або мідазолам вводили 4,1 % пацієнтів контрольної групи під час процедури [79, 94].

Менше дослідження (150 пацієнтів) проведене. Не виявили різниці в ангіографічно визначеному променевому спазмі між тими, хто отримував 2 мг мідазоламу, та контролем. Пояснюють цю різницю використанням менших гідрофільних оболонок, що призводить до зменшення симптомів, отже, меншої користі від седації [39, 140].

Існують докази, що свідчать про позитивні ефекти седативних засобів при катетеризації серця. Зокрема, в дослідженнях на тваринах було задокументовано декілька препаратів, які мають сприятливий вплив на функцію судин. Доведено, що мідазолам викликає вазодилатацію свинячих кілець коронарних артерій. Встановлено, що петидин (меперидин), фентаніл, морфін та реміфентаніл спричинюють концентраційне залежне розширення судин розширення просвіту променевої артерії, заздалегідь укладене з фенілефрином. Фентаніл та петидин мали більший розслаблюючий ефект, ніж морфін або реміфентаніл. Велика доза

морфіну (0,25 мг/кг) призвела до зміни ядрогенної кокаїнової звуженої коронарної вазоконстрикції в дослідженні не кокаїну за участю добровольців. Доведено, що у кроликів морфін зменшує розмір інфаркту, подібно до ішемічного попереднього кондиціонування . Встановлено, що фентаніл має сприятливий ефект при ішемії-реперфузії міокарда у щурів Xu Q (2017). Ці висновки слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вони походять із досліджень на тваринах або невеликих досліджень, а клінічна значимість невизначена, оскільки не було достатніх досліджень, щоб продемонструвати вплив на клінічні кінцеві точки [227].

У невеликому рандомізованому дослідженні не виявили суттєвої різниці між діазепамом 5 мг сублінгвально та фентанілом 50 мкг внутрішньовенно в порівнянні з фентанілом 100 мкг внутрішньовенно у рівнях тропоніну після ЧКВ у пацієнтів, які перенесли плановий ЧКВ [222]. Слід зазначити, що схеми переносились добре, не маючи гіпотензивних явищ або клінічно значущої депресії дихання. У проспективному, рандомізованому, контрольованому дослідженні, в якому взяли участь 96 пацієнтів, які пройшли первинну ЧКВ, Rentoukas I. та ін. (2010) виявив значущий кардіопротекторний ефект комбінованого віддаленого ішемічного перикондиціонування та 5 мг морфію, оцінений за роздільною здатністю сегмента ST та піком тропоніну [204]. Навпаки, , під час ретроспективного пост-аналізу реєстру CR-Q7 USADE, було встановлено, що вживання морфію при гострих коронарних синдромах з елевацією сегмента ST асоціюється з вищою смертністю навіть після корекції ризику та відповідності балів схильності до лікування. У нерандомізованому спостережному дослідженні de Waha S (2015) та ін. проаналізував результати магнітно-резонансної томографії серця у 276 пацієнтів, які перенесли первинний ЧКВ для інфаркту міокарда з підйомом ST, і виявив більший розмір інфаркту у тих, хто отримував морфій [77, 116, 120].

На додаток до бензодіазепінів та опіоїдів, вивчався і ряд інших засобів, які, як видається, не використовуються у звичайній клінічній практиці. Дексмететомідин зменшує діаметр коронарної артерії до 15 %. Це може

зменшити перфузію міокарда, хоча перфузія може бути основною завдяки зниженню частоти серцевих скорочень [142]. Lavi S. та співавтори (2014) порівняли низьку дозу інгаляційного севофлурану з контролем у пацієнтів, які перенесли первинну ЧКВ, і виявив більше пацієнтів з роздільною здатністю сегмента ST у групі севофлурану, оцінену через 60 хвилин після ЧКВ, хоча рівні біомаркерів не відрізнялися [153].

Важливе визнання потенційно клінічно значущих взаємодій між всмоктуванням різних антитромбоцитарних засобів після введення опіоїдів може вплинути на рішення про застосування процедурної седатії, особливо в гострих умовах, коли передбачуване швидке інгібування P2Y₁₂ є важливим.

Багато досліджень продемонстрували затримку та/або зниження активності навантажувальних доз антитромбоцитарних засобів (тикагрелор, прасугрель та клопідогрель), коли морфін вводили в умовах гострого коронарного синдрому та у здорових добровольців Nobl E (2014). Ці результати були пов'язані з Q8 у дослідженням ATLANTIC Montalescot G (2014), яке показало, що долікарняне введення тикагрелору, у порівнянні з введенням при катетеризації серця, покращувало роздільну здатність сегмента ST лише у первинних пацієнтів з ЧКВ, які не отримували морфію. Вважається, що механізмом є уповільнення моторики шлунка та порушення всмоктування пероральних препаратів. Антитромбоцитарний препарат кангрелор може бути вільний від цієї взаємодії, хоча це вимагає підтвердження в офіційних дослідженнях McEvoy J (2017) [116, 162, 165, 170].

Фентаніл може мати подібні ефекти. Випробування PACIFY McEvoy J (2017) рандомізувало 212 інгібіторів P2Y₁₂, щоб пацієнти не отримували фентаніл або не застосовували фентаніл для ангіографії. Сімдесят пацієнтів (70) (по 35 в кожній руці) потребували ЧКВ та отримували 180 мг тикагрелору. У пацієнтів з ЧКВ, які отримували фентаніл, була більш висока реактивність тромбоцитів через 2 години та нижча концентрація тикагрелору в плазмі протягом 24 годин у порівнянні з тими, кому не давали фентанілу. Істотних відмінностей у процедурній тривожності та максимальному процедурному болю

не було. Опублікованих доказів про будь-яку взаємодію між опіоїдами та аспірином бракує. Немає опублікованих доказів будь-якої взаємодії між седативними препаратами та гепарином, бівалірудином або інгібіторами глікопротеїну ІІb/ІІІa. Не повідомляється про клінічно значущі взаємодії між бензодієвими цепінами та будь-якими антитромбоцитарними або антикоагулянтними препаратами. Не повідомляється про взаємодію седативних препаратів з атропіном, аденозином або гліцерилтринітратом. Повідомлень про токсичність фентанілу у пацієнтів, які приймають аміодарон, дилтіазем, верапаміл та інші інгібітори СYP3A4, мало Drug Interactions (2019). Фентаніл переважно метаболізується СYP3A4. Морфін не метаболізується СYP3A4. [116, 165].

Однак, вже протягом десятиріч фентаніл є препаратом вибору для седації та аналгезії в інтервенційній радіології [220]. Його комбінація з діазепамом є найчастіше вживаною серед більшості локальних протоколів під час перкутанної ревазуляризації коронарних артерій. Наявні докази свідчать про нижчий рівень скарг пацієнтів на дискомфорт/біль після застосування фентанілу внутрішньовенно, із або без одночасного прийому бензодіазепінів, за відсутності будь-яких істотних змін у гемодинаміці. Varis та співавтори проводили дослідження у яке включено 90 пацієнтів, які отримували лікування мідазоламом + плацебо, мідазоламом + фентанілом та лише плацебо. Вони продемонстрували, що кращу гемодинамічну стабільність досягнуто у пацієнтів, які отримували мідазолам із або без фентанілу, а також відсутність різниці в показниках седації, тривожності або задоволеності пацієнта та кардіолога [36]. Подібні результати були представлені Kiat та співавт. [140], продемонстрували, що фентаніл мав більший ефект у зменшенні середнього показника болю порівняно з лише місцевою анестезією лідокаїном на рівні 1 % ($2,5 \pm 3,3$ проти $4,1 \pm 3,4$), а також спільне використання як седативного компоненту, так і місцевї анестезії ($2,5 \pm 3,3$ проти $3,3 \pm 3,9$) або жодна з них ($2,5 \pm 3,3$ проти $3,6 \pm 3,5$) під час видалення порту для артеріальної інтервенції при ЧКВ. Більше того, пацієнтам, які отримували седативний ефект, рідше потрібно було вводити додатковий знеболюючий засіб протягом процедури (7,8 %) у порівнянні з тими пацієнтами, які отримували

лікування лише з місцевим лідокаїном у місці проколу (11,8 %) а також тих, хто отримує місцеву анестезію та седацію (9,8 %). Нажаль, ці дослідження оцінювали середнє значення болю за візуальною аналоговою шкалою (VAS) незалежно від загальної тривалості оперативного втручання.

Останніми роками серед лікарів-анестезіологів в усьому світі все більшу популярність завойовує концепція безопіатної анестезії. Ця ідея широко висвітлюється в наукових роботах останніх років і базується на тому, що зменшення використання опіатів під час оперативних втручань корелює з кращими результатами лікування [41, 118, 148, 150, 164, 253].

Широке застосування опіоїдів/опіатів в анестезіологічній практиці виявило низку пов'язаних з цим проблем. Так, окрім дозозалежних побічних ефектів, що впливають на періопераційний стан пацієнта і іноді є причинами подовженої післяопераційної реабілітації, опіати можуть викликати гіпералегзію, яка стає тригером гострих та хронічних больових синдромів. Окрім цього доведено негативний вплив опіатів на імунну систему, що особливо важливо при лікуванні інфекції чи онкологічної патології [41, 120, 131, 179, 184, 208].

Однак найбільш вагомим фактором, що провокував та індукував розвиток безопіатної анестезії, був, так званий, «опіатний кризис». Опіати почали пов'язувати з великою кількістю як позалікарняних так і внутрішньогоспітальних передозувань та летальних випадків [98, 192]. Не дивлячись на те, що на перший погляд це більше соціальна проблема, але й існуючі підходи в анестезіології грають певну роль у цих процесах [280]. Дослідження Brummet в оцінці післяопераційного призначення опіатів у 36177 пацієнтів хірургічного профілю, яким ці препарати призначають вперше, не виявило суттєвої різниці у виникненні опіатної залежності між групами з великими та малими хірургічними інвазіями [53]. Ці факти призвели до того, що опіати почали обмежувати в застосуванні як в післяопераційному періоді так і під час самої анестезії. Загалом, принципи збалансованої анестезії, де використовуються різні концентрації різноманітних анестетичних агентів, були оголошені ще Джоном

Ланді, лікарем клініки Мейо у 1926 році. Зокрема, ця робота вплинула та сформувала «класичну» модель анестезії поєднання закису азоту з киснем в концентрації 60 на 40 % в комбінації з морфіна сульфатом [161]. Однак, сучасну модель збалансованої анестезії було сформовано у 1993 році з появою терміну «мультимодальна анестезія», який запропонували Кехлет та Дахль і «попереджувальна аналгезія», яку сформулювали Вульф та Чонг [137, 275]. Ці моделі домінують в анестезіології більше 25 років та ґрунтуються на принципі комбінації різних класів анальгетиків і різних методик знеболювання з метою оптимізації боротьби з болем в періопераційному періоді і зменшенні побічних ефектів кожного окремого агенту.

Відповідно, ідея «безопіатної анестезії» є прямим наслідком цих теорій, і направлена на подолання негативного впливу опіатів в аспекті головних викликів для сучасної анестезіології

В цьому контексті, найбільш використовуваним у якості компонента мало-та безопіатної анестезії є лідокаїн. Увага анестезіологів до лідокаїну під час знеболення зумовлена його аналгетичними [69, 106, 258, 279], антизапальними [65, 157, 185] та антигіпералгетичними [136, 156] властивостями [91, 95, 217]. Враховуючи той факт, що цей препарат має тривалу історію застосування в кардіології у якості антиаритмічного препарату, його дозування (як токсичні так і терапевтичні) добре відомі. Так, концентрація лідокаїну у плазмі пацієнта для отримання аналгетичної дії складає 1-5 мкг/мл. При перевищенні вказаних значень у хворого можуть розвинутися судоми, гіпотензія, депресія міокарду, апное та кома [48].

Основою аналгетичної дії препарату є те, що він блокує натрієві канали та деполяризує ноцицептивні периферичні нейрони, водночас, інгібує NMDA рецептори, зменшує кількість цитокинових комплексів, що циркулюють у плазмі, та роз'єднує Gq протеїн. Загалом ці властивості призводять до зменшення споживання опіатів, пришвидшення реабілітації, зменшення епізодів нудоти та блювання, скороченню перебування у стаціонарі та, навіть, має певні нейро-протекторні властивості [41, 58, 64, 95, 97, 217, 268].

Висновки

1. Більшість методів знеболювання, схем використання препаратів та саміх препаратів, що використовуються під час стентування коронарних артерій окрім переваг, мають низку негативних ефектів, таких як відсутність контролю та керованості рівня седатції, вірогідність гіпо та гіпертензії, гіповентиляції, виникнення аритмій та зриву серцевого ритму, нудоти та блювання, що може координально вплинути на стан пацієнта та плин оперативного втручання.

2. Під час аналізу сучасної літератури встановлено, що не існує уніфікованого алгоритму з алгоритмом використання певних препаратів чи глибини анестезії тому розробка методик надання анестезіологічної допомоги є актуальною проблемою сучасної анестезіології.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційну роботу, було виконано впродовж 01.2017 – 09.2020 рр. в рамках науково-дослідних робіт кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика:

«Органопротекція при операціях зі штучним кровообігом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця» (№ держреєстрації 0118U 001141, термін виконання 2017-2020);

«Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ держреєстрації 0114U002223, термін виконання 2013-2018);

«Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ держреєстрації 0119U101724, термін виконання 2019 – 2023).

Клінічні, інструментальні, імунологічні дослідження проводилися на базах кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика в КНП КОР «Київська обласна лікарня» та «Інституті серця» МОЗ України.

2.1. Методологія та дизайн дослідження

Для досягнення головної мети, що було поставлено перед дослідженням та вирішення відповідних завдань було сформовано дизайн дослідження, який передбачав три етапи (рис. 2.1).

2.1.1. Дизайн першого етапу дослідження. На першому етапі (11.2017 – 02.2018 років) було проведено вивчення медичної документації, а саме вивчення медичних карт 73 пацієнтів (58 чоловіків та 15 жінок) віком 35-83 роки. Пацієнти проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України».

I ЕТАП

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

II ЕТАП

ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

*I етап проспективного дослідження*ВСТАНОВЛЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ГЛИБИНИ
АНАЛГОСЕДАЦІЇ ТА АНАЛІЗ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ*II етап проспективного дослідження*

АНАЛІЗ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АНАЛГОСЕДАЦІЇ

*III етап проспективного дослідження*КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИМІЗОВАНИХ
ВАРІАНТІВ АНАЛГОСЕДАЦІЇ
ТА ДОДАТКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ
(ІММУНОЛОГІЧНІ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПЛАСТИКА)**III ЕТАП**ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ
АНАЛГОСЕДАЦІЇ ПІД ЧАС ПЛАНОВОГО СТЕНТУВАННЯ**Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження.**

Усім хворим проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому чи ургентному порядку, в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за Ramsey) діазепамом та/або фентанілом, та/або морфіном.

З них планово госпіталізовано 29 пацієнтів (39,73 %), а в ургентному порядку – 44 пацієнти (60,27 %). Усім хворим проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому та ургентному порядку. Хірургічні втручання виконувалися в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за Ramsey) діазепамом та/або фентанілом, та/або морфіном.

Для дослідження було відібрано пацієнтів з різними клінічними формами ІХС: гострим коронарним синдромом (інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією) та хронічними коронарними синдромами (стенокардією напруги різних функціональних класів, асимптомним атеросклерозом коронарних артерій), яким у плановому чи ургентному порядку, відповідно, проведено діагностичну коронарографію та стентування.

Розподіл групи дослідження за основною нозологією залежно від порядку госпіталізації відображений у таблиці 2.2.

Серед планово госпіталізованих пацієнтів переважною причиною оперативного втручання була стенокардія напруги, ФК III (21,92 %), серед ургентних – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (38,36 %).

Під час дослідження було проведено аналіз структури групи дослідження за віком, статтю, формами ІХС, ускладненнями, супутньою патологією, анамнезом, результатами лабораторних досліджень та об'ємом втручання.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням ліцензійного програмного статистичного пакета StatPlus 6 та MS Excel.

2.1.2. Дизайн другого етапу дослідження. На другому етапі проводилось проспективне дослідження методів анестезії в періоперативному періоді стентування коронарних артерій.

В дослідження було включено 270 пацієнтів, яким було проведено стентування коронарних артерій, які проходили лікування в КНП КОР «Київська обласна лікарня» та «Інституті серця» МОЗ України. Середня тривалість оперативного втручання становила $45,7 \pm 24,5$ хвилин, а кількість стентів становила $1,3 \pm 0,7$.

Критерії включення до дослідження:

- ІХС, стабільна стенокардія, ФК II-III [Hemingway];
- вік 35-75 років;
- застосування дезагригантної терапії не менш ніж 5 діб до оперативного втручання;
- відсутність ГІМ, що відбувся протягом 1 тижня до оперативного втручання;
- ступінь анестезіологічного ризику II-III за ASA [Doyle];
- інформована згода пацієнта.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за клінічною формою ІХС

Клінічна форма ІХС	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
<i>Пацієнти, яких прооперовано в плановому порядку</i>						
Атеросклероз, коронаросклероз	2	2,74	1	1,72	1	6,67
Стенокардія напруги, ФК I	1	1,37	0	0,00	1	6,67
Стенокардія напруги, ФК II	10	13,70	9	15,52	1	6,67
Стенокардія напруги, ФК III	16	21,92	12	20,69	4	26,67
<i>Пацієнти, яких прооперовано в ургентному порядку</i>						
Нестабільна стенокардія	4	5,48	4	6,90	0	0,00
ІМ без елевації сегмента ST	12	16,44	11	18,97	1	6,67
ІМ з елевацією сегмента ST	28	38,36	21	36,21	7	46,67

Критерії виключення з дослідження:

- ГКС
- наявність коморбідної патології в періоді суб- чи декомпенсації;
- онкологічна патологія;
- цукровий діабет;
- ниркова чи печінкова недостатність;
- гостра чи хронічна інфекція;
- гостра СН;
- хронічна серцева недостатність СН ІІБ –ІІІ чи ІV за NYHA;
- хірургічні втручання та травми протягом 3 міс;
- анемія;
- захворювання периферичних судин;
- підозри на системні тромботичні захворювання та вагітність;
- дисфункція щитоподібної залози;
- автоімунні захворювання;
- блокади провідної функції серця (в групах з застосуванням лідокаїну).

Дані щодо середніх основних клінічних, дооперційних лабораторних та антропометричних показників наведено у таблиці 2.3.

Статистично достовірної різниці між групами дослідження відмічено не було.

Комплекс діагностичних заходів під час дослідження до себе включав: КВГ, ЕКГ, мультифункційний та дистанційний ЕКГ моніторинг, клінічні, лабораторні, імунологічні методи та оцінку ступеню тривожності та депресії, реєстрація небажаних та побічних ефектів під час оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду.

Експериментальна частина включала до себе реєстрацію скоротливої активності гладеньких м'язів та реєстрацію трансмембранних струмів.

Основні клінічні, дооперційні лабораторні та антропометричні показники

Показник	(n=270)
Вік (років)	61,7±113
Стать (ч/ж)	199/71
ІМТ (кг/м ²)	28,7±4,6
АГ (n (%))	242 (89,6 %)
Нв (гр/л)	133,5±18,7
Нt	41,4±3,8
Тр (*10 ⁹ /л)	230,4±38,5
ПТІ	94,4±14,6
ПЧ	11,3±3,2
МНО	1,28±0,5
АЧТЧ	27,7±5,9
Фібриноген	4,6±1,7
Сеч (ммоль/л)	6,4±1,5
Кр (мкмоль/л)	96,4±18,7

Проспективний етап дослідження було поділено на **три етапи**.

На першому етапі дослідження було проведено дослідження необхідної глибини анестезії.

Порівняння проводили з контрольною групою №1 яку склали пацієнти яким проводили аналгоседацію на основі діазепаму та фентанілу. Хворим цієї групи АС проводилась введенням 10 мг розчину Діазепаму та 100 мкг розчину

Фентанілу на індукцію, та повторним введенням вищезазначених препаратів в тому ж дозуванні для підтримання анестезії протягом оперативного втручання. Методика проведення анестезії було визначено під час ретроспективного етапу дослідження.

Глибину анестезії досліджували в групах №2 та №3.

Для забезпечення оптимального рівня седатії було обрано найбільш контрольоване та відносно безпечне поєднання анальгетика й гіпнотика, відповідно: фентанілу та пропофолу. Хворих розподілено на дві групи. Компонентом анальгезії в обох клінічних групах виступав фентаніл: 1,5 мкг\кг (коіндукція) та 1,5 мкг\кг\год для підтримання рівня анальгезії. Гіпнотичний компонент забезпечував пропофол як у 2-й групі (стан анкіолізісу або другий рівень за шкалою Ramsey), так і в 3-й групі (помірна седатія або третій рівень за шкалою Ramsey).

Під час **першого етапу проспективного дослідження** було встановлено, що оптимальною глибиною анальгоседатії під час стентування коронарних артерій була «помірна седатія або третій рівень за шкалою Ramsey, тому на **другому етапі проспективного дослідження** було сформовано ряд груп для дослідження різних компонентів анестезії. А саме, було сформовано групи № 4, 5 та 6:

В групі №4 для анальгоседатії під час проведення оперативного втручання ми використовували розчин кетаміну у дозуванні 0,25 мг/кг у поєднанні з розчином фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седатії III за шкалою RAMSEY (поверхневої седатії) ми використовували розчин Пропофолу у цільовій дозі.

Група №5 зі збалансованим застосуванням діазепаму, а саме на етапі індукції ми повільно внутрішньовенно вводили 5 мг розчину діазепаму та розчину фентанілу у дозі 1,5 мкг/кг й 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Інтраопераційно, для підтримання рівня седатії III за шкалою RAMSEY (поверхневої седатії) ми використовували розчин пропофолу.

З метою дослідження «безопіатної» аналгезії на основі застосування розчину лідокаїну ми сформували групу № 6. Так, для аналгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1 мг/кг розчину лідокаїну та 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії, а для седації ми використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

Під час першого та другого етапу проспективного дослідження було виявлено ряд особливостей анестезії та недоліків методів анестезії, що призвело до формування оптимізованих схем анестезії і **на третьому етапі** ми сформували три групи № 7, 8 та 9.

Отже для того, щоб дослідити малоопіатну аналгезію на основі застосування розчину лідокаїну ми сформували групу № 7. Так, для аналгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1,5 мкг/кг розчину фентанілу, а лідокаїн ми вводили інтраопераційно 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії в комбінації з інфузією фентанілу у дозі 1 мкг/кг/год. Тобто ми знизили дозування лідокаїну більше ніж в 2 рази. Для седації ми також використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

Група №8 з титрованим введенням розчину кетаміну зі швидкістю 0,25 мг/кг/хв., але в об'ємі не більше 0,25 мг/кг, до отримання будь яких суб'єктивних змін у відчуттях – легкості, марення, то що. Після чого вводився розчин фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин пропофолу у цільовій дозі.

Ми сформували група №9, завдяки тому, що під час першого етапу проспективного дослідження ми відмітили особливості реакції організму на фентанілу та запропонували запровадили тест на певні аспекти індивідуальної чутливості к опіатам, а саме до розчину фентанілу.

Отже, на третьому етапі проспективного дослідження ми враховували «фентанілову» пробу.

Цільовим рівнем в цієї групі була «поверхнева» седация до рівня ІІІ за шкалою Ramsey, яку ми досягали введенням розчину пропофолу. А дозування анальгетику ми змінювали відповідно до результатів «фентанілової» проби. Так, при позитивній пробі, для підтримання анальгезії ми вводили 0,5 мкг/кг/год, при слабопозитивній пробі – 1,5 мкг/кг/год, а при від’ємній – 2,5 мкг/кг/год.

Також додатково було проведено експериментальний етап з метою дослідження дії розчину кетаміну на гладеньких м’язи кишківника миші.

2.1.3. Дизайн третього етапу дослідження. На третьому етапі дослідження було проведено обґрунтування та розробка концептуального алгоритму, що сформовано на основі результатів дисертаційного дослідження, узагальненої оцінки, рейтингової оцінки та врахування побічних ефектів. Під час створення цього алгоритму ми базувались на засадах безпеки пацієнта, комфорту в періопераційному періоді, стрес-захисту та ефективності методів анестезіологічної допомоги.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Електрокардіографія та моніторинг. Періопераційне моніторування ЕКГ проводилося за допомогою моніторингових систем «Intellvue MP50» фірми «Phillips» (Нідерланди). Ураховувалося відновлення ритму, характер ритму, наявність зон ішемії й ушкоджень під час знаходження у операційній та у ранньому післяопераційному періодах.

Після оперативного втручання за всіма хворими протягом 2-х діб велося постійне моніторне електрокардіоскопічне спостереження на моніторних системах «Intellvue MP50» фірми «Phillips» (Нідерланди). Доопераційна й післяопераційна реєстрація ЕКГ проводилася в 12 стандартних відведеннях. Контроль ЕКГ-динаміки надалі проводився кожні 24 години. Також протягом усього періоду моніторувались неінвазивні показники гемодинаміки (табл. 2.4).

Фізичні параметри, які вимірює монітор «Intellsvue MP50»

Параметри	Допустима похибка вимірювання	Діапазон вимірів	Похибка вимірів
SpO ₂ , %	1	60-100	±1
ЧСС, уд/хв.	3	30-245	±1
АТ _С , мм рт. ст.	5	50-300	±5
АТ _Д , мм рт. ст.	5	50-300	±5
САТ, мм рт. ст.	5	50-300	±5

2.2.2. Методика тривалого ЕКГ моніторингу. На третьому етапі дослідження пацієнтам груп № 7,8,9. після закінчення оперативного втручання проводився тривалий ЕКГ моніторинг моніторинговою системою "Telecardian". Тривалість моніторингу склала $695 \pm 37,2$ хвилини раннього післяопераційного періоду.

Моніторингова система "Telecardian" (МС) призначена для віддаленої реєстрації ЕКГ у ручному та/або автоматичному режимах, з подальшою передачею в робочий кабінет сервісу «Telecardian», на електронну пошту, в приймальну станцію на ПК, в Cloud (Google Drive) або HIS (Hospital information system).

Весь обмін даними відбувається через Інтернет за допомогою бездротових технологій (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Ілюстрація транспорту електрокардіографічного сигналу за допомогою моніторингової системи "Telecardian".

В режимах безперервного моніторингу система забезпечує контроль порушень ритму з видачею повідомлень і формуванням «тривог» за 5-ма признакам: тахікардія, брадикардія, аритмія, пауза і відсутність сигналу (зупинка серця), при цьому контролюється якість накладання електродів і можливість оперативного управління будь-якою функцією.

До складу моніторингової системи входять портативні реєстратори (8 моделей, з можливостями реєстрації 1÷12 каналів ЕКГ і тривалістю роботи від 24 годин до 1 року), спеціальне програмне забезпечення «DiaCard – ECG. Recorder» для смартфонів, які працюють на під ОС Android 5+, і програмне забезпечення «ТС-станція», яке встановлюється на ПК стандарту IBM-PC ОС Windows 7-10 (32/64), (ПЗ під ОС IOS в розробці). Всі реєстратори мають систему оновлення внутрішнього програмного забезпечення.

Для з'єднання з керуючим пристроєм (смартфон або ПК) використовується бездротовий протокол Bluetooth/BLE.

МС "Telecardian" інтегрована в холтерівську систему «DiaCard», що дозволяє у разі потреби, обробляти всі тривалі записи, зроблені в МС "Telecardian" за методикою холтеровського моніторингу.

2.2.3. Методика портативного електрокардіографічно-фотометричного моніторингу. В останні роки в Інституті кібернетики імені В.М. Глушкова НАМН України розроблена інноваційна методика шкалювання електрокардіограми та ВРС. Даний етап дослідження ми проводили в співпраці з цим інститутом.

Головною метою, яку ми поставили перед собою – зробити будь яке електрокардіографічне дослідження інформативним. Дійсно, рутинний аналіз електрокардіограми ґрунтується на наявності в ній тих чи інших електрокардіографічних синдромів чи феноменів, сформульованих у рамках одного з існуючих алгоритмів візуального аналізу електрокардіограми. Але у більшості випадків при аналізі конкретної електрокардіограми не знаходиться жодний електрокардіографічний синдром, у всякому разі такий, який ясно свідчить про патологію серця, тобто такий що відноситься до категорії мажор за, наприклад, системою Мінесотського кодування. При рутинному аналізі доводиться відносити усі ці електрокардіограми до єдиного класу: електрокардіограми, при аналізі яких не виявлено жодного електрокардіографічного синдрому категорії мажор. Постає питання – чи однакові усі ці електрокардіограми з точки зору їх умовної «відстані» до «еталонної» електрокардіограми здорової людини. Зрозуміло, що неоднакові. Ця «відстань» може бути більшою чи меншою в залежності від стану міокарду, більш того, обґрунтованою є гіпотеза що ця «відстань» відображає вірогідність виникнення серйозних серцево-судинних подій. У цьому сенсі рутинний аналіз електрокардіограми є неінформативним.

Розроблений метод (Universal Scoring system) та програмне забезпечення для шкалювання електрокардіограми, яке здатне давати кількісну оцінку

найменшим змінам електрокардіографічного сигналу. Ідея нашого підходу полягає по-перше -в вимірюванні максимальної кількості рутинних та оригінальних параметрів ЕКГ і варіабельності ритму серця; по-друге – в позиціонуванні кожного параметра на шкалі між абсолютною нормою і крайньої патологією .

Фактично, запропонований підхід заснований на поширеній ідеології Z-scoring, коли кількісна (зазвичай, бальна) оцінка результатів тесту встановлюються за спеціальною шкалою, яка містить дані про внутрішньо груповий розкид результатів тесту. Для обчислення Z-score потрібно середнє значення тесту в групі та його стандартне відхилення . Структура програмного забезпечення для інтерпретації даних програмно – апаратного комплексу.

А) Блок донозологічної діагностики

Донозологічна діагностика (скринінг) – обстеження практично здорових осіб з метою виявлення факторів ризику, латентних або нерозпізнаних випадків захворювань. Тобто оцінка функціонального стану організму і його адаптаційних можливостей у період, коли ще відсутні явні ознаки захворювання; розпізнавання станів, проміжних між нормою і патологією . Ключовим для донозологічної діагностики є поняття функціонального стану. Існує багато визначень цього поняття. Нам найбільш вдалим здається наступне: функціональний стан організму – це інтегральна характеристика стану здоров'я, що відображає рівень функціонального резерву, який може бути витрачений на адаптацію [4].

Під час використання прибору застосовано концепцію багатостороннього аналізу ЕКГ та пульсової хвилі для донозологічної діагностики з метою отримання багатосторонньої та повної фізіологічно важливої інформації. [19]. Ця інформація на нашу думку складається з 6-ти блоків:

1) Аналіз варіабельності ритму серця

Варіабельність ритму серця (ВСР) відображає роботу механізмів регуляції цілісного організму. Безперечною є зв'язок між вегетативною нервовою системою і смертністю від серцево-судинних захворювань, включаючи раптову

смерть. Це обстеження активно використовується у функціональній діагностиці, так як показник ВРС дозволяє дати загальну оцінку стану пацієнта, оскільки відображає життєво важливі показники управління фізіологічними функціями організму. Аналіз варіабельності ритму серця військовослужбовців є відображенням нейро-вегетативно-гормонального та метаболічного гомеостазу у процесі адаптації організму.

2) Аналіз амплітудно-часових показників ЕКГ

Власне ЕКГ (тобто графічне представлення різниці потенціалів виникають в результаті роботи серця і проводяться на поверхню тіла) відображає стан м'яза серця (наявність гострого або хронічного пошкодження), а також провідної системи серця. Ступінь відповідності амплітудно-часових показників ЕКГ нормі безсумнівно є мірою функціонального резерву організму.

3) Аналіз порушень ритму серця

Порушенням серцевого ритму називається патологічний стан, при якому відбуваються порушення частоти, ритмічності і послідовності збудження і скорочення серця. Наявність загрозливих шлуночкових аритмій є сильним предиктором «аритмічної» смерті. Менш небезпечні аритмії також свідчать про зниження функціонального резерву.

4) Аналіз психоемоційного стану за даними ВРС.

В останні роки виявлено, що є надійний зв'язок між деякими особливостями варіабельності ритму серця, у першу чергу спектральними характеристиками, та психоемоційним статусом [Quintana]. Розроблена модель так званої нервово-вісцеральної інтеграції (The Model of Neurovisceral Integration). Цей факт дав змогу створити програму кількісної оцінки психоемоційного стану за даними електрокардіограми та включити цей аспект у її багатосторонній аналіз.

5) Контурний аналіз пульсової хвилі.

Визначення еластичності артерій також має важливе значення для оцінки серцево-судинного ризику та функціонального резерву [Quintana]. Найбільш доступним методом для оцінки артеріальної еластичності є аналіз форми

периферичної пульсової хвилі, яка реєструється за допомогою фотоплетизмографічного сенсору. Основним кількісним індексом, що відображає ступінь жорсткості артерій є індекс аугментації (виражений у процентах), який визначається як різниця тиску між першим раннім піком (систоличним) та другим пізнім (який з'являється внаслідок відображення першої пульсової хвилі) систоличним піком, поділена на пульсовий тиск.

б) Визначення ендотеліальної дисфункції методом оклюзійної плетизмографії.

За допомогою запропонованого апаратно-програмного комплексу проводиться багатосторонній аналіз електрокардіограми та пульсової хвилі, який побудований за ієрархічним принципом та складається з чотирьох рівнів, які наводяться в порядку зростання.

а) Перший (нижній) рівень складають сукупність окремих показників, що описують різноманітні аспекти варіабельності ритму серця (в тому числі психоемоційного стану), амплітудно-часові параметри, а також форму зубців ЕКГ; наявність основних порушень серцевого ритму та провідності.

б) Другий рівень складають групи споріднених показників, що мають близький фізіологічний сенс. Частина цих груп відображає більшою мірою оперативне, тобто миттєве функціонування серцево-судинної системи. Ці групи показників характеризують негайну адаптивну відповідь на зовнішні стимули. Інші групи показників відображають більшою мірою рівень функціонального резерву.

в) Третій рівень представлений трьома інтегральними блоками, кожен з яких відображає різні сторони функціонування серцево-судинної системи на основі апаратного аналізу ЕКГ. Це блоки оцінки регуляції, стану міокарда, вираженості порушень серцевого ритму.

г) Четвертий, найвищий рівень – це загальний інтегральний показник функціонального стану серцево-судинної системи. При цьому на більш високих рівнях аналізу відбувається узагальнення і агрегація інформації, яка отримана на попередньому рівні [3]. Це виражається в усередненні бальних значень всіх

параметрів показників попереднього рівня, тобто показники першого рівня усереднюються на другому рівні, другий – на третьому, третього – на четвертому. Для наочного відображення результатів застосовується колірне кодування градацій функціонального стану, відповідно до принципів, так званої дещо розширеною «світлофорної логіки». Іншими словами, діапазон нормальних значень забарвлюється в зелений колір, діапазон незначних змін – в жовтий, істотних змін – у помаранчевий. Четвертий діапазон, діапазон виражених змін, забарвлюється в червоний колір.

У цьому контексті має сенс торкнутися поняття норма, вірніше діапазону нормальних значень, яке є ключовим для запропонованої концепції. Початкове уявлення про норму як середня величина в зіткненні з діалектичною природою мінливості живого призвело до вкрай релятивістським висновків і до заперечення в кінцевому рахунку самої норми.

Отже, в програмному забезпеченні під діапазоном нормальних значень розуміються кількісні межі функціонування організму, які є стандартом, еталоном. Медіанне значення нормального діапазону показників оцінюються максимальною кількістю умовних балів (90-100), значення, ближчі до межі цього діапазону – дещо меншою кількістю балів (76-89). Значення, що виходять за межі нормального діапазону оцінюються меншою кількістю балів залежно від «відстані» до вищезгаданого медіанного значення.

Комплексний індекс функціонального стану сформований на основі оцінок загальноприйнятих і оригінальних показників варіабельності ритму серця, форми зубців і комплексів електрокардіограми, форми та амплітуди пульсової хвилі. Діагностується також ряд найбільш небезпечних і поширених порушень ритму серця та психоемоційний статус.

Б) Блок розширеного аналізу ЕКГ

Цей блок призначений у першу чергу для виявлення існуючих захворювань серця і включає наступні складові:

- 1) Рутинний комп'ютерний аналіз ЕКГ на основі алгоритму Leuven;
- 2) Комп'ютерне Міннесотське кодування ЕКГ;

3) Додаткові бальні системи аналізу ЕКГ (кодування за системами Сільвестра, Елдрича, СІІS, Q-score).

Ці системи класифікації засновані на оцінці різних амплітудно-часових параметрів ЕКГ, при цьому кожному показнику приписується певну кількість балів залежно від того, наскільки це значення відповідає відомій нормі. Такі бальні системи розроблялися насамперед для визначення за даними ЕКГ ступеня ураження міокарда, функції лівого шлуночка і прогнозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. У численних роботах показана висока ступінь кореляції між електрокардіографічним балом пошкодження міокарда і розміром інфаркту, визначеним за допомогою іншого, більш складного методу діагностики, наприклад МРТ, а також з даними патолого-анатомічного дослідження [257].

В останні роки з'явилися дані, що вдосконалені системи кодування ЕКГ мають велику цінність для оцінки стану міокарду та прогнозуванні ризику серцево-судинних подій у осіб, які не переносили ІМ, в тому числі у осіб, які не мають симптомів серцево-судинних захворювань.

4) Додаткові системи аналізу ЕКГ, які призначені для визначення ризику виникнення серйозних серцево-судинних подій.

В останні роки розроблені нові електрокардіографічні системи кодування та окремі ознаки, для яких доведена прогностична цінність у відношенні виникнення у коротко-та середньостроковій перспективі гострого коронарного синдрому та раптової серцевої смерті. Низка таких алгоритмів (зокрема, ЕКГ-код Фройліхера) реалізовані в запропонованому програмному забезпеченні.

Таким чином, в розробленому програмному забезпеченні має місце своєрідний «консиліум» чисельних сучасних алгоритмів аналізу ЕКГ. Ступінь відхилення від нормальних значень кодується кількістю балів таким же чином, як і в блоці до нозологічної діагностики.

В) Блок оцінки важкості стану хворого, який потребує невідкладної допомоги.

Правильна оцінка важкості пацієнта, який знаходиться у критичному стані, тобто оцінка ступеня компенсації функцій основних систем організму у

ідповідь на неспецифічну сукупність порушень гомеостазу, та особливо коректна стратифікація за ризиком летального наслідку є одним з найважливіших шляхів покращення результатів лікування. Іншими словами, оцінка важкості хворого у шоківому стані є різновидом донозологічної діагностики. Найбільш часто для оцінки стану хворих використовують бальні шкали оцінки важкості стану, які основані на багатофакторному аналізі відхилень фізіологічних параметрів організму.

Окремо треба відмітити, що запропонована методика шкалювання включає в себе ряд адаптованих загальноприйнятих лікарських алгоритмів аналізу електрокардіограми (порушення ритму серця, морфологічний аналіз ЕКГ-кривих) а також електрокардіографічні алгоритми ознаки що мають доведену в великих міжнародних дослідженнях цінність у відношенні прогнозу серйозних серцево-судинних подій.

2.2.4. Методика проведення коронарної ангіографії Процедура діагностичної коронароангіографії проводилася в умовах рентген-операційної з використанням ангіографічної установки фірми «Siemens» (Німеччина) за методикою M. Judkins.

З метою проведення діагностичної коронарографії в основному використовувався правий радіальний доступ. Якщо у пацієнта пульс на правій променевій артерії був слабшим, ніж на лівій, проводилася канюляція лівої променевої артерії.

Безпосередньо перед процедурою пацієнтам внутрішньовенно болюсно вводили 10 000 ОД гепарину. Потім через інтродюсер, поміщений в периферичну артерію, через яку здійснюється судинний доступ, і через провідник вводиться коронарний діагностичний катетер. Зазвичай нами використовувався 0,035-дюймовий провідник з 3-міліметровим J-кінцем. Для звивистих судин використовувався гідрофільний провідник.

Під рентгенівським контролем наконечник провідника просувався до висхідної аорти і в корінь аорти. Утримуючи його на місці, коронарний

діагностичний катетер просувався по ходу провідника. Після того, як катетер досягав синуса Вальсави в аорті, провідник витягувався. Щоб переконатися, що в коронарному катетері немає повітря або згустку, перед введенням контрастної речовини, до катетера підключається шприц для аспірації не менше 5 мл крові (це приблизний обсяг просвіту катетера). В якості контрастної речовини нами використовувався «Ультравіст».

Рентгено-контрастна відео-зйомка лівої коронарної артерії проводилася в 4-5 стандартних проекціях, а правої коронарної артерії – в 2-3. При необхідності (наприклад, для уточнення довжини і ступеня ураження) використовувалися додаткові проекції.

Після проведення процедури коронарографії, катетер та інтродюсер видалялися, а на місце пункції накладалася тиснуча пов'язка на 10-12 годин.

При наявності у пацієнта ГКС (нестабільна стенокардія напруги або ГІМ) і при наявності ознак ішемії під час поступлення (негативна динаміка на ЕКГ, типовий стенокардитичний ангінозний біль тощо) хворому проводилася коронарографія в екстреному порядку.

Для визначення домінуючого типу кровопостачання міокарда ЛШ, ми використовували методику Shlesinger M.J.

Критерієм багатосудинного ураження КА була наявність стенозу $> 70\%$ в більш ніж однієї великої КА (ПМШГ, ОГ, ПКА) або гілки (ДГ, ГТК, ЗМШГ, ЗЛГ).

Магістральний антеградний кровотік цільової коронарної артерії оцінювався за класифікацією TIMI 0-3 [Sheehan]:

TIMI 0 – антеградний кровотік через розширену ділянку судини відсутній;

TIMI I – визначається пропульсивний антеградний кровотік з контрастуванням короткого сегмента судини дистальніше дилатації, при цьому дистальне русло повністю не заповнюється. Присутня значна затримка контрасту після надходження в постдилатаційному сегменті;

TIMI II – наявність антеградного кровотоку із заповненням сегментів КА дистальніше ділянки дилатації, при цьому відзначається уповільнене

(балотування контрасту) або нечітке заповнення (пристінкове контрастування) контрастною речовиною дистального русла;

ТІМІ ІІІ – визначається чітке, повне антеградне заповнення всіх постдилатаційних сегментів КА і всіх гілок ІІ порядку. Не відзначаються симптоми балотування і затримки контрасту. Швидкість спорожнення русла розширеної артерії від контрастної речовини така ж, як і в неуразених КА.

Градація ефективності результатів ЧКВ визначалася по Degertekin M. і співавт. [Degerteki]:

1. Оптимальний результат – залишковий стеноз менше 20 % в групі стентування і менше 30 % в групі балонної ангіопластики, антеградний кровотік ТІМІ 3, відсутність загрозової дисекції С-І типу, оклюзії великої (понад 1,5 мм) бічної гілки, дистальної емболізації артерії;

2. Субоптимальний (задовільний) результат – залишковий стеноз 30 – 50 % з антеградним кровотоком ТІМІ 3 і відсутністю дисекції С-І;

3. Незадовільний результат – залишковий стеноз > 50 %, загрозовою дисекцією С-І, магістральний кровотік ТІМІ 0-1.

Критерієм рестеноза було зменшення просвіту сегмента КА, на якому проводилася маніпуляція, більш ніж на 50 % від її початкового діаметра.

Перед проведенням процедури ангіографічного дослідження всім пацієнтам проводилися заходи, метою яких була нормалізація загального стану, профілактика всіляких ускладнень процедури ЧКВ. У перелік процедур для стабілізації загального стану входило: аналгезія, седація, стабілізація гемодинаміки, корекція аритмій серця.

2.2.5. Біохімічне дослідження крові, газового складу і кислотно-лужного стану. Біохімічне дослідження крові проводилося за загально-прийнятою методикою з оцінкою біомаркерів некрозу міокарда в динаміці на апараті для біохімічного дослідження «Mindray BS-380». В ході роботи нами досліджувалися наступні біохімічні показники сироватки крові: рівень трансаміназ (АСТ, АЛТ), рівень ЛДГ і α -ГБДГ, загального білка, рівень глюкози,

сечовини, загального холестерину, тригліцеридів, креатиніну, білірубіну, калію, натрію і лактату.

Також нами проводилося визначення міокардіальних маркерів (МВ-КВК і Тропоніну I) з використанням парамагнітних частинок шляхом хемілюмінесцентного імунного аналізу на автоматичному біохімічному аналізаторі «Beckman Coulter AU480» (США).

У той же час виконувалася кількісна оцінка концентрацій перерахованих вище ферментів в крові з використанням систем імунного аналізу Access Myoglobin, Access СК-МВ, AccuTni.

Активність зазначених ферментів і ізоферментів сироватки крові досліджувалася протягом 72 годин після проведення операції. Забір крові проводився через 6, 12, 24, 48 і 72 години після операції. Дослідження проводилися за допомогою хемілюмінесцентного аналізатора-фотометра «Immulite 1000» («Bayer Diagnostics (Siemens)», Німеччина) і біохімічного аналізатора-фотометра «Vitalab Flexor F» (Нідерланди).

Газовий склад артеріальної і змішаної венозної крові, кислотно-лужний стан і визначення рівня гемоглобіну, гематокриту, електролітів (K^+ , Ca^{++} , Na^+) та лактату проводили відразу після забору крові, використовуючи аналізатор газів крові «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія).

2.2.6. Методика визначення рівня інтерлейкіна-6 та показників стрес-реакції. Периопераційне запалення і метаболічний стрес доволі тісно пов'язані та дають початок інсуліновій резистентності, яка, у свою чергу, провокує прозапальний і тромбоутворюючий стан в організмі. Описано чітке одночасне кореляційне збільшення пікового рівня ІЛ-6 та рівня інсуліну. Збільшення плазмового рівня інсуліну є чітким визначальним маркером запального і метаболічного стресу організму [252].

Визначення рівня глюкози і кортизолу найчастіше застосовується у сучасних вітчизняних та зарубіжних дослідженнях як ендокринні показники хірургічного стресу [45, 201].

Визначення рівня інсуліну, кортизолу проводилося методом ферментно-посиленої хемілюмінісценції на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі Immulite 1000 (Siemens, USA) з використанням витратних матеріалів на апарати закритого типу.

Рівень інтерлейкіну-6 визначався шляхом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням спеціальних наборів реактивів. Метод полягав у використанні двох моноклональних антитіл, які мають різну етіотропну специфічність до цитокінів.

Процес підрахунку концентрації проходив в три етапи. На першому етапі відбувається зв'язування антитіл, що містяться на внутрішній поверхні лунок, з ІЛ-6 калібрувальних та досліджуваних проб. На другому етапі відбувається взаємодія між біотином та іммобілізованим інтерлейкіном. Кількість інтерлейкіну в пробі прямо пропорційно збільшується з кількістю пов'язаного біотину.

На третьому етапі, в пробірці зі зразками, додавалася авідинпероксидаза. Забарвлення досліджуваного зразка прямо пропорційно змінювався з кількістю пов'язаних мічених антитіл. Розрахунок концентрації інтерлейкіну-6 в зразках проводився після вимірів оптичної щільності розчинів в пробірках. Референсні значення рівня ІЛ-6 складала $< 5,9$ пг/мл.

2.2.7. Аналіз глибини седатії. Із метою стандартизації глибини анестезії та зменшення впливу коливань глибини анестезії на зміни гемодинамічних показників проводився моніторинг біспектрального індексу (БІС) протягом всього часу анестезіологічного забезпечення.

Для визначення цього параметру використовувався модуль BISx виробництва Aspect Medical System Inc. (США) із комплектом одноразових датчиків BIS Quatro sensor, що кріпилися на лобну ділянку голови після попереднього знежирення шкіри спиртовим розчином.

Клінічний моніторинг глибини седатії проводився за шкалою Ramsay (табл. 2.5). [124, 198].

Шкала глибини седації за Ramsay

Рівень седації	Пояснення
1	Пацієнт занепокоєний і схвильований або неспокійний або і те, і інше
2	Пацієнт кооперативний, орієнтований і спокійний
3	Пацієнт реагує лише на команди
4	Жвава реакція на легкий больовий або гучний слуховий подразник
5	Млява реакція на легкий больовий або гучний слуховий подразник
6	Ніякої реакції на легкий больовий або гучний слуховий подразник

Другий рівень за цією шкалою відповідає рівню «анксіолізіс», третій – «помірної» седації, четвертий та п'ятий – глибокій седації, а шостий відповідає наркозу.

Якщо проводити порівняння рівня седації за шкалою Ramsay та рівнем BIS, то Діапазон 40-60 відповідає стану сну.

Дослідження полягало у оцінці рівнів притомності хворих, що знаходяться понад цієї межі. Ступінь анксіолітичної седації, чи 2-й рівень за шкалою Ramsey, відповідає показникам BIS – 94-98, відповідно, помірній седації – 83-89, та можуть відрізнятися в залежності від фармакологічних агентів [35, 75, 93, 215].

2.2.8. Аналіз рівня депресії та тривожності. Для вимірювання рівня депресії та тривожності ми застосовували «Госпітальну шкалу тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)». [244]. Цей метод вимірювання для визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та тривоги в медичних стаціонарах. Цій метод вимірювання відноситься до суб'єктивних методів та його призначено для виявлення тривоги і депресії під час скринінгу [189, 221].

Шкала складена з 14 тверджень, які обслуговують дві підшкали [284]:

- підшкала А – «тривога» (anxiety): непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- підшкала D – «депресія» (depression): парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість).

Інтерпритація відбувається по кожній під шкалі окремо.

- 0 – 7 бали – немає тривоги/депресії
- 8 – 10 балів – субклінічна тривога/депресія
- 11 балів та вище – клінічно значима тривога/депресія

Бланк опитувальника містить наступні запитання:

1. Відчуваю напруженість, мені не по собі
2. Мені здається, що я почав усе робити дуже повільно
3. Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння
4. Те, що приносило мені велике задоволення, і зараз викликає таке ж
5. Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися
6. Я не стежу за своєю зовнішністю
7. Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися
8. Я здатний розсміятися і побачити смішне в тій чи іншій події
9. Неспокійні думки крутяться у мене в голові
10. Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення
11. У мене буває раптове відчуття паніки

12. Я відчуваю бадьорість
13. Я легко можу сісти і розслабитися
14. Я можу отримати задоволення від хорошої книги, радіо- або телепрограми часто – 0

2.2.9. Методика експериментальної частини

Експериментальні тварини

В експериментах використано мишей-самців (вік 3 міс) лінії BALB/c середньою вагою 30-35 г та щурів-самців (вік 3 міс) лінії Вістар масою 180-200 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Всю експериментальну роботу проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), виконано у відповідності до Хельсінської декларації (Всесвітня медична асамблея, 1964), Декларації принципів толерантності (28 сесія ЮНЕСКО, 1995), Універсальної декларації по біоетиці та правах людини (ООН, 1997), норм Конвенції про захист прав людини у зв'язку з впровадженням нових біомедичних технологій, прийнятою у 1997 році у м. Ов'єдо (Іспанія) та підписаною Верховною Радою України у 2002 році, Закону України № 3447 ІV “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

Клітинна ізоляція в дослідних тварин проводилася відповідно до рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей та затвержені Інституційними комітетами з догляду та використання тварин. Всі експерименти проводилися на двомісячних мишах BALB /c, розміщених у звичайних умовах навколишнього середовища при температурі 21°C, 12-годинному циклі день-ніч, вільному доступі до води та стандартному харчуванні гризунів. Тварин гуманно проводили евтаназію шляхом цервікального вивиху. Подовжений шар гладких м'язів кишечника швидко видаляється у звичайному фізіологічному розчині солі (PSS) і розрізається на шматки довжиною 1-2 мм у

Ca²⁺, Mg²⁺ -вільна PSS. PSS містив (в mM): 120 NaCl, 12 глюкози, 10 HEPES, 6 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, pH 7,4 (з урахуванням NaOH). Клітини гладких м'язів кишечника виділяли ферментативним розщепленням, використовуючи (у мг/мл) 1 колагеназу типу 1A, 1 інгібітор трипсину сої II-S, 1,5 альбуміну сироватки великої рогатої худоби у двовалентному некатіонному PSS, інкубували протягом 18 хв при 36,5 °C. Далі ферменти змивали три рази двовалентним некатіонним PSS, шматочки тканини розтирали за допомогою піпетки Пастера, опускали на покривне скло з додаванням звичайного розчину PSS у співвідношенні 2:1 і зберігали в холодильнику при 4°C до використання протягом 6-8 годин.

Всі реагенти були отримані від Sigma Chemical (Сент-Луїс, штат Міссурі, США), за винятком кетаміну (ТОВ «Фармак» (Київ, Україна). Електрофізіологічні дослідження Мембранні потенціали реєструвались у конфігурації методів накладного затиску при кімнатній температурі (22-25⁰C) за допомогою підсилювача напруги-затиску Axopatch 200B (Molecular Devices, США). Були створені імпульси затискання потенціалу та дані були зафіксовані за допомогою Digidata 1322A, що був з'єднаний з комп'ютером, на якому працювала імпульси затискання напруги програма pClamp 8 (Molecular Devices, США). Патч-піпетки, виготовлені з боросилікатного скла (1,5 мм ОД, 0,86 мм ідентифікатор, Sutter Instrument Corp., США) з використанням мікропіпетки P-97 Flaming/Brown (Sutter Instrument Corp., США), мали опір 2,5-4 МΩ, наповнений внутрішньоклітинним розчином.

Виділення ізольованих клітин гладеньких м'язів тонкого кишечника.

Експерименти проводили на ізольованих клітинах тонкого кишечника миші. Тварини були піддані евтаназії шляхом асфіксії з використанням CO₂. Черевну порожнину розтинали, виділяли саме повздожні гладенькі м'язи тонкого кишечника та поміщали у модифікований розчин Кребса (ммоль/л): 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgCl₂, pH 7.4 (NaOH). Гладеньком'язові смужки нарізали на фрагменти довжиною 1 мм у безкальцієвого розчині Кребса (ммоль/л): 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, pH 7.4 (NaOH). Ферментативна інкубація клітин відбувалася у без

кальцієвому розчині Кребса з додаванням колагенази типу 1А (1 мг/мл), інгібітора трипсину (1 мг/мл) та бичачого альбуміну (1 мг/мл) упродовж 17 хв за температури 36 0С. Далі препарат відмивали тричі у безкальцієвому розчині Кребса і механічно розмішували піпеткою Пастера. До отриманої клітинної суспензії додавали звичайний розчин Кребса у пропорції 1:2. Суспензію розливали на покривельні скельця і використовували в експериментах упродовж 8 год.

Реєстрація скоротливої активності гладеньких м'язів кишечника.

Для реєстрації скоротливої активності гладеньких м'язів кишечника черевну порожнину розтинали, поздовжні гладенькі м'язи клубової кишки швидко витягували і поміщали в модифікований розчин Кребса, що містить (в ммоль/л) 120 NaCl, 6 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 12 глюкоза, 10 HEPES, рН доводили до 7,4 за допомогою NaOH. Ділянки товстої та клубової кишки нарізалися сегментами (довжиною 1 см), які були виділені, як описано вище, і поміщені в 25-мл ванни, наповнені розчином Кребса-Рінгера (склад в ммоль/л: 120 NaCl, 6 KCl, 1,2 MgCl₂, 1,35 NaH₂PO₄, 14,4 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 11,5 глюкоза) в газових камерах з сумішю 5 % CO₂ – 95 % O₂ при 37°C. Після 30 хв періоду релаксації м'язів у розчині, ізометричні скорочення реєстрували за допомогою зовнішнього датчика переміщення сили (World Precision Instruments, Сарасота, Флорида, США), підключеного до системи збору даних PowerLab (ADInstruments, Колорадо-Спрінгс, Колорадо, США).

Реєстрація трансмембранних струмів.

Трансмембранні струми реєстрували методом «петч-клемп» у конфігурації whole-cell з використанням підсилювача AxoPatch 200В та програмного забезпечення pClamp 8 (Molecular Devices, Саннівейл, Каліфорнія, США) при кімнатній температурі (22-240С). Петч піпетки отримували з боросилікатного скла (зовнішній діаметр 1,5 мм, а внутрішній – 0,86 мм; Sutter Instruments, Новато, Каліфорнія, США) за допомогою мікроелектродної витяжки P-97 (Sutter

Instruments, Новато, США) Після їх заповнення внутрішньопіпеточним розчином вони мали опір 3-5 МОм. Перед початком експерименту ізольовані клітини помістили в модифікований розчин Кребсу-HEPES, склад якого детально описано вище.

Для реєстрації трансмембранних струмів використовували цезієвий зовнішній розчин такого складу (в ммоль/л): CsCl 120, глюкоза 12, HEPES 10, рН 7.4 (CsOH). Для ізоляції мІКАТ концентрацію внутрішньоклітинного кальцію фіксували на рівні близько 100 нмоль/л з використанням внутрішньопіпеточного розчину наступного складу (в ммоль/л): CsCl 80, MgATP 1, креатин 5, глюкоза 5, ВАРТА 10, HEPES 10, CaCl₂ 4.6, рН 7.4 (CsOH). Для безпосередньої активації G-білка з метою отримання катіонного струму через TRPC4/6 у внутрішньоклітинний розчин додавали 200 мкмоль/л гуанозинтрифосфату- γ S (ГТФ γ S) (який активує G-білки безпосередньо, тобто минаючи мускаринові рецептори) або, коли викликали карбахол-індуковані (50 мкмоль/л) мІКАТ через активацію мускаринових M2 і M3 рецепторів, до внутрішньоклітинного розчину додавали 1ммоль/л ГТФ, щоб уникнути десенситизації струму [289].

Після утворення щільного контакту між мембраною клітини і піпеткою, послідовний опір компенсувалося на $\sim 30\%$. Підтримуючий потенціал був -40 мВ. Стаціонарну вольт-амперну (I-V) залежність було виміряно за допомогою «гамр» протоколу поступового зміщення потенціалу від 80 мВ до -120 мВ тривалістю 6 с, які були застосовані кожні 30 с. Кінетику потенціалозалежної деактивації мІКАТ оцінювали шляхом використання ступінчастих потенціалів від -40 до -120 мВ протягом 1,2 с до «гамр». Мембранні струми були відфільтровані з частотою зріза 2 кГц і відцифровані з частотою 10 кГц.

Візуалізація зміни кальцію [Ca²⁺] в міоцитах гладкої мускулатури вимірювали за допомогою чутливого до кальцію барвника, Fura-2-AM. Барвник занурювали протягом 30-хвилинної інкубації клітин за допомогою 2 μ M

ацетоксиметилового ефіру Fura-2 (Fura-2 AM); що розведено із вихідного розчину, що містить 1 мМ Fura-2 AM та 0,025 % диметилсульфоксиду) з подальшим 20-хвилинним промиванням у PSS, щоб забезпечити час деестерифікації барвника. Довжини хвиль збудження 340 та 380 нм використовувались для контролю сигналів флуоресценції Ca²⁺-зв'язку та Ca²⁺-вільної fura-2AM. Вимірювання [Ca²⁺] і змін визначаються як коефіцієнти флуоресценції (Fratio) на двох довжинах хвиль (тобто F340/F380). Флуоресценцію реєстрували за допомогою мікроскопа Olympus IX71 за допомогою програмного забезпечення для візуалізації Olympus xCellence, що використовує програмне забезпечення для осередку ^ M/cell ^ R Imaging Software 3.3 (Olympus Optical Co., LTD, Японія).

Клітини вважали чутливими, якщо вони демонстрували зміну Фракції > 10 % від вихідної лінії. Всі експерименти проводили при кімнатній температурі (~ 22°C). Аналіз даних були проаналізовані та побудовані за допомогою програм Clampfit 8 (Molecular Devices, Sunnyvale, Каліфорнія, США) та програмного забезпечення Origin 9.4 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, США).

Дані наводяться як засоби±SEM, а відмінності між групами оцінювали за допомогою t-тесту Стьюдента. Відмінності вважалися значними при P < 0,05 [9. 10].

2.2.10. Статистична обробка результатів. Аналіз отриманих клінічних даних проводився на персональному комп'ютері. Для розв'язку завдань дослідження застосовувався наступний пакет прикладних програм «Microsoft Word», «Microsoft Access», «Microsoft Excel» (лиц. № Q7FV3-53R65-JJCD-7GDC4-3GMM8 – 2015 р.); після чого проводилися розрахунки наступних статистичних показників:

- M- середня арифметична для кожного варіаційного ряду;
- δ- середньоквадратичне відхилення;
- m- стандартна похибка середнього арифметичного;

– t-аргумент (Ст'юдента) або нормоване відхилення по загальноприйнятим рівнянням.

За допомогою методу регресивного аналізу нами визначались залежності між різними параметрами. Вірогідність зв'язку якісних показників визначалася за критерієм χ^2 (Пірсона).

Аналіз результатів експериментального етапу та побудову графіків проводили з використанням програмного забезпечення pClamp 9.2 (Axon Instruments, Inc), Clampfit 9 (Molecular Devices) і Origin 8.5 2016 (OriginLab Corporation, Northampton, Массачусетс, США).

Усі експериментальні результати наведено у вигляді середньої арифметичної (M) та її стандартної похибки (m) для певної вибірки (n). n відображає кількість «запетчованих» клітин або клітинних мембран у досліді. t-критерій Ст'юдента використовували для статистичного порівняння і відмінності були прийняті статистично достовірними зі значенням P менше 0,05.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з застосуванням пакету STATISTICA 10.

Кількісні величини були представлені як середнє±стандартне відхилення (за умови нормального розподілу). Проводили перевірку даних на аномальність (наявність промахів) за критерієм варіаційного розмаху і критерієм однорідності Смірнова. Для перевірки статистичних гіпотез про вид розподілу використовували критерій Шапіро–Уїлка (Shapiro-Wilk's W), який рекомендовано застосовувати для малих вибірок. Величину рівня значущості p брали рівною 0,05, що відповідає критеріям прийнятим в медико-біологічних дослідженнях [5].

Використовували методи описової статистики. Для аналізу впливу фактора стентування використовували дисперсійний аналіз для повторних вимірювань. Визначення однорідних груп серед пацієнтів проводили з застосуванням кластерного аналізу.

Використаний комплекс методів математичної обробки матеріалу досліджень, програми та пакети прикладних програм, які були використані в роботі, дозволили вивчити структуру клінічної бази даних, спланувати подальше вивчення проблеми, побудувати статистичні моделі і достовірно проаналізувати отриманий матеріал.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВЕДЕНО СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Малоінвазивні методики стали одним з основних методів у діагностиці та лікуванні ІХС і вже тривалий час входять до міжнародних протоколів лікування [180].

Метою написання цього розділу була проаналізувати ключові показники стану пацієнтів при стентуванні коронарних артерій в умовах рутинної седації та сформувати контрольну групу.

На базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» у 2017-18 роках проведено ретроспективне дослідження, у рамках якого проаналізовано медичні карти 73 пацієнтів (58 чоловіків та 15 жінок) віком 35-83 роки. З них планово госпіталізовано 29 пацієнтів (39,73 %), а в ургентному порядку – 44 пацієнти (60,27 %). Усім хворим проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому та ургентному порядку. Хірургічні втручання виконувалися в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за Ramsey) діазепамом та/або фентанілом, та/або морфіном.

Для дослідження було відібрано пацієнтів з різними клінічними формами ІХС: гострим коронарним синдромом (інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією) та хронічними коронарними синдромами (стенокардією напруги різних функціональних класів, асимптомним атеросклерозом коронарних артерій), яким у плановому чи ургентному порядку, відповідно, проведено діагностичну коронарографію та стентування.

Серед планово госпіталізованих пацієнтів переважною причиною оперативного втручання була стенокардія напруги, ФК III (21,92 %), серед ургентних – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (38,36 %).

Під час дослідження було проведено аналіз структури групи дослідження за віком, статтю, формами ІХС, ускладненнями, супутньою патологією,

анамнезом, результатами лабораторних досліджень та об'ємом втручання.

У досліджуваній групі переважали чоловіки (58 осіб, 79,45 %) над жінками (15 осіб, 20,55 %). Найбільшу частку склали пацієнти віком 50-70 років (59,93±0,84 років). Середній вік чоловіків складав 61,12±1,37 років, жінок – 65,20±2,83 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Статева та вікова структура пацієнтів

Вік, роки	Всього		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
30-40	1	1,37	0	0,00	1	6,67
40-50	8	10,96	8	13,79	0	0,00
50-60	23	31,51	19	32,76	4	26,67
60-70	23	31,51	18	31,03	5	33,33
70-80	16	21,92	11	18,97	5	33,33
80-90	2	2,74	2	3,45	0	0,00
Всього	73	100,00	58	79,45	15	20,55

У більшості пацієнтів в дослідженні (табл. 3.2) спостерігалися надлишкова маса тіла (у 41,10 % хворих) та ожиріння різного ступеня (у 36,98 %). Середня маса тіла пацієнтів складала 85,40±14,80 кг (чоловіків – 88,10±14,27 кг, жінок – 75,13±12,41 кг). Середній індекс маси тіла становив 28,93±4,98 (у чоловіків – 28,88±4,41, у жінок – 29,12±4,40).

У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,67 %, у 64 пацієнтів). Дев'ять пацієнтів (13,71 %) хворіли на цукровий діабет, зокрема, вперше діагностований – 1,37 %. Фібриляція передсердь була у 12,33 % хворих. Також були поодинокі випадки багатовузлового зобу, гіпотиреозу, подагри, виразкової

хвороби дванадцятипалої кишки, аневризма верхівки лівого шлуночка, спадкової гіперліпідемії, діабетичної нефропатії, діабетичної полінейропатії, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок, ХОЗЛ, псоріазу. Детальну характеристику супутньої патології наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів за ІМТ

ІМТ	Інтерпретація	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
		N	%	N	%	N	%
18,00-25,00	Нормальна маса тіла	16	21,92	13	22,41	3	20,00
25,00-30,00	Надлишкова маса тіла	30	41,10	23	39,66	7	46,67
30,00-35,00	Ожиріння I	19	26,03	15	25,86	4	26,67
35,00-40,00	Ожиріння II	6	8,22	6	10,34	0	0,00
>40,00	Ожиріння III	2	2,74	1	1,72	1	6,67

У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,67 %, у 64 пацієнтів). Дев'ять пацієнтів (13,71 %) хворіли на цукровий діабет, зокрема, вперше діагностований – 1,37 %. Фібриляція передсердь була у 12,33 % хворих.

Також були поодинокі випадки багатовузлового зобу, гіпотиреозу, подагри, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, аневризма верхівки лівого шлуночка, спадкової гіперліпідемії, діабетичної нефропатії, діабетичної полінейропатії, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок, ХОЗЛ, псоріазу. Детальну характеристику супутньої патології наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів за супутньою патологією

Нозологія	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
Гіпертонічна хвороба, II ступеня	13	17,81	10	17,24	3	20,00
Гіпертонічна хвороба, III ступеня	51	69,86	40	68,97	11	73,33
Цукровий діабет, тип 2	9	12,33	7	12,07	2	13,33
Цукровий діабет, вперше діагностований	1	1,37	1	1,72	0	0,00
Фібриляція передсердь, персистуюча форма	2	2,74	1	1,72	1	6,67
Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма	7	9,59	7	12,07	0	0,00
Багатовузловий зоб	1	1,37			1	6,67
Виразкова хвороба 12-палої кишки	2	2,74	2	3,45		
Аневризма верхівки лівого шлуночка	1	1,37	1	1,72		
Післяопераційний гіпотиреоз	1	1,37			1	6,67
Діабетична нефропатія	1	1,37	1	1,72		
Діабетична полінейро- патія	1	1,37			1	6,67
Гіперліпідемія	1	1,37	1	1,72		
Подагра	2	2,74	2	3,45		

Нозологія	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок	1	1,37	1	1,72		
Гіпотиреоз	1	1,37			1	6,67
ХОЗЛ	1	1,37	1	1,72		
Псоріаз	1	1,37	1	1,72		

У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадії та ступеня (87,67 %, у 64 пацієнтів). Дев'ять пацієнтів (13,71 %) хворіли на цукровий діабет, зокрема, вперше діагностований – 1,37 %. Фібриляція передсердь була у 12,33 % хворих. Також були поодинокі випадки багатовузлового зобу, гіпотиреозу, подагри, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, аневризми верхівки лівого шлуночка, спадкової гіперліпідемії, діабетичної нефропатії, діабетичної полінейропатії, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок, ХОЗЛ, псоріазу. Детальну характеристику супутньої патології наведено у таблиці 3.3.

У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадії та ступеня (87,67 %, у 64 пацієнтів). Дев'ять пацієнтів (13,71 %) хворіли на цукровий діабет, зокрема, вперше діагностований – 1,37 %. Фібриляція передсердь була у 12,33 % хворих.

Також були поодинокі випадки багатовузлового зобу, гіпотиреозу, подагри, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, аневризми верхівки лівого шлуночка, спадкової гіперліпідемії, діабетичної нефропатії, діабетичної полінейропатії, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок, ХОЗЛ, псоріазу.

Детальну характеристику супутньої патології наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Наявність ознак серцевої недостатності серед хворих з ІХС

Серцева недостатність, ступінь	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
II A	49	67,12	39	67,24	10	66,67
I	20	27,40	15	25,86	5	33,33
Відсутня	4	5,48	4	6,90	0	0,00

У більшості частини пацієнтів (94,52 %) перебіг ІХС супроводжувався розвитком клінічних ознак серцевої недостатності (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Характеристика функціональної здатності лівого шлуночка

Фракція викиду ЛШ, %	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
≥50 (збережена)	31	77,50	22	73,33	9	90,00
40-50	8	20,00	7	23,33	1	10,00
<40 (знижена)	1	2,50	1	3,34	0	0,00

40 пацієнтам проведено ехокардіографію з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ). 2,50 % випадків у вибірці характеризувалися зниженням фракції викиду ЛШ (табл. 3.6). Майже чверть пацієнтів (24,66 %) мали в анамнезі інфаркт міокарда різної локалізації. Раніше коронарографії та стентування були проведені 10,96 % хворих. 2,74 % пацієнтів виконано операції аорто- та маммарокоронарного шунтування з метою лікування ІХС. Тромболітичну терапію в анамнезі мало 6 пацієнтів (8,22 %). Окрім цього, у 3 пацієнтів (4,11 %) в анамнезі також було гостре порушення мозкового кровообігу.

Таблиця 3.6

**Перенесені хірургічні/діагностичні втручання на коронарних
артеріях в анамнезі**

Назва хірургічного/ діагностичного втручання/маніпуляції	Всього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
Діагностична коронарографія	1	1,37	1	1,72	0	0,00
Балонна ангіопластика ПМШГ ЛКА	1	1,37	1	1,72	0	0,00
Стентування ПМШГ ЛКА	7	9,59	4	6,90	3	20,00
Стентування ПКА	1	1,37	1	1,72	0	0,00
Тромболісис	6	8,22	6	10,34	0	0,00
Аортокоронарне шунтування	1	1,37	1	1,72	0	0,00
Не проводилися	55	75,34	43	74,16	12	80,00

Усім пацієнтам, госпіталізованим у плановому та ургентному порядку, проводили стандартний набір діагностичних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (з визначенням глюкози, креатиніну, сечовини, електролітів), коагулограма, газовий склад крові. Усім пацієнтам, госпіталізованим з приводу гострого коронарного синдрому, також визначали рівень тропоніну І.

Анемія середньої тяжкості (Hb – 70-100 г/л) спостерігалася у 2,74 % пацієнтів. Гіперглікемію на момент госпіталізації виявлено у 25 пацієнтів, що становило третину усіх хворих (34,25 %). Гіпоглікемія не спостерігалася. Зростання рівня креатиніну та сечовини не спостерігалася. Ознаки гіпер-

коагуляції зі зростанням рівня протромбінового індексу, зниженням протромбінового часу відзначалися у 1,37 % пацієнтів. На момент госпіталізації в 1 пацієнта (1,37 %) виявлено ознаки респіраторного ацидозу з компенсацією, у 3 пацієнтів (4,11 %) – метаболічного ацидозу, в 1 пацієнта (1,37 %) – метаболічного ацидозу з респіраторною компенсацією та 1 випадок змішаного ацидозу.

За основним діагнозом пацієнтів поділено на 2 підгрупи: з гострим коронарним синдромом (ургентна підгрупа) – 44 ургентно госпіталізованих пацієнти та хронічними коронарними синдромами (планова підгрупа) – 29 планово госпіталізованих пацієнтів. В ургентній підгрупі для інтраопераційної седатії застосовувався в основному фентаніл ($0,14 \pm 0,05$ мг, внутрішньовенно болюсно), а в плановій – фентаніл ($0,19 \pm 0,03$ мг, внутрішньовенно болюсно) та діазепам ($18,75 \pm 3,42$ мг, внутрішньовенно болюсно) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Перелік препаратів, що застосовувалися для інтраопераційної седатії залежно від порядку госпіталізації

Нозологія	Кількість випадків загальна	Пацієнти, яким вводили препарат, %				Середня загальна доза на 1 випадок			
		Фента-ніл	Діазе-пам	Мор-фін	Пропо-фол	Фента-ніл, мг	Діазе-пам, мг	Мор-фін, мг	Пропо-фол, мг
Ургентна підгрупа									
Нестабільна стенокардія	4	100,0	50,00	0,00	0,00	0,20	20,00	0,00	0,00
STEMI	28	55,56	33,33	22,22	11,11	$0,14 \pm 0,05$	$13,33 \pm 5,77$	10,00	300,00
NSTEMI	12	75,00	33,33	8,33	0,00	$0,12 \pm 0,04$	10,00	10,00	0,00

Продовження табл. 3.7

Нозологія	Кількість випадків загальна	Пацієнти, яким вводили препарат, %				Середня загальна доза на 1 випадок			
		Фента-ніл	Діазе-пам	Мор-фін	Пропо-фол	Фента-ніл, мг	Діазе-пам, мг	Мор-фін, мг	Пропо-фол, мг
Планова підгрупа									
Атеросклероз, корона-росклероз	2	100,0	50,00	0,00	0,00	0,15± 0,07	20,00	0,00	0,00
Стенокардія напруги, ФК I	1	100,0	100,00	0,00	0,00	0,20	20,00	0,00	0,00
Стенокардія напруги, ФК II	10	50,00	100,0 0	0,00	0,00	0,20	15,00± 7,07	0,00	0,00
Стенокардія напруги, ФК III	16	92,31	100,0 0	0,00	0,00	0,20	19,23± 2,77	0,00	0,00

Усім пацієнтам проводили діагностичну коронарографію та стентування однієї чи кількох гілок коронарних артерій (табл. 3.8). Середня тривалість ендovasкулярного втручання становила $34,04 \pm 17,95$ хвилин, в ургентній підгрупі – $30,71 \pm 12,07$ хвилин, а в плановій підгрупі – $36,76 \pm 21,65$ хвилин. Найчастіше (у 64,61 % випадків) встановлювали 1 стент, рідше (17,81 % випадків) – 2 стенти і лише у 10,96 % випадків – 3 стенти. Пацієнтам ургентної підгрупи, яким стентування проводили з приводу гострого коронарного синдрому, встановлювали в середньому $1,46 \pm 0,93$ стента, а планово госпіталізованим пацієнтам іншої підгрупи – $1,65 \pm 1,06$ стента. Також слід зауважити, що у пацієнтів з ГІМ відмічали феномен no-reflow у 16,7 % та slow-reflow у 10 % [23].

Таблиця 3.8

Характеристика ендоваскулярного втручання

Нозологія	Кількість випадків загальна	Середня тривалість втручання, хв	Середня кількість стентованих артерій/гілок	Середня кількість встановлених стентів
Підгрупа 1				
Нестабільна стенокардія	4	35,00±21,79	1±0,82	2±1
STEMI	28	30,00±11,73	1,11±0,57	1,46±0,95
NSTEMI	12	29,17±8,01	1,08±0,29	1,25±0,45
Підгрупа 2				
Атеросклероз, коронаросклероз	2	32,50±10,61	2,00±1,41	2,00±1,41
Стенокардія напруги, ФК I	1	25,00	1,00	1,00
Стенокардія напруги, ФК II	10	25,00	1,50±1,08	1,67±0,87
Стенокардія напруги, ФК III	16	39,23±24,14	1,38±0,82	1,56±1,03

При аналізі структури госпіталізованих ми виявили, що серед пацієнтів, яким проводять ендоваскулярні втручання з приводу ІХС, переважають чоловіки віком $59,93 \pm 0,84$ років з надлишковою масою тіла, яких госпіталізують з приводу ІМ з елевацією сегмента ST. Наявність супутнього ожиріння є одним з найвагоміших антропометричних факторів, що передують не тільки інфаркту, а й розвитку ІХС, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, фібриляції передсердь [138]. У сучасній літературі триває широка дискусія щодо так званого «парадоксу ожиріння», що полягає в протективному ефекті надлишкової маси тіла у пацієнтів з гострим інфарктом. Але все ж таки дані мета-аналізів баз

Pub-med та Embase 2016 року не зазначають достовірної статистичної різниці та піддають сумніву цей феномен [262]. Однак те, що надлишкова маса тіла пов'язана з розвитком гіпертензії, вже є фактом, що давно доведено та не викликає ніяких сумнівів [214]. Так, окрім ожиріння, в нашому дослідженні більшість пацієнтів також хворіють на гіпертонічну хворобу III ступеня та мають серцеву недостатність II A ступеня зі збереженою функцією лівого шлуночка. Майже чверть пацієнтів (24,66 %) мали в анамнезі ІМ різної локалізації, а третина хворих мали порушення вуглеводного обміну, що проявлялися гіперглікемією. Цей факт підтверджує те, що цукровий діабет пов'язаний з виникненням ІХС та погіршує прогноз при виникненні інфаркту міокарда [223].

Щодо характеристик хірургічного втручання, то їх середня тривалість була коротшою при гострому коронарному синдромі на 14 %, ніж при плановому втручанні, та кількість встановлених стентів була меншою на 12 % у планово госпіталізованих пацієнтів. Ургентно госпіталізованим пацієнтам найчастіше встановлювали стент в інфаркт-залежну артерію згідно з рекомендаціями з ендovasкулярної реваскуляризації при гострому коронарному синдромі, що потребувало відповідно менше часу, ніж для корекції усіх гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій при хронічних коронарних синдромах у планово госпіталізованих пацієнтів. Група хворих з гострим коронарним синдромом також характеризувалась високими показниками тропоніну I, що сягав 4,5 нг/мл [313]. При проведенні статистичних досліджень в цій групі ми методом регресійного аналізу встановили вплив на тривалість знаходження у стаціонарі має вплив як рівень тропоніну I ($p=0,011$), загального холестерину ($p=0,0045$), гемоглобіну ($p=0,005$), гематокриту ($p=0,006$) [314].

Інвазивні діагностичні та терапевтичні процедури в інтервенційній радіології супроводжуються страхом й больовими відчуттями. Вони виникають у хворих, незважаючи на седацію та аналгезію. Немає єдиної думки щодо вибору анестезії, що варіює в межах: від в/в седації до тотальної венозної анестезії [300]. Так, у нашому дослідженні під час проведення коронарографії та

стентування більшості пацієнтів з метою седації вводили фентаніл та діазепам, причому бензодіазепіни додавали переважно в групі пацієнтів, яких оперували в плановому порядку (див. табл. 3.7).

В сьогоденні вітчизняного «арсеналу» анестезіолога фентаніл є основним опіоїдним анальгетиком. Його використання під час анестезії без виникнення суттєвих небажаних ефектів відбувається біля 90 % випадків. Дозування препарату в практиці варіабельне й не завжди підходить щодо власних вимог пацієнта. [67].

Щодо з Діазепаму, то не зважаючи на багаторічну історію, а в радіології пік його застосування прийшов на 80-і роки [60]. Однак при застосуванні цього препарату виявлено як небажані супутні ефекти (сонливість, амнезію, втомлюваність, тремор, головний біль, когнітивні розлади та інші), так й більш сильні небажані ефекти (депресія дихання, залежність, судоми, брадикардія, синдром відміни, делірій). Особливо ці ефекти виявляються у осіб похилого віку [131].

Тому, враховуючи вищезазначене, пошук нових схем анестезіологічного забезпечення в інтервенційній радіології є актуальною проблемою в анестезіології.

Ця структура групи дослідження відображає ключові показники стану пацієнтів при стентуванні коронарних артерій в умовах рутинної седації. А в якості групи контролю найбільш доцільно обрати поєднання діазепаму та фентанілу.

Висновки розділу 3

Ключовими показниками стану пацієнтів при стентуванні коронарних артерій в умовах рутинної седації були:

1) надлишкова маса тіла: у більшості хворих, що госпіталізовано, спостерігалися надлишкова маса тіла (у 41,10 % хворих) та ожиріння різного ступеня (у 36,98 %); середня маса тіла пацієнтів складала $85,40 \pm 14,80$ кг; у дослідженні переважали чоловіки віком $59,93 \pm 0,84$ років з надлишковою масою тіла, яких госпіталізували з приводу ІМ з елевацією сегмента ST;

2) супутня серцево-судинна патологія та порушення обміну вуглеводів: гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,67 % хворих), цукровий діабет (13,71 %), фібриляція передсердь (12,33 %);

3) больовий синдром та тривога, що потребували знеболення та седації: у групі пацієнтів, яких госпіталізовано ургентно, для інтраопераційної седації застосовувався в основному фентаніл ($0,14 \pm 0,05$ мг, внутрішньовенно болюсно), а в підгрупі планової госпіталізації – фентаніл ($0,19 \pm 0,03$ мг, внутрішньовенно болюсно) та діазепам ($18,75 \pm 3,42$ мг, внутрішньовенно болюсно).

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО, Болюк МВ, Сиворакша ОО, Лоскутов ОА. Клінічні характеристики пацієнтів в умовах рутинної седації при ендоваскулярному лікуванні ІХС. *Art of Medicine*. 2020;3(15):66–73.

2. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології. *Медицина неотложных состояний*. 2017;1(80):125–8.

3. Веремчук СФ, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на динаміку Тропонину І у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому під час стентування вінцевих артерій. *Серце і судини*. 2018;4:68–73.

4. Фуркало ОС, Дзюба ДО, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Прогностичні фактори тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів із гострим коронарним синдромом після екстреної ендоваскулярної реваскуляризації міокарда. *Клінічна хірургія*. 2019;86(1):30–4.

5. Дзюба ДО. Тривалий електрокардіографічний моніторинг у кардіохірургічному стаціонарі: сучасні погляди та досвід застосування телемоніторингової системи після стентування коронарних артерій. *Медицина неотложных состояний*. 2021;1:69–77.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОПІАТИВ ЯК КОМПОНЕНТУ АНАЛЬГОСЕДАЦІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

4.1. Визначення оптимальної глибини аналгоседації при стентуванні коронарних артерій

На сьогодні не існує єдиного консенсусу, щодо вибору анестезіологічного супроводу в інтервенційній кардіології, що варіює в широких межах: від седації до тотальної анестезії.

На тепер розподіляють наступні рівні аналгоседації: анксіолізіс, помірна седація чи седація «в притомності», глибока седація. Для оцінювання ступеню седації найбільш вживаною є шкала Ramsey, де другому рівню відповідає анксіолізіс, третьому та четвертому – помірна седація, а п'ятому й шостому – глибока (табл. 4.1) [40, 68, 163, 300]. Дослідження 2017 р. показало, що в інтервенційній радіології практикується умовний «хаос»: існує дуже багато локальних протоколів і немає стандартизованих підходів щодо рівня аналгоседації. Найбільшою проблемою є недостатня кількість знань у персоналу з приводу анестезіологічних підходів під час процедур [111, 175, 255].

Отже на першому етапі проспективного дослідження ми вирішили встановити оптимальний рівень седації.

Для забезпечення оптимального рівня седації було обрано найбільш контрольоване та відносно безпечне поєднання анальгетика й гіпнотика, відповідно: фентанілу та пропофолу. Хворих розподілено на дві групи. Компонентом аналгезії в обох клінічних групах виступав фентаніл: 1,5 мкг\кг (коіндукція) та 1,5 мкг\кг\год для підтримання рівня анальгезії. Гіпнотичний компонент забезпечував пропофол як у 2-й групі (стан анксіолізісу або другий рівень за шкалою Ramsey), так і в 3-й групі (помірна седація або третій рівень за шкалою Ramsey).

Моніторинг глибини седації здійснювався за клінічними ознаками та за допомогою BIS-моніторингу.

При застосуванні BIS-моніторингу отримано наступні характеристики. У пацієнтів 2-ї групи показник складав $96,5 \pm 1,59$, а в 3-й групі – $87,9 \pm 3,46$. Орієнтирами підтримання запланованого рівня седації протягом оперативного втручання були клінічні ознаки та цільові показники BIS. Що до пацієнтів контрольної групи, то середнє значення за BIS під час оперативного втручання було $83,5 \pm 5,62$, що вже було на межі «глибокої седації». Також, було важливим використання BIS-моніторингу на етапі виходу з анестезії. В групі з прицілом на анкіолізіс рівень BIS після оперативного втручання складав $98,7 \pm 1,76$, а в групі з помірною седацією – $96,9 \pm 2,15$, що свідчить про адекватне відновлення притомності в обох групах, але в групі контролю на цьому етапі середнє значення BIS становило $92,5 \pm 4,37$, що було найнижчим серед груп дослідження, а скарги на сонливість після операції були у 36,7 % пацієнтів, що ми пов'язуємо з надлишковою седацією після терапії діазепамом.

Для досягнення відповідного рівня седації за шкалою Ramsey пацієнтам 2-ї групи знадобилось пропофолу $0,21 \pm 0,23$ мг\кг, а 3-й групі – $0,63 \pm 0,29$ мг\кг, що достовірно ($p=0,038$) більше, ніж в 2 рази. Це обумовлено відмінністю між групами дослідження за відповідним рівнем седації, що корегувався пропофолом.

Загально відомо, що фентаніл має аналгетичні властивості, а також ще психотичні або седативні ефекти [129, 179]. Дослідження в 2-й групі висвітлило, що стан 40 % пацієнтів після болюсу фентанілу не потребував додаткового введення пропофолу з метою седації (відмічене другий рівень за шкалою Ramsey). А 2 (6,7 %) пацієнти цієї групи після ін'єкції фентанілу досягли третього класу за шкалою Ramsey. Тобто, цим пацієнтам була не потрібна додаткова седація. В 3-й групі спостерігалась аналогічна ситуація. Після індукційної дози фентанілу 43,3 % хворих досягли анкіолізісу, а 1 пацієнт – рівня помірної седації. Для досягнення цільового рівня седації в 2-й групі інфузія пропофолу була $0,027 \pm 0,15$ мг/кг/хв, а в 3-й групі – $0,044 \pm 0,21$ мг/кг/хв, що достовірно ($p=0,017$) в 1,7 рази більше, ніж в групі анкіолізісу.

Таблиця 4.1

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження

Показник	Група		
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	59,9±7,4	61,6±9,4
Стать (ч/ж)	21/9	23/7	22/8
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	28,9±4,5	28,6±4,4
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	28 (93,3 %)	29 (96,6 %)
Нв (гр/л)	136,1±16,6	134,6±18,3	137,5±17,2
Нt	41,1±2,7	42,0±4,1	41,5±4,1
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	238,6±33,3	235,7±41,2
ПТІ	96,9±12,3	94,4±16,2	96,6±11,7
ПЧ	11,0±2,8	12,0±4,8	11,4±3,2
МНВ	1,37±0,5	1,27±0,4	1,26±0,6
АЧТЧ	26,6±3,7	28,8±8,5	26,2±5,4
Фібриноген	4,9±1,9	4,0±1,6	4,3±1,3
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,2±1,2	6,3±1,2
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	96,2±18,9	98,4±17,3

Для визначення переваг та негативу одного підходу до аналгоседації перед іншим проведено порівняння 2-ї та 3-ї груп. Також, виконано співставлення отриманих даних з групою контролю, де базовим анестетиком був діазепам. При порівнянні антропометричних та клініко-лабораторних показників не відмічалось статистично значущих відмінностей, що дозволяє порівнювати обрані групи (табл. 4.1).

Одним із основних параметрів безпеки пацієнта є забезпечення функції зовнішнього дихання та доставки кисню. Рутинним методом оцінки

ефективності цієї функції в періопераційному періоді є моніторинг сатурації кисню. До початку оперативного втручання між групами дослідження не було виявлено достовірних відмінностей. На етапі коіндукції показники в групі анксиолізісу мали кращі дані сатурації, але суттєвої різниці між групами не було. Під час операції ця тенденція зберігалась і навіть показники 2-ї групи мали достовірно вищі показники насичення крові киснем ($p=0,031$) порівняно з групою контролю. Після оперативного втручання достовірної різниці між групами дослідження не відмічалось (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники сатурації у пацієнтів 1, 2 та 3 груп в періопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
До оперативного втручання	97,5±1,96	97,2±1,74	97,4±1,93
Індукція	94,4±2,76	95,3±2,58	94,9±2,26
Під час оперативного втручання	92,9±3,78	95,1±3,37*	93,6±2,74
Після оперативного втручання	95,7±2,46	96,1±3,22	95,9±2,83

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

Однак, більш об'єктивним методом моніторингу функції дихання є аналіз газів крові на етапах оперативного втручання. Так, до оперативного втручання не було відмічене різниці між групами дослідження (табл. 4.3).

На інтраопераційному етапі (табл. 4.4) ми не відмітили різниці в рН плазми крові, але в показниках насичення киснем та вуглекислим газом помітили відмінності. Так, рівень насичення крові киснем в 2-й групі в достовірно вище, ніж в 3-й групі на 6,5 % ($p = 0,042$) й контрольній групі на 8,3 % ($p = 0,036$).

Таблиця 4.3

Показники газів крові у пацієнтів 1, 2 та 3 груп в передопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
pH	7,371±0,045	7,368±0,038	7,376±0,051
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	114,11±31,36	110,84±33,25
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	39,37±5,62	38,25±5,94

Для рівня вуглекислого газу ця тенденція зберігалась, але достовірною вона була при порівнянні з контрольною групою, значення в якій були більші ніж в 2-й групі на 11 % (p = 0,029). Однак, всі показники були у межах референтних, що свідчить про адекватне забезпечення функції зовнішнього дихання в усіх досліджуваних групах.

Таблиця 4.4

Показники газів крові у пацієнтів 1, 2 та 3 груп в інтраопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
pH	7,354±0,056	7,378±0,086	7,361±0,073
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	112,73±27,08*	105,7±31,64**
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	35,93±7,53*	37,68±7,11

Примітка. * – значення p>0,05 при порівнянні з контрольною групою; ** – значення p>0,05 при порівнянні досліджуваних груп.

Після закінчення оперативного втручання відмічали краще насичення киснем пацієнтів 2-ї (не достовірно) групи (табл. 4.5).

Аналіз клінічних даних та електролітного й кислотно-лужного стану до оперативного втручання не висвітлив достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 4.6).

Таблиця 4.5

**Показники газів крові у пацієнтів 1, 2 та 3 груп після закінчення
оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
pH	7,366±0,073	7,369±0,056	7,364±0,047
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	108,74±23,82	106,4±27,43
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	37,38±4,25	37,12±6,46

Таблиця 4.6

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1, 2 та 3 груп до оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
K ⁺ , ммоль/л	3,74±0,34	3,65±0,41	3,69±0,52
Na ⁺ , ммоль/л	133,43 ±5,85	135,62±5,38	134,63±4,69
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,22±0,37	1,26±0,45	1,24±0,37
Cl ⁻ , ммоль/л	106,5±8,04	108,2±7,48	106,9±7,13
cЛас, ммоль/л	1,32±0,71	1,28±0,43	1,26±0,71
cBase (Ecf), ммоль/л	-2,93±3,71	-2,78±3,38	-2,45±2,94
cHCO ₃ , ммоль/л	21,94±1,97	22,28±2,46	21,73±1,47

В післяопераційних аналізах електролітного та кислотно-лужного стану (табл.4.7) звертає на себе увагу незначне відхилення від референтних значень бікарбонату (сHCO₃) та зниження Base (Ecf), що свідчить про тенденцію до ацидозу. При анксиолізісі і помірній седатії функція зовнішнього дихання не страждає.

Під час стентування коронарних артерій постійно проводиться моніторинг гемодинаміки. Перед початком оперативного втручання та на етапі коіндукції не було відмічене достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 4.8 та 4.9).

Таблиця 4.7

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1, 2 та 3 груп після оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
K ⁺ , ммоль/л	3,84±0,45	3,77±0,42	3,81±0,53
Na ⁺ , ммоль/л	131,47 ±6,74	133,47±6,37	131,79±7,34
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,20±0,42	1,24±0,29	1,22±0,37
Cl ⁻ , ммоль/л	104,6±7,52	106,3±5,93	105,7±6,37
cЛас, ммоль/л	2,28±0,65	2,35±0,57	2,26±0,72
cBase (Есf), ммоль/л	-4,23±2,93	-2,96±3,62	-3,16±2,94
cHCO ₃ , ммоль/л	20,85±2,37	22,26±2,49	21,75±2,28

Таблиця 4.8

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 2 та 3 груп до оперативного
втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,43	125,94±20,38	127,37±19,73
АТд, мм рт.ст.	79,43±13,47	80,53±16,83	83,16±19,46
ЧСС, уд/хв	67,33±9,14	69,47±8,26	71,09±7,62

Таблиця 4.9

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 2 та 3 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	133,07±18,58	132,63±19,63
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	81,52±15,64	79,84±19,07
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	73,05±10,86	71,05±8,93

Під час оперативного втручання відмічалися тенденції до гіпердинамії у пацієнтів на рівні анксиолітичної седації (табл. 4.10). Достовірні відмінності в 2-й групі у порівнянні з контрольною були в показниках максимального АТс ($>4\%$, $p = 0,042$) та максимальних значень ЧСС ($>4,1\%$, $p = 0,038$). Теж саме спостерігалось при співставленні показників 2-ї та 3-ї груп.

Таблиця 4.10

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 3 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	151,82±12,53*	148,56±10,76
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	120,49±12,37	118,38±12,47
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	92,85±10,75	91,63±9,83
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	73,26±9,83	71,59±10,09
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	87,74±11,63*	85,37±9,84
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	65,68±5,78	64,57±6,63

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

Після оперативного втручання та в ранньому післяопераційному періоді достовірних відмінностей між показниками гемодинаміки не відмічалось. Привертає увагу тенденція до гірших показників контрольної групи, що пояснюється тривалою седативною дією діазепаму (табл. 4.11. та 4.12).

Таблиця 4.11

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 2 та 3 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	132,24±7,63	129,48±8,73
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	81,76±6,73	81,05±7,92
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	74,17±8,69	73,36±9,73

Таблиця 4.12

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 2 та 3 груп в ранньому післяопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	130,76±11,69	128,87±14,63
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	82,86±9,68	83,56±98,63
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	75,13±10,65	74,35±11,55

Одним із головних завдань анестезіологічного супроводу у рентгеноопераційній є максимальне обмеження стрес-відповіді, що вирішується адекватним анексіолізісом, седацією та аналгезією [163]. Контроль цукрів крові є найпростішим методом виявлення інтраопераційного стресу. Доведено його кореляцію з різноманітними стресовими ситуаціями [23].

Контроль рівнів глікемії здійснювали до, під час, та після оперативного втручання (табл. 4.13).

Таблиця 4.13.

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1, 2 та 3 груп після оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	5,86±1,54	6,28±1,67
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	6,38±1,84	5,46±1,71**
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	6,24±1,58	5,83±1,92

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

До початку операції глікемія не відрізнялася між досліджуваними

групами. Інтраопераційний профіль глікемії в 3-й групі був кращим, ніж у 1-й й 2-й групах, причому відмічалась достовірна різниця між 2-ю та 3-ю групами. Цей показник в 3-й групі був на 13 % нижче, ніж в групі анксіолізісу ($p=0,046$)

Об'єктивність та специфічність рівня глікемії як стрес-маркера не є найпоказовішою. Тому, для визначення рівня стресу використовували значно більш об'єктивну методику – визначення рівня кортизолу в крові [9]. Визначали рівні кортизолу до оперативного втручання та відразу після основного етапу – установки стенту пацієнту (табл. 4.14). До початку анестезії баланс кортизолу достовірно не відрізнявся в групах дослідження. Після проведення стентування рівень кортизолу в 2-й групі статистично не відрізняються від контрольної групи ($p=0,078$), хоча й перевищував його на 9,5 %. Відмічалася достовірна різниця при порівнянні з 3-ю групою, де значення кортизолу було меншим, ніж у групі анксіолізісу на 21 % ($p=0,005$). Ця відмінність у стрес-маркерах доводить, що помірна седация є позитивною.

Таблиця 4.14

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1, 2 та 3 груп після оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	9,93±2,89	10,02±2,96
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	9,76±3,86**	7,73±2,79

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

При ідентифікації явищ тривоги та депресії ми використовували шкалу HADS «Госпітальну шкалу тривоги та депресії» як одну з найчастіше вживаних під час моніторингу цих станів, ІХС зокрема [72, 144, 271]. Так показники тривожності в групі №2 були вищі за групу №3 на 21 % ($p=0,024$), а депресії на

18 % ($p=0,046$), що свідчить про кращі стрес обмежувальні властивості рівня «поверхневої анестезії».

Одним з важливих показників якості та безпеки проведеної анестезії є відсутність скарг під час знаходження пацієнта в операційній [163]. Під час стентування коронарних артерій головною скаргою є виникнення за грудинного болю [256]. В контрольній групі у 20 % хворих поскаржилися на за грудинний біль. Ця проблема виникла у 13,4 % пацієнтів 2-ї групи та у 6,67 % хворих 3-ї. Після інфузії нітратів цей біль поступово зникав в усіх пацієнтів.

Також, 16,7 % хворих в групі анксиолізісу скаржилися на біль в спині та незручне положення, а в групі помірної седації ці скарги пред'являли 6,7 % пацієнтів. Сонливість відмічали 36,7 % хворих контрольної групи, 10 % – в 3-й групі та не було жодного випадку в 2-й. Залишкову седацію в групі контролю відносимо до тривалої дії сибазону.

Застосування опіоїдів під час анестезії тісно пов'язують з високою вірогідністю нудоти та блювання [207, 241]. Це явище спостерігалось у 13,4 % хворих 1-ї групи, 6,7 % пацієнтів 2-ї та 10 % хворих 3-ї. За рекомендаціями [216, 283] вводили 4 мг ондасетрону, ефективність якого дорівнювала 100 %.

Висновки:

1. Найкращий рівень насичення крові киснем спостерігався на основному етапі оперативного втручання в групі поверхневої седації та був вищий ніж при помірної седації на 6,5 % ($p = 0,042$) й контрольній групі на 8,3 % ($p = 0,036$). Однак, всі показники були у межах референтних, що свідчить про адекватне забезпечення функції зовнішнього дихання в усіх досліджуваних групах.

2. Під час оперативного втручання при аналізі показників гемодинаміки відмічалися тенденції до гіпердинамії у пацієнтів групи анксиолітичної седації.

3. При аналізі стрес-відповіді найнижчі показники рівня глюкози крові та кортизолу спостерігалися в групі з помірною седацією.

4. Найчастіше в періопераційному періоді стентування коронарних артерії скаржилися на за грудинний та біль у спині, сонливість чи нудоту.

Найбільшу кількість скарг ми спостерігали в контрольній групі, найменшу – в групі з помірною седацією.

5. При порівнянні групи анксиолізісу, де спостерігалися вищі рівні стрес-маркерів (глюкоза, кортизол), більші показники тривожності та депресії за шкалою HADS, тенденція до гіпертензії та більша кількість скарг, ніж у пацієнтів 3-ї групи. Ми вважаємо, що забезпечення стану помірної седації має переваги при стентуванні коронарних артерій.

4.2. Визначення індивідуальної чутливості пацієнта до опіоїдів

Пацієнти інтервенційної радіології дуже часто скаржаться на страх, тривожність та відчуття болю під час процедури [175]. Опіоїди залишаються ключовими препаратами, які застосовують для контролю ноцицепції. Так, за нашим досвідом схеми знеболювання на основі фентанілу та пропофолу ефективні при судинних втручаннях в інтервенційної кардіології як високої тяжкості, так й при комбінованих втручаннях [316]. Але існує проблема ефективності, яку пов'язано з індивідуальними особливостями взаємодії фармакологічного препарату й хворого. Чинники цих варіацій, які залежать від пацієнта, наступні: вік, стать, стан органів та систем, харчові звички тощо. Також, важливий вплив має інтеракція фармакологічних агентів, яка може суттєво змінювати ефекти окремих компонентів поза їх міксту. Варіанти взаємодії препаратів наступні – синергізм, арифметична сумація ефектів та антагонізм. Це може призвести до неефективності анестезіологічного супроводу в інтервенційної радіології та тяжких побічних ефектів.

Різноманіття в «співпраці» організму і препарату можуть бути достатньо варіабельними. Зустрічаються хворі, які чутливими навіть до невеликих доз опіоїдів, від яких може відбутися як значима аналгезія, так суттєва депресія дихання. І навпаки, трапляються пацієнти, яким треба збільшити дозу опіоїдного анальгетика для досягнення адекватного рівня «доза-ефект», що також може супроводжуватися побічними ефектами [213, 235, 243, 281].

В сьогоденні українського «арсеналу» анестезіології фентаніл є основним опіоїдним анальгетиком. Основними перевагами його застосування є короткий період напіввиведення та відсутність тригерного ефекту визволення гістаміну. Окрім депресії дихання, препарат впливає на серотонінову активність й може визвати «серотоніновий синдром». Цей феномен виникає при надлишку цього медіатора в ЦНС. Маніфестація процесу настає при впливі комбінації різних препаратів на нейротрансмісію серетоніну через різноманітні механізми, які підвищують продукцію, покращують вивільнення, блокують метаболізм, інгібують зворотне синаптичне захоплення чи викликають прямий антагонізм в рецепторах [67, 104, 242]. Застосування фентанілу під час анестезії без виникнення суттєвих побічних ефектів відбувається в 90 % випадків. Але існує відмінність навіть у пацієнтів, що вживають опіоїди періодично. Дозування фентанілу в клінічній практиці варіабельне та не завжди адекватне стосовно особистим вимог пацієнта. Особливо на це впливає наявність тяжких захворювань печінки та хронічна серцева недостатність. Вказане вище висвітлює необхідність фармакогенетичного скринінгу хворого перед застосуванням фентанілу [119, 145, 182, 187]. Однак, тільки найкращі клініки світу мають можливість проводити дослідження такого рівня, особливо експрес-методом. Слід також зауважити, що індивідуальна чутливість до анальгетиків та анестетиків є комплексним наслідком багатьох факторів, а не тільки генетичного фонду людини. Актуальним залишається пошук простого й ефективного способу, який не потребує складного додаткового обладнання.

Для забезпечення необхідного рівня седатії при стентуванні коронарних артерій, коіндукція анестезії починалася з повільної довенної ін'єкції фентанілу в дозі 1,5 мкг/кг. Зазвичай від такої болюсу не очікується суттєвого негативного ефекту. Однак, фентаніл, окрім анальгезії, викликає ще й седатію за рахунок того, що він є парціальним агоністом капа-опіатних рецепторів, одним з ефектів які виникають при їх дії – це седатія [129, 179]. Так, в 2-й групі, де цільовим рівнем анальгоседатії був анкіолізіс або другий рівень за шкалою Ramsey, 40 % хворих не потребували додаткового введення гіпнотика пропофолу, оскільки досягали

відповідного результату після інтервенції фентанілу. У 2-х (6,7 %) пацієнтів цієї ж групи, розвивався навіть третій рівень за шкалою Ramsey (поверхнева седация). Відповідно потреба в додатковій ін'єкції гіпнотику ($0,41 \pm 0,12$ мг/кг пропофолу) виникала у 53,3 % хворих.

Аналогічна ситуація відмічалася в 3-й групі, де метою була помірна седация або третій рівень за шкалою Ramsey. Так, 43,3 % пацієнтів досягли анксиолізісу після болюсу фентанілу, а 1 хворий занурився до необхідного рівня седации без введення пропофолу. Відповідно це вплинуло на режим інфузії гіпнотику.

Для бажаної седации пацієнтів, які після болюсу фентанілу знаходилися в стані анксиолізісу, знадобилося $0,51 \pm 0,11$ мг/кг пропофолу, а хворим, які не відчували седативного впливу від введення опіюїда, – $0,78 \pm 0,22$ мг/кг пропофолу, що було на 35 % достовірно більше ($p=0,009$).

В групі, де цільовим рівнем був анксиолізіс, знаходилися особи, які його не відчували від болюсу фентанілу. Відповідно, була потреба в інфузії пропофолу в дозі $0,035 \pm 0,015$ мг/кг/хв, а пацієнтам, які досягли цільового рівня седации пропофол вводився в режимі $0,018 \pm 0,007$ мг/кг/хв, що в майже два рази менше. 2-є хворих, які досягли стану поверхневої седации, отримали $0,009 \pm 0,002$ мг/кг/хв пропофолу. Це різниця в 2 та 4 рази, відповідно, з пацієнтами, що досягли іншого рівня седации від введення фентанілу.

В 3-й групі для досягнення рівня поверхневої седации, пацієнтам, які при введенні фентанілу не відчували відповідного ефекту, інфузували пропофол ($0,056 \pm 0,015$ мг/кг/хв), а особам, що досягли рівня анксиолізісу введення пропофолу було в дозі $0,029 \pm 0,011$ мг/кг/хв, що було на 42 % менше. 1 пацієнт, який після болюсу фентанілу був в стані поверхневої седации, для підтримання запланованої глибини анестезії отримав пропофол в дозі $0,019$ мг/кг/хв.

Висвітлена закономірність в реакції на болюс фентанілу в дозі $1,5$ мкг/кг та необхідність подальшого контролю глибини седации гіпнотиком, дозволяє зробити висновок, що ця проба відображає індивідуальну реакцію пацієнта на опіюїд.

Результати цієї «фентанілової проби» при повільному довенному введенні 1,5 мкг/кг фентанілу протягом 1-ї хв. та реєстрація її ефекту протягом двох хвилин:

1. Проба негативна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт не відмічав седативного ефекту;
2. Проба слабопозитивна, тому що після болюсу фентанілу у хворого виникав стан анксиолізісу або другий рівень седації за шкалою Ramsey;
3. Проба позитивна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт занурився до рівня поверхневої седації або третього рівня за шкалою Ramsey.

Вірність обраної проби підтверджує і те, що на третьому етапі при дослідженні групи №7 «малоопіатної анестезії» при якій ми на індукцію як анагетичний компонент вводили 1,5 мкг/кг розчину фентанілу, що можна розцінювати як «фентанілову» пробу. А вже підтримання рівня анальгезії відбувалося за рахунок інфузії 1 мг/кг/год лідокаїну та 1 мкг/кг/год фентанілу. В цій групі седативний компонент був за рахунок інфузії пропофолу.

Так, для індукції знадобилося $0,66 \pm 0,19$ мг/кг, а для підтримання – $0,04 \pm 0,027$ мг/кг/хв розчину пропофолу. Але якщо брати до уваги «фентанілову» пробу, то 60 % не відчували ні яких ефектів від ін'єкції, що було розцінено як «негативна», 33,3 % досягли анксиолізісу, тобто мали «слабо позитивну» пробу та 6,6 % досягли поверхневої седації, що нами було розцінено як «позитивну» пробу.

Отже, доза для індукції була у пацієнтів з «негативною» пробою – 0,96 мг/кг, а при «слабо позитивній» – 0,59 мг/кг, що є на 39 % менше. Для підтримання анестезії при «негативній» пробі знадобилося 0,047 мг/кг/хв., при «слабо позитивній» – 0,033 мг/кг/хв., що менше на 21 %, а при «позитивній» – 0,014 мг/кг/хв., що на 66 % менше «негативної» та на 58 % – «слабо позитивної» проби.

Отже, якщо співставляти дозування в групах №3 та №7, де було застосовано «фентанілову пробу», то чітко прослідковується співставність дозувань та індивідуальність в сприйнятті фентанілу пацієнтами (рис. 4.1).

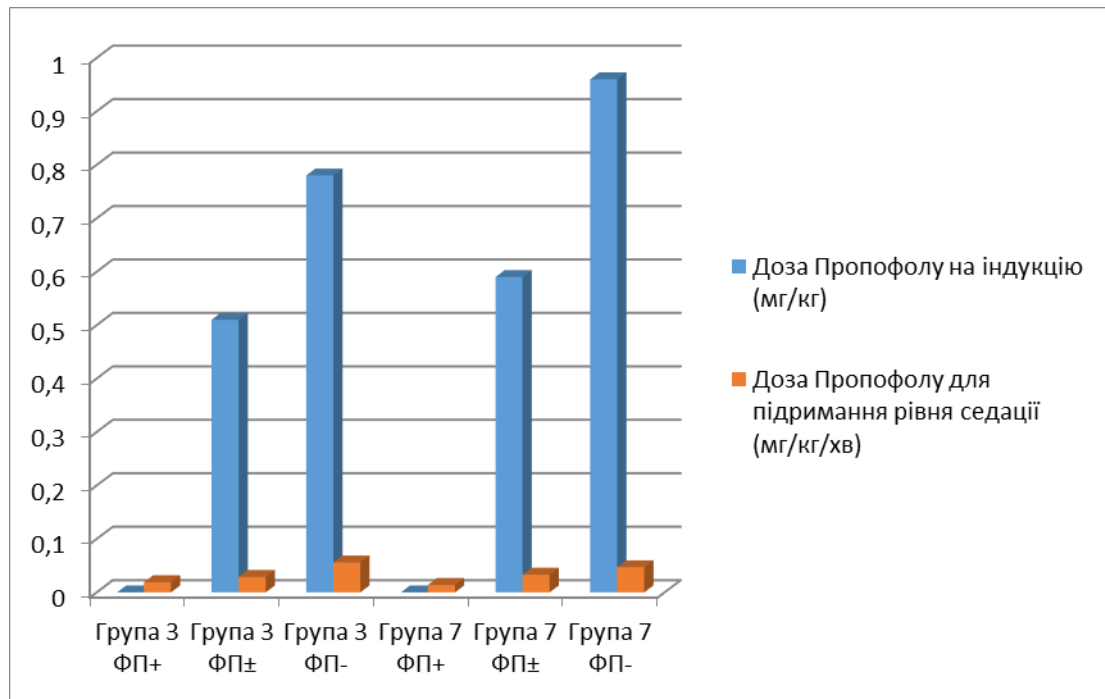


Рис. 4.1. Дози пропофолу в залежності від «фентанілової проби» в групах №3 та №7 при досягненні «поверхневої» аналгоседації.

Висновки:

1. Застосування «фентанілової проби» дозволяє встановити індивідуальну чутливість до фентанілу, що має вплив на подальший перебіг анестезіологічного забезпечення.

4.3. Персоналізована схема застосування фентанілу під час стентування коронарних артерій

Ідеальна анестезія повинна забезпечувати повний комфорт та безпеку протягом оперативного втручання та післяопераційного періоду. Однак, на даний час немає ідеального анестетику чи анальгетика, щоб задовольняв всім вимогам. Авжеж, однією з головних переваг препаратів, що застосовуються в анестезіології, для забезпечення «ідеальних» умов проведення анестезії є керованість та короткий час дії. В інтервенційній радіології «золотим стандартом» є застосування внутрішньовенної анестезії. Враховуючи те, що для проведення такого оперативного втручання як стентування коронарних артерій

не потрібна міорелаксація, то, зважаючи на «класичну» модель анестезії, на перший план виходять анестезія та анальгезія.

В попередньому розділі ми запропонували запровадили тест на певні аспекти індивідуальної чутливості к опіатам, а саме до розчину фентанілу. Отже, на третьому етапі проспективного дослідження ми, враховуючи «фентанілову» пробу, ми сформували групу пацієнтів №9 – група «персоналізованої анестезії».

Цільовим рівнем в цієї групі була «поверхнева» седация до рівня III за шкалою Ramsey, яку ми досягали введенням розчину пропофолу. А дозування анальгетику ми змінювали відповідно до результатів «фентанілової» проби. Так, при позитивній пробі, для підтримання анальгезії ми вводили 0,5 мкг/кг/год, при слабопозитивній пробі – 1,5 мкг/кг/год, а при негативній – 2,5 мкг/кг/год.

Для того, щоб проводити співставне та більш об'єктивне порівняння, окрім першої контрольної групи, ми порівнювали результати досліджень і з групою 3, в якій аналгоседация проводилась до рівня поверхневої тими ж препаратами, що і в дослідній групі, але без врахування індивідуальних особливостей відповіді на введення розчину фентанілу.

Для розуміння співставності в групах, що досліджуються, перед початком оперативного втручання ми порівняли антропометричні та клініко-лабораторні показники та не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження.

Показник	Група		
	1 (n=30)	3 (n=30)	9 (n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	61,6±9,4	59,2±10,1
Стать (ч/ж)	21/9	22/8	20/10
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	28,6±4,4	30,9±6,3
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	29 (96,6 %)	29 (96,6 %)

Показник	Група		
	1 (n=30)	3 (n=30)	9 (n=30)
Hb (гр/л)	136,1±16,6	137,5±17,2	131,3±15,5
Ht	41,1±2,7	41,5±4,1	40,7±3,8
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	235,7±41,2	217,9±40,3
ПТІ	96,9±12,3	96,6±11,7	93,1±11,2
ПЧ	11,0±2,8	11,4±3,2	11,8±3,5
МНВ	1,37±0,5	1,26±0,6	1,42±0,4
АЧТЧ	26,6±3,7	26,2±5,4	26,9±4,9
Фібриноген	4,9±1,9	4,3±1,3	4,2±1,2
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,3±1,2	5,9±1,0
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	98,4±17,3	95,9±17,1

Основним, «цільовим» показником для проведення анальгоседації в групах дослідження 3 та 4 була глибина анестезії на рівні помірної седації, що відповідає рівню III за шкалою Ramsey. Для об'єктивізації виміру рівня седації ми використовували BIS моніторинг. Так показники цього методу склали на етапі індукції в анестезію та досягнення клінічно рівня поверхневої седації в 3-й групі $87,9 \pm 3,46$, а в 9-й – $86,4 \pm 4,12$, що достовірно не відрізнялося одне від другого ($p=0,237$).

Щодо кількості розчину пропофолу, що було використано на етапі індукції для досягнення цільового рівня анестезії, то в 3-й групі це було $0,63 \pm 0,29$ мг/кг, а в 9-й – $0,62 \pm 0,19$ мг/кг, що не виявило достовірної різниці ($p=0,064$). Але коли ми порівняли кількість пропофолу, що було витрачено на індукцію, в залежності від «фентанілової» проби, то ми відмітили наступне. В обох групах 3,3 % пацієнтів не потребували додаткового введення седатика, оскільки від ін'єкції

розчину фентанілу вже досягли необхідного рівня свідомості. Серед пацієнтів, у яких проба була «слабопозитивна» кількість розчину пропофолу в 3-й групі була $0,51 \pm 0,11$ мг/кг, а в 9-й – $0,59 \pm 0,17$ мг/кг, що статистично не мало різниці ($p=0,079$), але у хворих які мали негативну пробу в 3-ї групі цей показник склав $0,78 \pm 0,22$ мг/кг, а в 9-й – $0,67 \pm 0,17$ мг/кг, що було достовірно нижче на 14 % ($p=0,032$).

При аналізі кількості пропофолу, що знадобилося для досягнення цільового рівня седації, то в 3-й групі ця кількість склала $0,043 \pm 0,021$ мг/кг/хв, а в 9-й – $0,036 \pm 0,014$ мг/кг/хв, що було не достовірно ($p=0,071$) на 11,7 % менше. Якщо порівнювати значення витрати седативного компонента в залежності від значення «фентанілової» проби, то в у пацієнтів з негативним її значенням в 3-й групі вона складала $0,056 \pm 0,016$ мг/кг/хв, в той час як в 9-й групі – $0,039 \pm 0,012$ мг/кг/хв, що було достовірно ($p=0,0007$) на 30 % менше. Хворі, у яких була слабопозитивна «фентанілова» проба в 3-й групі отримали $0,029 \pm 0,011$ мг/кг/хв пропофолу для цільової седації, $0,032 \pm 0,009$ мг/кг/хв. А у пацієнтів з позитивною пробєю витрата склала $0,019$ мг/кг/хв, а в 9-й групі $0,022$ мг/кг/хв.

Як ми можемо побачити, зміна дозування фентанілу мала вплив на дозування седативного компонента, але кореляційні зв'язки при інтерації внутрішньовенних анестетиків ми будемо обговорювати в шостому розділі.

Окрім контролю за глибиною анестезії та створення комфортних умов як для пацієнта так і для хірурга, однією з важливих параметрів анальгоседації є безпека хворого в періопераційному періоді. З цієї точки зору, при анестезії зі збереженим спонтанним диханням особливу увагу лікар анестезіолог приділяє контролю сатурації та підтримання адекватного газообміну на всіх етапах оперативного втручання.

Показники сатурації як при поступленні у операційну, так и протягом всіх етапів оперативного втручання не мали достовірних відмінностей між групами (табл. 4.16), але слід відмітити тенденцію до вищих показників сатурації в групі з індивідуалізованою схемою введення анальгетика.

Таблиця 4.16

**Показники сатурації у пацієнтів 1, 3 та 9 груп в періопераційному періоді
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
До оперативного втручання	97,5±1,96	97,4±1,93	97,9±2,07
Індукція	94,4±2,76	94,9±2,26	95,7±2,74
Під час оперативного втручання	92,9±3,78	93,6±2,74	94,4±3,62
Після оперативного втручання	95,7±2,46	95,9±2,83	96,3±3,48

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

Більш об'єктивним методом контролю функції дихання є вимірювання газів крові. Так, до оперативного втручання ми не відмітили достовірної різниці між групами дослідження (таб 4.17).

Таблиця 4.17

**Показники газів крові у пацієнтів 1, 3 та 9 груп в передопераційному періоді
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
pH	7,371±0,045	7,376±0,051	7,373±0,044
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	110,84±33,25	113,35±33,25
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	38,25±5,94	38,25±5,94

Що до інтраопераційних показників, то ми не відмітили достовірних відмінностей в газовому складі крові, але відмічно тенденцію вищого показника насичення киснем в 9-й групі, ніж в контрольній на 5,3 % ($p=0,057$) та достовірно нижчого показника насичення вуглекислим газом на 9 % ($p=0,039$).

Та ж тенденція зберігалась і при зрівнянні 3-ї та 9-ї групи, але без достовірних відмінностей (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Показники газів крові у пацієнтів 1, 3 та 9 груп в інтраопераційно (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
pH	7,354±0,056	7,361±0,073	7,365±0,081
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	105,7±31,64	109,42±34,36
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	37,68±7,11	36,25±6,52*

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

Після оперативного втручання ми не відмітили різниці в значенні газів крові серед груп дослідження (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Показники газів крові у пацієнтів 1, 3 та 9 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
pH	7,366±0,073	7,364±0,047	7,367±0,052
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	106,4±27,43	107,7±24,51
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	37,12±6,46	36,71±6,82

Також ми не відмітили достовірних відмінностей клінічних даних аналізів електролітного та кислотно-лужного стану до (табл. 4.20) так і після оперативного втручання (табл. 4.21).

Одним з най важливіших аспектів менеджменту хворих під час стентування коронарних артерій є контроль показників гемодинаміки та недопущення гіпотензії та гіпертензії під час стентування коронарних артерій.

Таблиця 4.20

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1, 3 та 9 груп до оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
К, ммоль/л	3,74±0,34	3,69±0,52	3,71±0,62
Na, ммоль/л	133,43 ±5,85	134,63±4,69	135,15±6,23
Ca, ммоль/л	1,22±0,37	1,24±0,37	1,25±0,42
Cl, ммоль/л	106,5±8,04	106,9±7,13	107,3±6,83
cЛас, ммоль/л	1,32±0,71	1,26±0,71	1,29±0,59
cBase (Есf), ммоль/л	-2,93±3,71	-2,45±2,94	-2,63±3,41
cHCO ₃ , ммоль/л	21,94±1,97	21,73±1,47	21,63±1,85

Таблиця 4.21

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1, 3 та 9 груп після оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
К, ммоль/л	3,84±0,45	3,81±0,53	3,79±0,63
Na, ммоль/л	131,47 ±6,74	131,79±7,34	132,15±5,29
Ca, ммоль/л	1,20±0,42	1,22±0,37	1,24±0,46
Cl, ммоль/л	104,6±7,52	105,7±6,37	106,5±6,62
cЛас, ммоль/л	2,28±0,65	2,26±0,72	2,31±0,73
cBase (Есf), ммоль/л	-4,23±2,93	-3,16±2,94	-3,34±3,72
cHCO ₃ , ммоль/л	20,85±2,37	21,75±2,28	21,15±2,73

Так, майже на всіх етапах періопераційного періоду між групами дослідження не було відмічено достовірної різниці (табл. 4.22-4.24), що нам дає аргументи за гемодинамічну стабільність пацієнтів під час оперативного втручання.

Таблиця 4.22

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 3 та 9 груп до оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,43	127,37±19,73	125,15±20,57
АТд, мм рт.ст.	79,43±13,47	83,16±19,46	82,47±17,53
ЧСС, уд/хв	67,33±9,14	71,09±7,62	68,63±7,91

Таблиця 4.23

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 3 та 9 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 4
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	132,63±19,63	134,22±16,59
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	79,84±19,07	80,35±14,53
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	71,05±8,93	68,74±9,53

Таблиця 4.24

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 3 та 9 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	148,56±10,76	145,71±11,83
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	118,38±12,47	115,52±14,37
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	91,63±9,83	87,84±11,37
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	71,59±10,09	68,38±9,53
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	85,37±9,84	82,41±8,73
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	64,57±6,63	63,25±7,38

В післяопераційному періоді як в операційній так і після переводу хворого в палату достовірних відмінностей між показниками гемодинаміки не відмічалось. Але звертає на себе увага, що до нижчих показників у пацієнтів

контрольної групи. Ми це пов'язуємо з залишковою дією розчину діазепаму (табл. 4.25. та 4.26).

Таблиця 4.25

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 3 та 9 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	129,48±8,73	131,15±10,64
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	81,05±7,92	82,68±9,72
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	73,36±9,73	73,96±11,74

Таблиця 4.26

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 3 та 9 груп в ранньому післяопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	128,87±14,63	130,47±15,82
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	83,56±8,63	84,38±9,94
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	74,35±11,55	76,42±10,68

Комфорт перебування в операційній для пацієнта грає одну з важливих ролей. Особливо, якщо брати за увагу серцево-судинну патологію з приводу якої від попадає для лікування у стаціонар. Тому обмеження стрес-відповіді за рахунок оптимальної комбінації анальгезії та анестезії є першочерговим завданням для анестезіолога.

Найпростішим для визначення стрес-маркером у інтраопераційних умовах є рівень глікемії, який корелює з показниками стрес-відповіді. Так до оперативного втручання не було відмічене достовірну різницю між дослідними групами, але інтраопераційно ми відмітили різницю з контрольною групою в 3-й групі на 13 % ($p=0,046$) та на 16 % з 9-ю групою ($p=0,037$) (табл. 4.27). Після оперативного втручання зберігалась та ж тенденція, але без достовірної різниці.

Таблиця 4.27

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1, 3 та 9 груп після оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	6,28±1,67	6,21±1,53
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	5,46±1,71*	5,24±2,07*
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	5,83±1,92	5,62±1,73

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

Одним з найбільш об'єктивних показників стрес відповіді є рівень кортизолу крові [9]. Ми вимірювали його до операції та відразу після постановки стенту у коронарну артерію. До початку оперативного втручання ми на відмітили достовірної різниці між групами. А після основного етапу оперативного втручання було відмічена достовірна різниця між групою 3 й 9 та групою контролю, де показники були вище на 13 % ($p=0,042$) та 14 % ($p=0,024$) відповідно. Хоча між 3-ю та 9-ю групою на відмічено різниці. Це підтверджує стрес-протективні властивості індивідуалізованої анестезії (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1, 3 та 9 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 3	Група 9
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	10,02±2,96	9,22±3,47
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	7,73±2,79*	7,55±4,35*

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** – значення $p > 0,05$ при порівнянні досліджуваних груп.

З метою контролю психоемоційного стану пацієнтів ми проводили оцінку за шкалою HADS до та після операційного втручання. Так до операції ми не відмітили достовірної різниці за цією шкалою між групами дослідження. Однак після стентування показники тривожності в групі «персоналізованої анестезії» були достовірно нижче за групу №3 на 28 % ($p=0,026$) та контрольну групу на 32 % ($p=0,02$), а рівень депресії нижче за групу №3 на 22 % ($p=0,048$) та групу №1 на 28 % ($p=0,033$).

Відсутність інтраопераційних скарг є ще одним показником комфорту під час знаходження в операційній. По-перше, ми звертали увагу на наявність за грудинного болю, як однієї з найпоширеніших скарг при стентуванні коронарних артерій. Так під час основних етапів операції на за грудинний біль скаржились 20 % пацієнтів контрольної групи, 6,7 % – 3-ї групи, а в 9-й групі такі скарги не пред'являли.

Одним з різновидів скарг під час операції був біль у спині чи попереку. Так 13,4 % пацієнтів контрольної групи мали такі скарги. В 3-й та 9-й групі такі скарги виникали значно рідше, а саме 6,7 % та 3,3 % відповідно.

Значно менший відсоток епізодів болю різного генезу свідчить про кращий антиноцицептивний захист груп з помірною седацією фентанілом з пропофолом, особливо в 9-й групі.

Ще однією з скарг була сонливість після оперативного втручання, але вона виникала в основному в групі застосування сибазону в контрольній груп і складала 36,7 %. В дослідних групах на це скаржились 10 % пацієнтів 3-ї групи та 3,3 % 9-ї, що можна пов'язати з оптимізованою схемою введення фентанілу та меншим витратам пропофолу інтраопераційно в групі з індивідуальною схемою.

Опіюїди під час анестезії часто пов'язані з вірогідністю нудоти та блювання. Так в контрольній групі це явище спостерігалось у 13,4 % , в 3-й групі у 10 % та в 9-й у 3,3 %. Після введення 4 мг розчину ондасетрону, що рекомендовано при цьому ці явища проходили без епізодів блювання та за короткий термін.

Висновки:

1. Використання «персоналізованої схеми» застосування фентанілу дозволило знизити споживання розчину пропофолу для підтримання седатії на рівні поверхневої анестезії на 11,7 % ($p=0,071$).

2. Під час оперативного втручання показники pO_2 були вищими за групу контролю на 5,3 % ($p=0,057$), а pCO_2 нижчими на 9 % ($p=0,039$), що свідчить про кращу протекцію функції зовнішнього дихання.

3. Під час основного етапу оперативного втручання рівень цукру крові в контрольній групі був вищий за групу №9 на 16 % ($p=0,037$), а кортизолу – на 14 % ($p=0,024$), що говорить о кращій стрес-захисній функції при застосуванні «персоналізованої анестезії».

4. Після стентування показники тривожності в групі «персоналізованої анестезії» були достовірно нижче за групу №3 на 28 % ($p=0,026$) та контрольну групу на 32 % ($p=0,02$), а рівень депресії нижче за групу №3 на 22 % ($p=0,048$) та групу №1 на 28 % ($p=0,033$).

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:11–9.

2. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Лоскутов ОА. Встановлення оптимальної глибини аналгоседатії під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;3(92):17–24.

3. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):125–8.

4. Верещагин В, Ахмад ММ, Кучер ВН, Чубко ВИ, Дзюба ДА. Первый опыт эндоваскулярного лечения посттравматических ложных аневризм вервей дуги аорты. Эндоваскулярна нейрорентгенхірургія. 2014;2(8):64–70.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АД'ЮВАНТІВ ЯК КОМПОНЕНТУ АНАЛЬГОСЕДАЦІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

5.1. Застосування збалансованої схеми застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій

Під час інвазивних маніпуляцій в рентген-операційній кімнаті протягом усієї історії її існування застосовувались методи седації та аналгезії. Маніпуляції можуть провокувати біль та страх, а з іншого боку під час аналгоседації у пацієнта можуть бути проблеми з самостійним підтриманням функції зовнішнього дихання або неможливістю виконання команд хірурга. Підтримання збалансованої анестезії завжди було першочерговим завданням анестезіолога, в арсеналі якого наявні різноманітні препарати. Так, при проведенні стандартних методик аналгезії в інтервенційній радіології хворий як інтраопераційно, так і в післяопераційному періоді може стикатися з вираженим больовим синдромом. Так в ході робіт на попередньому етапі під час дослідження поєднаної судинної патології з вираженим больовим синдромом при критичній ішемії нижніх кінцівок ми встановили, що «стандартні» схеми аналгоседації фентанілом 1,5 мкг/кг/год та діазепамом 10 мг не забезпечували достатньої седації та аналгезії [302, 303, 305].

В нашому дослідженні у якості групи контролю ми взяли анальгоседацію на основі діазепаму та фентанілу. Цю комбінацію препаратів ми встановили у ході ретроспективного дослідження див. розділ 3. Так, пацієнтам 1ї групи АС проводилась введенням 10 мг розчину Діазепаму та 100 мкг розчину Фентанілу на індукцію, та повторним введенням вищезазначених препаратів в тому ж дозуванні для підтримання анестезії протягом оперативного втручання. Як ми встановили в ході першого етапу проспективного дослідження під час аналізу необхідної глибини анестезії у розділі 4.1., необхідним цільовим рівнем седації за шкалою Ramsey був III рівень або «помірна седація». Так при застосуванні

схеми АС в групі контролю під час оперативного втручання рівень седації не був однаковим у усіх пацієнтів цієї групи. Так на основному етапі 23,3 % хворих були у стані «анксіолізісу», або II за Ramsey, 46,6 % – у цільовому стані III за Ramsey, а 30 % знаходилися у стані глибокої седації (Ramsey IV), що впливало на контакт з хірургом. А середній рівень за BIS під час основного етапу оперативного втручання складав $84,1 \pm 8,32$, що було на межі з глибокою седацією, яка має певний ряд недоліків, основним з яких є гіповентиляція, яка робить ряд складнощів при проведенні анестезії.

Для вирішення проблеми підтримання необхідного рівня седації при використанні діазепаму рекомендовано застосовувати сбалансовані схеми в яких цей препарат не є основним компонентом, а рівень АС підтримується розчином пропофолу [89, 254].

Враховуючи той факт, що під час рентгенхірургічних втручань рівень пацієнтів з тривожністю та страхом сягає 20 %, що може бути причиною гіпертензії чи зриву ритму серця і вплинути на результати лікування [111, 163], не застосовувати препарати з анксіолітичними властивостями як діазепам досить проблематично та дискутабельно.

Виходячи з цього, ми сформували дослідну групу зі збалансованим застосуванням діазепаму, а саме на етапі індукції ми повільно внутрішньовенно вводили 5 мг розчину діазепаму та розчину фентанілу у дозі 1,5 мкг/кг й 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Інтраопераційно, для підтримання рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин пропофолу.

Середнє дозування на індукцію анестезії розчину пропофолу склало $0,43 \pm 0,24$ мг/кг, а підтримуюча доза була $0,031 \pm 0,011$ мг/кг/хв. Середній рівень за BIS під час основного етапу оперативного втручання складав $89,7 \pm 4,41$. Слід відмітити, що після коіндукції до анестезії 5 пацієнтів, тобто 16,6 %, не потребували додаткового введення седатика для досягнення необхідного рівня АС, що ми пов'язуємо з індивідуальною чутливістю та особливостями метаболізму як діазепаму так і фентанілу.

На доопераційному етапі ми не відмітили достовірної різниці у антропометричних та клініко-лабораторних показниках в групах дослідження 5.1.

Таблиця 5.1

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження

Показник	Група	
	1 (n=30)	5 (n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	60,2±8,1
Стать (ч/ж)	21/9	22/8
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	29,3±3,1
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	28 (93,3 %)
Нв (гр/л)	136,1±16,6	137,5±17,4
Нt	41,1±2,7	40,3±2,9
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	226,1±47,5
ПТІ	96,9±12,3	90,6±22,1
ПЧ	11,0±2,8	12,4±5,1
МНВ	1,37±0,5	1,21±0,4
АЧГЧ	26,6±3,7	25,6±7,2
Фібриноген	4,9±1,9	4,1±1,5
Сеча (ммоль/л)	6,5±1,3	6,3±1,6
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	93,4±14,7

Одним з ключових показників під час стентування коронарних артерій є рівень гемодинаміки хворих.

Так, до оперативного втручання ми не відмітили достовірної різниці між групами дослідження, що відображено на табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 5 груп до оперативного втручання
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 5	p
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,43	126,35±20,74	0,752
АТд, мм рт.ст.	79,43±13,47	81,63±16,37	0,485
ЧСС, уд/хв	67,33±9,14	69,15±8,54	0,637

Під час індукції ми теж не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 5.3), але в 5й групі була тенденція до нижчих показників в групі контролю. Під час основних етапів оперативного втручання, динаміка показчиків гемодинаміки зберігалась, та навіть було відмічено достовірно нижчі мінімального систолічного на 7 % та діастолічного артеріального тиску на 10 % в групі контролю (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 5 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	134,47±15,72	0,236
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	84,73±17,68	0,184
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	76,47±10,86	0,467

Таблиця 5.4

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 5 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	149,74±17,75	0,286
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	124,38±15,73	0,042
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	91,54±13,69	0,375
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	77,53±15,83	0,036
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	85,63±10,75	0,264
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	65,79±9,73	0,472

Як після оперативного втручання (табл. 5.5), так і в ранньому післяопераційному періоді (табл. 5.6) ми ще спостерігали цю тенденцію, але без достовірних відмінностей.

Таблиця 5.6

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 5 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	129,74±10,35	0,365
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	81,37±9,63	0,297
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	74,11±7,62	0,693

Ще, одним з найважливіших показників під час анестезії зі збереженим зовнішнім диханням, є обмін кисню в організмі. В цьому плані, слід мати на увазі, що як наркотичні анальгетики, зокрема фентаніл [179, 184] так і пропофол [20, 186, 212] мають дозозалежний респіраторний депресивний ефект.

Під час знаходження пацієнта у операційній на кожному етапі оперативного втручання ми проводимо вимір сатурації. Але на жодному з періодів ми не відмітили достовірних відмінностей за цим показником, незважаючи на те, що в контрольній групі під час оперативного втручання у двох пацієнтів було відмічене два епізоди зниження сатурації, що вимагало від лікаря-анестезіолога розпочати оксигенотерапію, після початку якої рівень сатурації вертався до показників норми (табл. 5.7).

Таблиця 5.6

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 5 груп в ранньому післяопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	129,24±12,68	0,246
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	81,94±8,67	0,856
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	74,43±10,67	0,792

Таблиця 5.7

**Показники сатурації у пацієнтів 1 та 5 груп в періопераційному періоді
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 5	p
До оперативного втручання	97,5±1,96	98,2±3,37	0,794
Індукція	94,4±2,76	95,1±2,69	0,684
Під час оперативного втручання	92,9±3,78	93,8±3,22	0,086
Після оперативного втручання	95,7±2,46	96,2±2,43	0,327

Більш об'єктивним методом оцінки зовнішнього дихання є оцінка динаміки газових показників в крові, а саме рН, концентрація кисню та вуглекислого газу. На етапі до початку оперативного втручання (табл. 5.8) не було відмічено достовірної різниці між групами дослідження.

Таблиця 5.8

**Показники газів крові у пацієнтів 1 та 5 груп в передопераційному періоді
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 5	p
pH	7,371±0,045	7,387±0,042	0,738
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	110,37±34,38	0,646
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	39,15±5,48	0,682

Але під час основного етапу, при заборі газів крові, ми відмітили достовірну різницю в рівні кисню, що був вище в п'ятій групі на 6 % та вуглекислого газу був вищий на 11 %, що свідчить про кращі показники газообміну в групі збалансованої анестезії (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 5 груп під час оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
pH	7,354±0,056	7,368±0,063	0,479
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	109,83±23,76	0,044
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	35,74±5,75	0,018

Після оперативного втручання ця тенденція зберігалась, але вже не була достовірною (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 5 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
pH	7,366±0,073	7,352±0,057	0,764
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	108,35±21,47	0,078
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	36,73±4,86	0,285

Щодо даних електролітного та кислотно-лужного стану, то ані на етапі до оперативного втручання, ані на етапі після оперативного періоду ми не відмітили суттєвих відмінностей між групами дослідження (табл. 5.11., 5.12). Однак, звернуло на себе увагу зниження показника та вихід за норму на етапі після оперативного втручання, показника сBase (Ecf), що свідчить про явища незначного ацидозу в групі контролю. Цей показник був нижче в першій групі на 30 %.

Для оцінки ефективності анестезії надважливою є наявність пері операційного стресу. Для його оцінки ми застосовували оцінку цукру крові та кортизолу крові. Рівень глікемії ми вимірювали до, під час, та після стентування коронарних артерій.

Таблиця 5.11

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1 та 5 груп до оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 5	p
K, ммоль/л	3,74±0,34	3,75±0,47	0,754
Na, ммоль/л	133,43 ±5,85	131,58±3,86	0,685
Ca, ммоль/л	1,22±0,37	1,25±0,49	0,548
Cl, ммоль/л	106,5±8,04	107,4±5,75	0,326
cЛас, ммоль/л	1,32±0,71	1,28±0,62	0,442
cBase (Ecf), ммоль/л	-2,93±3,71	-2,65±2,74	0,182
cHCO ₃ , ммоль/л	21,94±1,97	22,36±2,23	0,267

Таблиця 5.12

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1 та 5 груп після оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 5	p
K, ммоль/л	3,84±0,45	3,78±0,59	0,788
Na, ммоль/л	131,47 ±6,74	129,85±5,74	0,586
Ca, ммоль/л	1,20±0,42	1,23±0,51	0,635
Cl, ммоль/л	104,6±7,52	105,3±6,35	0,746
cЛас, ммоль/л	2,28±0,65	2,25±0,74	0,549
cBase (Ecf), ммоль/л	-4,23±2,93	-2,93±2,42	0,007
cHCO ₃ , ммоль/л	20,85±2,37	22,6±1,95	0,083

До початку оперативного втручання не було відмічено достовірних відмінностей проміж групами дослідження, але значення цукру крові були на верхніх межах референтних значень, що може бути додатковим показником того, що пацієнти перед стентуванням знаходяться у стані стресу. Щодо самого етапу стентування, то значення глікемії у групі сибазону були достовірно

нижчими за групу контролю у 5-й групі на 10 %. Ці тенденції зберігались й після стентування (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1 та 5 груп після оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	6,23±1,84	0,538
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	5,64±1,9	0,046
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	5,82±1,4	0,183

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Але рівень кортизолу крові є значно більш репрезентативним по відношенню до рівня стресу. Так, ми вимірювали його до операції та відразу після постановки стенту у коронарну артерію. До початку оперативного втручання не було відмічено достовірної різниці між групами. Після встановлення стенту було відмічено достовірну різницю між групою контролю та групами де застосовувався діазепам. Так рівень кортизол був нижчий в 5-й групі на 20 % ($p=0,003$). Це підтверджує стрес-протективні властивості мультимодального підходу з застосуванням діазепаму (табл. 5.14).

Таблиця 5.14.

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1 та 5 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 5	p
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	10,36±4,23	0,351
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	7,12±3,86	0,025

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

При оцінці психоемоційного стану пацієнтів за шкалою HADS, то показники тривожності в групі «збалансованого» введення діазепаму були достовірно нижче за контрольну групу на 38 % ($p=0,001$), а рівень депресії нижче 9 % ($p=0,079$). Цей факт підтверджує анексіолітичний ефект діазепаму.

Під час будь якої анестезії, а особливо, якщо йде розмова про АС, одним з важливих показчиків якості та безпеки седації, що проведено, є відсутність скарг під час знаходження пацієнта в операційній. Виникнення за грудиного болю виходить на перший план серед скарг, що виникають під час стентування коронарних артерій. Так, скарги на біль за грудиною під час оперативного втручання виникли у 20 % пацієнтів групи контролю та у 10 % дослідної групи, що свідчить про кращій антиангінальний потенціал в 2-й групі. Після інфузії нітратів цей біль поступово вщухав в обох групах.

Ще 13,4 % хворих в групі контролю скаржилися на незручне та болісне положення тіла на операційному столі, ця ж скарга виникала лише у 3,4 % в групі збалансованої анестезії, що теж надає переваги цьому методу АС.

На перший план у 36,7 % пацієнтів контрольної групи виходила сонливість після оперативного втручання. На початку розділу ми аргументували створення 5-ої групи саме більшим та некерованим рівнем седації. Так, епізоди післяопераційної сонливості ми відносимо на надлишкові ефекти седації розчином діазепаму.

Кількість цього препарату, що було введено, в 4 рази відрізняється від групи контролю, що й вплинуло на інциденти післяопераційної седації. Так, на надлишкову сонливість скаржилися 13,3 % хворих 5-ї групи, що більш ніж в 3 рази менше ніж в контрольній групі. При цьому слід відмітити, що через 24 години в контрольній групі у 16,7 % пацієнтів контрольної групи ця скарга зберігалась, а в дослідній групі на сонливість скаржився лише один пацієнт (3,3 %).

Ще 13,4 % хворих в групі контролю скаржилися на незручне та болісне положення тіла на операційному столі, ця ж скарга виникала лише у 3,4 % в групі збалансованої анестезії, що теж надає переваги цьому методу АС.

На перший план у 36,7 % пацієнтів контрольної групи виходила сонливість після оперативного втручання. На початку розділу ми аргументували створення 2-ої групи саме більшим та некерованим рівнем седації. Так, епізоди післяопераційної сонливості ми відносимо на надлишкові ефекти седації розчином діазепаму. Кількість цього препарату, що було введено, в 4 рази відрізняється від групи контролю, що й вплинуло на інциденти післяопераційної седації. Так, на надлишкову сонливість скаржилися 13,3 % хворих 2-ї групи, що більш ніж в 3 рази менше ніж в контрольній групі. Причому слід відмітити, що через 24 години в контрольній групі у 16,7 % пацієнтів контрольної групи ця скарга зберігалась, а в дослідній групі на сонливість скаржився лише один пацієнт (3,3 %).

Під час інфаркту міокарда однією з основних особливостей є наявність відчуття депресії та стурбованості, а одним з методів його оцінки є шкала Цунга [11]. Однією з причин застосування під час анестезії розчину діазепаму є також зменшення цього відчуття. Так, до оперативного втручання показники за цією шкалою склали $66,3 \pm 11,9$ балів в контрольній групі та $68,7 \pm 9,4$ бали – в дослідній, що відповідає рівню помірної депресії. А після оперативного втручання в 1 групі було відмічено $53,7 \pm 11,6$ бали за шкалою Цунга, а в 2й групі – $51,9 \pm 10,7$ бали, що відповідає помірної депресії. На обох відмітках не було відмічено достовірної різниці між групами, що свідчить про адекватний анксиолітичний ефект схеми застосування діазепаму по схемі, що запропоновано.

Використання опіатів інтраопераційно часто пов'язують з високою вірогідністю нудоти та блювання. Явища нудоти спостерігали у 13,4 % 1ї групи та 10 % – 5ї. Після введення 4 мг розчину нудота зникала. Слід зазначити, що не було жодного епізоду блювання в періопераційному періоді.

Висновки

1. Під час основного етапу, при заборі газів крові ми відмітили достовірну різницю в рівні кисню, що був вище в дослідній групі на 6 %

($p=0,044$), та вуглекислого газу, що був вищий на 11 % ($p=0,018$). Це свідчить про кращі показники газообміну в групі збалансованої анестезії, що має велике значення під час АС.

2. Під час АС, що базується на збалансованому застосуванні комбінації розчину фентанілу та пропофолу, має місце кращий аналгетичний профіль, оскільки на біль за грудиною під час оперативного втручання скаржилися 20 % пацієнтів групи контролю та 10 % дослідної групи, а на незручне та болісне положення тіла на операційному столі мали скарги 13,4 % хворих в групі контролю та лише 3,4 % в групі збалансованої анестезії.

3. Враховуючи, що основною скаргою в ранньому післяопераційному періоді в групі контролю була сонливість (36,7 % пацієнтів), що свідчить про надлишкову седацію. В групі дослідження ці скарги відмітили 13,3 %, що було менше майже в 3 рази, причому при оцінці рівня депресії ми не відмітили достовірної різниці між групами дослідження, можна зробити висновок, що використання збалансованої схеми застосування розчину діазепаму має переваги перед контрольною групою.

4. При оцінці психоемоційного стану пацієнтів за шкалою HADS, то показники тривожності в групі «збалансованого» введення діазепаму були достовірно нижче за контрольну групу на 38 % ($p=0,001$), що підтверджує анексіолітичний ефект діазепаму.

5.2. Клінічна характеристика застосування субнаркоотичних доз кетаміну при аналгоседації розчином фентанілу та пропофолу

Кетамін є відомим внутрішньовенним анестетиком, що знайшов широке застосування в анестезіології та медицині болю. Він має декілька переваг, таких як, відсутність кардіодепресивного ефекту, збереження лярингіальних рефлексів та підтримання спонтанної вентиляції, що особливо важливо при оперативних втручаннях зі збереженим спонтанним диханням. Зазвичай цей препарат використовується у якості основного анестетика та викликає «диссоціативну»

анестезію, яку пов'язують з великою частотою галюцинацій, ажитації у післяопераційному періоді. Однак, останнім часом збільшуються покази застосування субнаркоотичних доз (0,2-0,75 мг/кг), які викликають достатню аналгезію та опіатзберігаючи ефекти без особливих психотичних ефектів зі суттєвою седацією [183, 216, 274].

В інтервенційній радіології цей препарат теж знайшов широке використання. Є ряд робіт в яких описано досвід використання розчину кетаміну в комбінаціях з пропофолом чи дексмедетомидіном для аналгоседації під час роботи в радіологічній операційній та проведення втручань кардіологічного профілю. Під час цих маніпуляцій основною задачею лікаря анестезіолога є забезпечення глибокої седації, що є особливістю педіатричною практики. Так, використання вищезазначених комбінацій було достатньо безпечним без значних кардіодепресивних та респіраторних ефектів [135, 219].

В нашій роботі з метою дослідження ефективності анальгоседації за допомогою р-ну кетаміну використали стратегію використання його субнаркоотичних дозувань. Так було сформовано групу №4. Для аналгоседації під час проведення оперативного втручання ми використовували р-н кетаміну у дозуванні 0,25 мг/кг у поєднанні з р-ном Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували р-н Пропофолу у цільовій дозі. Середнє дозування на індукцію анестезії р-ну пропофолу склало $0,46 \pm 0,28$ мг/кг, а підтримуюча доза була $0,023 \pm 0,017$ мг/кг/хв. Середній рівень за BIS під час основного етапу оперативного втручання складав $85,2 \pm 3,72$.

Порівняння ми проводили з контрольною групою №1. За клінічними, антропометричними, доопераційними клініко-лабораторними показниками ми не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 5.15).

З одних з найпоширеніших ефектів використання р-ну кетаміну є його гемодинамічні ефекти. Так при використанні не диссоціативних дозувань цього препарату періодично виникають тахікардія та гіпертензія [85].

Таблиця 5.15

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження

Показник	Група	
	1 (n=30)	4 (n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	63,7±10,8
Стать (ч/ж)	21/9	24/6
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	28,8±5,3
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	24 (83,3 %)
Нв (гр/л)	136,1±16,6	129,1±19,2
Нt	41,1±2,7	40,9±3,4
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	237,1±39,3
ПТІ	96,9±12,3	93,6±12,5
ПЧ	11,0±2,8	10,9±3,5
МНВ	1,37±0,5	1,25±0,9
АЧГЧ	26,6±3,7	26,3±4,1
Фібриноген	4,9±1,9	4,4±1,7
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,1±1,8
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	96,3±17,2

Тому ми дослідили параметри гемодинаміки протягом усього періопераційного періоду.

Показники гемодинаміки перед оперативним втручанням не виявили достовірної різниці між даними, що представлено у таблиці 5.16.

Таблиця 5.16.

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 4 груп до оперативного втручання
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	p
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,43	130,53±18,63	0,462
АТд, мм рт.ст.	79,43±13,47	82,07±15,65	0,628
ЧСС, уд/хв	67,33±9,14	68,23±7,35	0,835

Однак, вже на етапі індукції показники гемодинаміки в групі с застосуванням р-ну кетаміну мали тенденцію к гіпердинамії (табл. 5.17). Так середні показники систолічного артеріального тиску були вище в групі дослідження на 6,9 %, діастолічного – на 13,9 %, а частоти серцевих скорочень – на 9,8 %.

Таблиця 5.17

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 4 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	p
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	138,97±17,26	0,078
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	89,97±13,98	0,126
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	79,21±11,37	0,061

Інтраопераційно зберігалась та ж тенденція (табл. 5.18). Так максимальній артеріальний тиск був більше в четвертій групі на 4,8 %, мінімальний – на 6 %, максимальний діастолічний тиск – на 8,9 %, мінімальний – на 7,1 %, максимальна частота серцевих скорочень – на 5,9 %, а мінімальна – на 4,6 %.

Таблиця 5.18

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 6 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	p
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	152,73±11,18	p<0,05
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	122,73±14,47	p>0,05
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	96,97±11,21	p<0,05
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	75,25±12,29	p>0,05
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	89,62±11,73	p<0,05
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	67,37±6,89	p>0,05

Після проведення стентування ця тенденція майже зникає і вже не відмічається суттєвої гіпердинамії в групі застосування розчину кетаміну (табл. 5.19). В ранньому післяопераційному періоді зберігаються ті ж тенденції к гіпердинамії, але вони не є достовірними (табл. 5.20).

Таблиця 5.19

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 4 груп після закінчення
оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	p
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	131,12±8,91	0,285
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	82,85±8,19	0,468
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	74,73±10,13	0,493

Таблиця 5.20

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 4 груп в ранньому
післяопераційному періоді (M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	p
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	130,54±15,29	0,641
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	83,92±9,81	0,577
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	74,95±11,08	0,864

Отже, враховуючи достовірні данні, що до підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у періоді індукції та максимальних параметрів гемодинаміки під час оперативного втручання, це підтверджує дані про вплив р-ну кетаміну на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень.

Під час анестезії в інтервенційній радіології, особливо коли ідеться про анальгоседацію, особливо важливим моментом є збереження функції зовнішнього дихання. Також необхідно враховувати той факт, що наркотичні анальгетики, зокрема фентаніл та сам р-н пропофолу, як базису при седації мають дозозалежний депресивний ефект на функцію зовнішнього дихання.

Ще слід враховувати, що на відміну від загальної анестезії, при анальгоседації можливе швидке зниження функціональної залишкової ємності легень, що з часом може призвести до колабування. Однак, розчин кетаміну має майже унікальну властивість, що до підтримання цього об'єму. Під час дії цього препарату пацієнт дихає спонтанно, майже як і в свідомості [274] Також, цей

препарат має властивості попередження бронхоспазму та релаксує дихальні шляхи та його застосування є показом при астматичному статусі [183], що має велике значення при анальгоседації на спонтанному диханні.

Стандартним методом інтраопераційного моніторингу функції зовнішнього дихання є моніторинг сатурації. Слід відмітити, що на кожному етапі спостереження не відмічалось достовірних відмінностей в групах дослідження, але відмічалась тенденція до нижчих значень під час основних етапів анестезії в контрольній групі (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

**Показники сатурації у пацієнтів 1 та 4 груп в періопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 4	p
До оперативного втручання	97,5±1,96	97,3±1,82	0,873
Індукція	94,4±2,76	95,6±2,43	0,695
Під час оперативного втручання	92,9±3,78	94,1±2,93	0,061
Після оперативного втручання	95,7±2,46	96,7±2,18	0,588

Але, об'єктивним методом оцінки функції зовнішнього дихання інвазійний моніторинг газів крові. А саме, різницю в динаміці основних показників, таких як, рН, концентрацію кисню та вуглекислого газу. Так перед оперативним втручанням ми не відмічали достовірної різниці між групами дослідження (табл. 5.22)

Таблиця 5.22

**Показники газів крові у пацієнтів 1 та 4 груп в передопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 4	p
pH	7,371±0,045	7,381±0,035	0,584
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	111,92±30,76	0,685
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	37,97±4,77	0,622

Але, під час оперативного втручання ми спостерігали іншу картину (табл. 5.23). Рівень кисню в газах крові групи с застосуванням р-ну кетаміну був достовірно вищий групи контролю на 9,1 %, а рівень вуглекислого газу був вищий в контрольній групі на 13,3 %. Після оперативного втручання ця тенденція зберігалась (табл. 5.24). В контрольній групі показники парціального тиску кисню були меншими за четверту групу на 9,5 %, а вуглекислого газу більшими на 9,4 %.

Таблиця 5.23

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 4 груп під час оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	p
pH	7,354±0,056	7,372±0,048	0,368
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	113,47±24,13	0,003
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	34,69±6,41	0,026

Таблиця 5.24

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 4 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	p
pH	7,366±0,073	7,345±0,038	0,275
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	111,82±22,67	0,015
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	35,57±4,25	0,037

Що до даних електролітного та кислотно-лужного стану, то а ні на етапі до оперативного втручання, а ні на етапі після оперативного періоду ми не відмітили суттєвих відмінностей між групами дослідження (табл. 5.25., 5.26). Однак, серед усіх показників звертає на себе увагу достовірні відмінності а, саме, зниження значення та вихід за референтні значення після оперативного втручання, показника cBase (Ecf) – надлишок основ в контрольній групі, що

може свідчити про тенденцію до ацидозу. Ці значення достовірно нижче ніж в групі дослідження на 35 %. Зі зниженням бікарбонату сHCO_3 , зі значенням на 9,6 % нижче ніж в групі №4. Ці явища ще раз свідчать о протективній ролі р-ну кетаміну для функції зовнішнього дихання при збереженому спонтанному диханні.

Таблиця 5.25

Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів 1 та 4 груп до оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	p
K, ммоль/л	3,74±0,34	3,71±0,23	0,754
Na, ммоль/л	133,43 ±5,85	134,23±4,27	0,685
Ca, ммоль/л	1,22±0,37	1,24±0,23	0,784
Cl, ммоль/л	106,5±8,04	108,9±6,42	0,488
сLac, ммоль/л	1,32±0,71	1,23±0,52	0,264
сBase (Ecf), ммоль/л	-2,93±3,71	-2,34±2,58	0,095
сHCO ₃ , ммоль/л	21,94±1,97	22,53±2,13	0,373

Таблиця 5.26

Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів 1 та 4 груп після оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	p
K, ммоль/л	3,84±0,45	3,75±0,34	0,584
Na, ммоль/л	131,47 ±6,74	129,24±5,32	0,439
Ca, ммоль/л	1,20±0,42	1,25±0,36	0,742
Cl, ммоль/л	104,6±7,52	105,1±6,74	0,769
сLac, ммоль/л	2,28±0,65	2,23±0,87	0,645
сBase (Ecf), ммоль/л	-4,23±2,93	-2,85±2,58	0,003
сHCO ₃ , ммоль/л	20,85±2,37	23,05±1,79	0,043

Рівень цукру крові є класичним стрес маркером. Він корелює з різноманітними стресовими ситуаціями та стрес-відкликом на їх інциденти. Ми вимірювали рівень глікемії до, під час, та після оперативного втручання (табл. 5.27). Так, до оперативного втручання ми не відмітили відмінностей в показниках між групами дослідження. Однак, під час оперативного втручання значення глікемії у групі кетаміну були достовірно нижчими за групу контролю на 14,9 %. Ці данні доводять, що анестезія на основі кетаміну має кращі властивості захисту від періопераційного стресу.

Таблиця 5.27

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1 та 4 груп після оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	p
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	6,17±1,71	0,794
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	5,33±1,9	0,031
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	5,73±1,24	0,093

Отже, кетамін – один з найбільш широко використовуваних унікальних диссоціативних анестетиків і важливий компонент збалансованої анестезії. Він найбільш відомий як антагоніст рецепторів NMDA, що підкреслює його потужне знеболюючу дію. Однак кетамін взаємодіє з безліччю інших клітинних мембранних структур, зокрема з рецепторами та іонними каналами, такими як нікотинові рецептори ацетилхоліну, AMPA, mGlu рецептори, залежні від напруги Na² та L2-канали типу Ca² + серед багатьох інших. Відповідно, кетамін викликає різноманітні побічні ефекти, хоча деякі з цих інших фармакологічних ефектів (тобто додаткові до блокади рецепторів NMDA) можуть насправді позитивно сприяти його анестезуючі та знеболюючі дії. Крім краще вивчених

психіатричних та неврологічних побічних ефектів, також спостерігаються часті серцево-судинні ускладнення, такі як зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, серцебиття, біль у грудях, порушення сечовиділення, нудота, блювання та інші симптоми, такі як помутніння зору [183].

Під час стентувань коронарних артерій пацієнти із-за різноманітних обставин враховуючи необхідність контакту з хірургом, пред'являють скарги на різні симптоми свого стану, що можуть бути викликаними як основним захворюванням так і впливом оперативного втручання й анестезії. Так одними з основних скарг в періопераційному періоді лікування інфаркту міокарду та стентування коронарних артерій є за груди́нний біль [256].

Під час стентування, а саме на етапі постановки стенту 6 (20 %) пацієнтів контрольної групи мали скарги на біль за грудиною, причому у двох з них цей біль викликав суттєвий дискомфорт, тривав більше за 3-5 хвилин, але після початку інфузії нітратів гострий біль за грудиною зник. Хоча один з пацієнтів відмічав залишковий дискомфорт у грудях і на кінець оперативного втручання на фоні інфузії нітратів. А у хворих 4-ї групи інтраопераційно біль за грудиною спостерігало п'ять пацієнтів, однак у трьох з них цей біль продовжувався більше 3х хвилин та потребував інфузії нітратів. Як і в групі контролю один з пацієнтів мав залишкові явища дискомфорту у грудях на кінець стентування коронарних артерій.

В післяопераційному періоді основною скаргою в контрольній групі була сонливість яка спостерігалась у 36,6 % пацієнтів. Слід зазначити, що залишкову сонливість відмічали і 16,6 % пацієнтів на відмітці 3 години після оперативного втручання. Що до групи в якій застосовувався р-н кетаміну та пропофолу після операції подібні скарги мали лише 1 хворий (3,3 %) та жоден через 3 години після оперативного втручання. Цей феномен ми пов'язуємо з довгим періодом напіввиведення р-ну діазепаму.

В групі с застосуванням р-ну кетаміну на перший план на етапі індукції вийшли такі скарги як головокру́жіння та нудота. Так помірно головокру́жіння

відмічали 14 (46,6 %) пацієнтів (n=30). Це відчуття не викликало суттєвого дискомфорту, але 10 (33,3 %) з них разом з цим відчули помірну нудоту. Так, використання опіатів під час анестезії пов'язано з високою вірогідністю нудоти та блювання, а при застосуванні р-ну кетаміну є навіть термін «кетамін-асоційоване блювання» [216]. А саме нудота, є основним, з випадків побічних ефектів під час медикаментозної седації. Вона виявляється в 21 % випадків, такі дані були отримані при аналізі 753 ендоскопічних втручань у Південній Кореї [154].

В контрольній групі головокружіння відчули 7 пацієнтів, причому нудотою це явище супроводжувалося у 4 пацієнтів. Тому в 6 групі це ми пов'язали з застосуванням кетаміну.

Для лікування нудоти та блювання обґрунтованим методом є застосування ондасетрону. Так, після виникнення епізодів нудоти ми розпочинали кисневу терапію та внутрішньовенно вводили пацієнтам 4 мг р-ну ондасетрону. У 8 хворих 4-ї групи нудота зникла через $4,5 \pm 1,6$ хв., а у 3 х пацієнтів контрольної групи – через $5,3 \pm 1,53$ хв. 2 хворим 4-ї групи та 1 – 1-ї через 5 хвилин введено повторне дозування ондасетрону. Явища нудоти після цього зменшились в 4-й групі через $9,5 \pm 1,21$ хв, а у одного пацієнта контрольної групи, який потребував повторного введення – через 8 хвилин. Слід зауважити, що цей факт вплинув і на тривалість підготовчого періоду до оперативного втручання.

В післяопераційному періоді явища нудоти протягом перших 3х годин спостерігалися у 23,3 % пацієнтів та, в більш пізній період, першої після операційної доби ще у 15 (3 хворих) 4-ї групи. Після введення 4 мг ондасетрону ці явища зникали та не потребували повторного введення. В контрольній групі на відмітці до трьох годин – у 10 % пацієнтів, а протягом перших 24-х годин у 6,6 %. Терапія ондасетроном теж виявилася ефективною.

Слід зауважити, що серед усіх випадків нудоти не було жодного епізоду блювання. А основною скаргою було головокружіння, що можна віднести до психомиметичних ефектів кетаміну.

Висновки

1. Основними перевагами застосування субнаркоотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій є підтримання функції зовнішнього дихання, відсутність кардіодепресивного ефекту та кращі показники захисту від пері операційного стресу й анальгезії ніж в групі з застосуванням діазепаму.

2. В пері операційному періоді застосування кетаміну на перший план виходили скарги на головокружіння (46,6 % пацієнтів) та відчуття нудоти (33,3 %). Слід зауважити, що не було жодного епізоду блювоти, а терапія ондасетроном виявилася ефективною.

5.3. Вплив кетаміну на холінергічне збудження гладкої мускулатури кишківника (експериментальна модель).

Враховуючи отримані результати що до виникнення нудоти в періопераційному періоді застосування кетаміну в рамках додаткового експериментального етапу ми вирішили на експериментальній моделі клітин гладкої мускулатури щурів дослідити його вплив на клітини гладкої мускулатури кишківника.

Важливе значення для цього дослідження мають його побічні ефекти, пов'язані з моторикою ШКТ. У пацієнтів із хронічним зловживанням кетаміном виникають проблеми, спричинені розслабленням гладкої мускулатури у верхніх відділах ШКТ [190]. У медичній літературі можна виявити чіткі, хоча й поодинокі випадки, що описують, наприклад, глибокий паралітичний ілеус, що розвивається у пацієнтів, які отримували кетамін від сильного бронхоспазму [27]. Ще одне нещодавнє дослідження показало, що при застосуванні кетамінного-предомінанту, протокол з опіоїдного мінімізування періопераційного контролю болю, середній час повернення функції кишечника становив 3 дні, на відміну від 6 днів із застосуванням анальгезичного режиму, що переважає опіоїди [133].

Рандомізовані контрольовані дослідження показали захворюваність на ілеус, пов'язаний із внутрішньовенним введенням кетаміну для післяопераційної аналгезії у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну холецистектомію [182]. Погіршення рухливості ГІ кетаміном також було показано на кількох моделях тварин, наприклад у свиней та коней *in vivo* [92, 238].

У кетаміну є інші численні мішені, серед яких особливий інтерес в контексті нудоти та блювання представляє мускаринові катіонні рецептори (mICAT, який переважно наділений каналами TRPC4), який ініціює холінергічне сполучення збудження-скорочення в кишечнику [209, 289]. Необхідно помітити, що кетамін інгібує mACh-рецептори для підтипів M1, M2 та M3, експресованих у нейронах, а також рекомбінантних mACh-рецепторів, експресованих у клітинних культурах [87, 126]. Підтипи M2 і M3 сильно експресуються в гладких м'язах кишечника, де вони активуються головним збудливим парасимпатичним нейротрансмітером, що вивільняється з моторних нейронів кишківника, ацетилхоліном (ACh).

Діючи в синергії M2 та M3-рецептори виробляють mICAT, таким чином, ініціюючи мембранну деполяризацію, відкриття потенціалзалежних каналів типу L2 типу Ca^{2+} та скорочення гладких м'язів кишечника [49, 134, 289]. Таким чином, дане дослідження систематично оцінювало вплив кетаміну на mICAT в ізольованих мишачих ілеальних міоцитах та виявило, що кетамін у клінічно значущих концентраціях сильно пригнічував цей потенціал. Хоча інгібування mACh-рецепторів задіяно, головні мішені в цьому випадку виявляються сигнальні каскади, швидше за все, на рівні G-білків та/або за їх межами.

Два ідентичні підходи до активації каналів TRPC4, що опосередковують mICAT, використовувались для ідентифікації молекулярних мішеней, що беруть участь у інгібуванні кетамін-залежного інгібуючого потенціалу. Ці канали, як відомо, активуються в синергії рецепторами M2 та M3 mACh, які диференційно з'єднані з білками $G_{i/o}$ та $G_{q/11}$ відповідно. Таким чином, використання карбахолу

в якості агоністу рецептора mACh, що веде до відкриття TRPC4, ініціюється на рівні рецепторів, як у фізіологічних умовах. Однак, намагаючись розчленувати можливе інгібування самих рецепторів mACh, ми також застосували більш пряму активацію mICAT шляхом вливання GTP γ S (200 мкМ) в ізольованих міоцитах клітин ілеусу миші за допомогою патч-піпетки. У цьому випадку рецептори mACh повністю обходять, оскільки GTP γ S безпосередньо активізує всі доступні тримерні G-білки повільно і незворотно.

Рис. 5.1.A ілюструє протокол напруги, який застосовувався (верхня панель) та накладені сліди струму, що було записано в 30 сек інтервалі який слідував за розривом GTP γ S (200 μ M) після додавання розчину з піпетки. Цей маневр провокував повільне зростання mICAT, яке сягало максимальної амплітуди через 5-7 хвилин від початку перфузії клітин, як показано на рис. 5.1.B Повільний час активації струму дозволив нам неодноразово оцінювати біофізичні властивості (залежність від напруги, кінетику) GTP γ S-індукованого mICAT шляхом застосування ступенів напруги до трьох різних випробувальних потенціалів -40 (також утримуючи потенціал), -120 та 80 мВ, а також як повільні пандуси напруги від 80 до -120 мВ з інтервалом 30 с. (рис. 5.1.A, верхня панель).

Рис. 5.1.B ілюструє типовий хід часу розвитку струму за трьома тестовими потенціалами, тоді як на рис. 5.1.C показані накладені співвідношення струму і напруги (I-V криві), виміряні у всьому діапазоні потенціалів. Вони були вдвічі випрямленими навколо потенціалу реверсії (EREV був близьким до 0 мВ у симетричних розчинах, що містять Cs⁺) та U-образні при негативних потенціалах, що характерно для mICAT (рис. 5.2.C).

Швидкість відключення вольтажу під час кроків напруги від -40 до -120 мВ – це показник середнього часу перебування відкритого каналу при -40 мВ (рис. 5.1.D, верхня панель). Кінетика дезактивації mICAT була чітко змінена разом із накопиченням активованих GTP γ S G-білків у клітині, як показано на рис. 5.1.C, верхня панель.

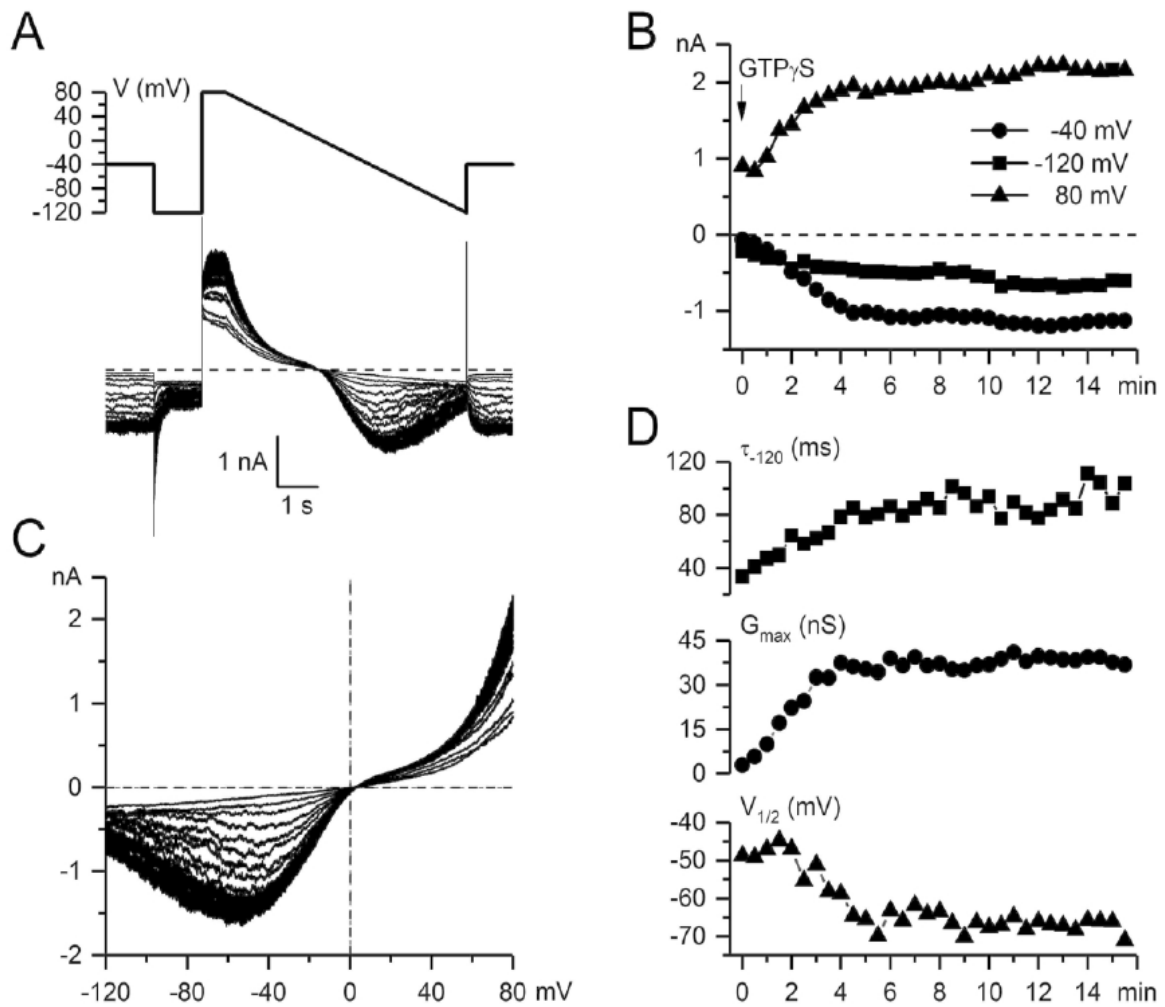


Рис. 5.1. Біофізичні властивості внутрішньоклітинного GTP γ S-індукованого mICAT міоциту кішківника миші.

(A) Протокол напруги та накладені mICAT сліди, що записано з інтервалом 30 сек з послідовним розривом патч-піпеткою, що містить 200 μ M GTP γ S

(B) Відрізок часу дії амплітуд, що показані на панелі A та вимірювалися при -40 mV (підтримуючий потенціал), -120 mV, -80 mV як і вказано

(C) Накладені стійкі I-V відносини, що вимірювалися на рампях повільної напруги на відмітках часу з панелі B

(D) Верхня панель, константа часу GTP γ S-індукованого mICAT деактивації протягом шагу від 40 до 120 mV. Середня та нижня панель, найкращі параметри провідності катіону до яких підходить рівняння Больцмана: максимальна провідність (G_{max}) та потенціал в напів-максимальній активації ($V_{1/2}$) на тих же відмітках часу, що і на панелях B та D.

Кінетика дезактивації mICAT була чітко змінена разом із накопиченням активованих GTPγS G-білків у клітині, як показано на рис. 5.1. С, верхня панель.

Із стаціонарних I-V взаємозв'язків були побудовані криві активації катіонної електропровідності (шляхом ділення амплітуди струму на електрохімічну рушійну силу на кожен потенціал), які могли бути встановлені на негативних потенціалах (як правило, від -120 до -30 мВ) за рівнянням типу Больцмана (на рис. 5.2 D наведено приклад подібного аналізу).

Параметри, що найкраще підходять, а саме максимальна провідність (G_{\max}) та потенціал напівмаксимальної активації ($V_{1/2}$), наведені на рис. 5.1. В, середня та нижня панелі відповідно.

Ці дані, що отримано в контрольних клітинах, показують (і) подовження середнього часу відкритого часу перебування та (ii) деякий негативний зсув кривої активації провідності каскаду мускарину разом з поступовою активацією G-білків GTPγS.

Ми широко ілюструємо ці явища, щоб згодом їх протиставити аналогічним вимірюванням у присутності кетаміну.

Карбахол (CCh) – стабільний аналог ацетилхоліну (ACh), основного нейромедіатора парасимпатичної нервової системи, який зв'язується з рецепторами mACh та посилює активність каналу TRPC4 через сигнальні шляхи, опосередковані G-білком, включаючи активацію фосфоліпази C [290], виснаження PIP2 [188] та пряме підключення каналів активованими α -субодиницями G_i/o [134, 146, 278]. У наступній серії експериментів із застосуванням CCh для більш міцного кількісного визначення інгібування струму кетаміном 1 mM GTP додавали до розчину піпетки, щоб звести десенсibilізацію mICAT до мінімуму [289]. CCh застосовували при його максимальній концентрації 50 мкМ. CCh-індуковані амплітуди струму, виміряні при -40, -120, 80 мВ потенціалів, помітно зменшилися у часі після застосування кетаміну (100 мкМ).

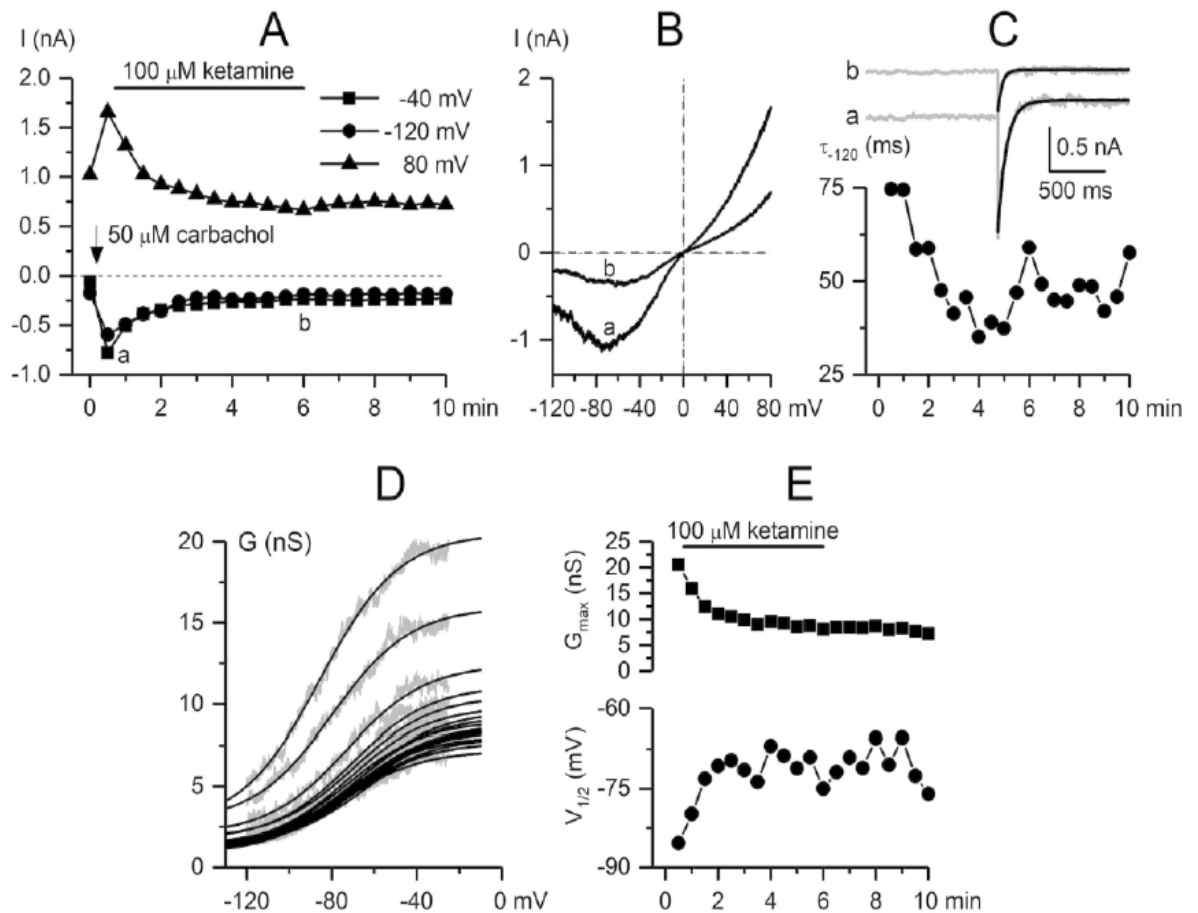


Рис. 5.2. Кетамін суттєво інгібує карбахол-індуковані mICAT.

(A) Відривок часу за який mICAT індуковано корбахолом (50 μM) та інгібовано кетаміном (100 μM) та застосовано при трьох різних потенціалах.

(B) Накладені стійкі I-V відносини mICAT при максимальній відповіді на карбахол та протягом максимального інгібування кетаміном (на тих же часових відмітках а та b на панелі A)

(C) mICAT кінетика дезактивації залежно від напруги протягом шагів напруги від 40 до 120 mV оснащена одинарною експоненціальною функцією (накладені гладкі чорні лінії) на тих же часових відмітках а та b на панелі A

(D) Криві активації катіонної електропровідності, що підходили за рівнянням Больцмана, показано накладеними плавними чорними лініями

(E) Кетамін не тільки суттєво знизив максимальну провідність (G_{max}) (верхня панель), але також змістив потенціал напів-максимальної активації ($V_{1/2}$) позитивно на тих же відрізках часу, що і на панелях A, C, E.

Слід зазначити, що ефект розвивався повільно, і відновлення реакції після вимивання кетаміну не було або дуже мало. ССh-активований mICAT із середньою піковою амплітудою $-556,5 \pm 92,9$ пА при потенціалі утримування -40 мВ знижувався до $-199,9 \pm 22,6$ пА ($n = 8$) (див. Приклад рис. 5.2 В). Паралельно кінетика потенціалзалежної-релаксації протягом напруги змінилася від -40 до -120 мВ, що вказує на значне скорочення тривалості часу (рис. 5.2 С), в той час як крива активації поступово зміщується до менш негативних потенціалів (рис. 5.2 D) разом із зниженням максимальної електропровідності, як найкраще підходять параметри рівняння Больцмана, зображені на рис. 5.2 Е. Ці зміни в біофізичних властивостях mICAT схожі за величиною, але протилежні за напрямом порівняно з тими, що відбуваються під час поступової активації G-білка (порівняйте з рис. 5.2 D). У сукупності з повільним розвитком поточного гальмування можна зробити висновок, що кетамін діє як модифікатор каналу, а не як прямий блокатор пор каналу TRPC4, і що деяким чином залучена знижена активність G-білка.

Таким чином, ми спробували окреслити відносну участь mACh-рецепторів та G-білків шляхом порівняння інгібіторного ефекту кетаміну для ССh- та GTP γ S-індукованих потенціалів. Як уже згадувалося, GTP γ S взаємодіє безпосередньо з 12 G-білками, уникаючи рецепторів mACh, що призводить до дуже малої десенсibiliзації струму, тоді як десенсibiliзація з ССh була досить значною (порівняйте поточні дані часу в контролі, показані замкнутими колами на рис. 5.3. А, В). Нормований максимальний ССh-індукований струм (I_{max}) при -40 мВ становив $-15,1 \pm 3,3$ пА/пФ, тоді як при стаціонарному інгібуванні його амплітуда (I_{inh}) становила $-5,5 \pm 0,9$ пА/пФ ($n = 8$) (рис. 5.4. А), таким чином, ступінь гальмування струму становила $62,4 \pm 2,6$ % (рис. 5.3. С). При цій же концентрації кетаміну mICAT, індукованого внутрішньоклітинним GTP γ S, знизилась від I_{max} $-349,6 \pm 19,9$ пА в контролі до рівня струму в стаціонарному стані $-197,1 \pm 41,7$ пА ($n = 6$). Відповідні щільності струму становили $-14,1 \pm 1,2$ пА/пФ і $-7,9 \pm 1,3$ пА/пФ, і ступінь гальмування струму при цьому становила $42,9 \pm 8,0$ % (рис. 5.4. В). Незважаючи на більш виражену десенсibiliзацію mICAT під дією ССh, інгібіторний ефект кетаміну був значно сильнішим.

Примітно, що в обох випадках кінетика гальмування струму була досить однаковою і повільною (рис. 5.3. А, Б).

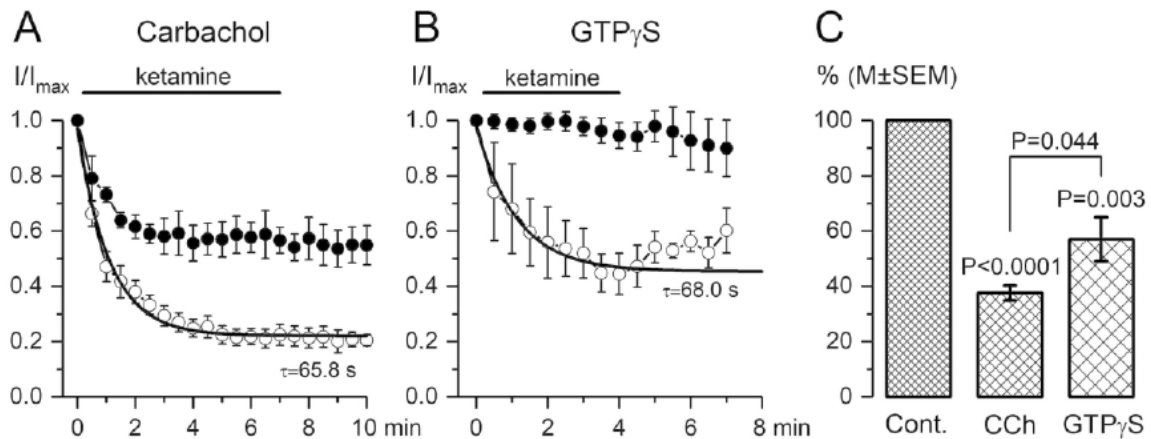


Рис.5.3. Порівняння дії кетаміну на mICAT, що індуковані карбахолом чи GTP γ S.

(А та В) Відрізок часу за який mICAT індуковано корбахолом (50 μ M) (А, n=6) та 200 μ M GTP γ S активованим mICAT (В, n=6), що записано кожні 30 сек на підтримуючому потенціалі 40 mV в контролі (закриті цикли) та протягом внесення кетаміну 100 μ M (відкриті цикли) після його вимивання. Накладені плавні лінії демонструють єдине експоненціальне прилягання точок даних із вказаними постійними значеннями часу.

(С) Кількісне визначення ступеня mICAT інгібіції кетаміном, виявляючи статистично значущі відмінності порівняно з контролем, а також між CCh та GTP γ S активованим струмами, як зазначено.

179x150mm (300 x 300 DPI)

Знову ж таки, така кінетика інгібування струму швидша порівняно з нормальною швидкістю десенсибілізації mICAT, але достатньо повільна, щоб виключити будь-який прямий блок пор каналу препаратом. Різниця між ступенем інгібування струму у випадках CCh та GTP γ S була, хоча більше статистично значущою, чим маргінальною, що свідчить про залучення рецепторів mACh, але це не основні сайти інгібіторної дії кетаміну.

Таким чином, значення кетаміну IC₅₀ можна було оцінити в 3,4 μ M (рис. 5.4. В). Крім того, порівняння кривих IV у контрольній та при різних концентраціях кетаміну не виявило суттєвої залежності напруги від інгібування (рис. 5.4. А).

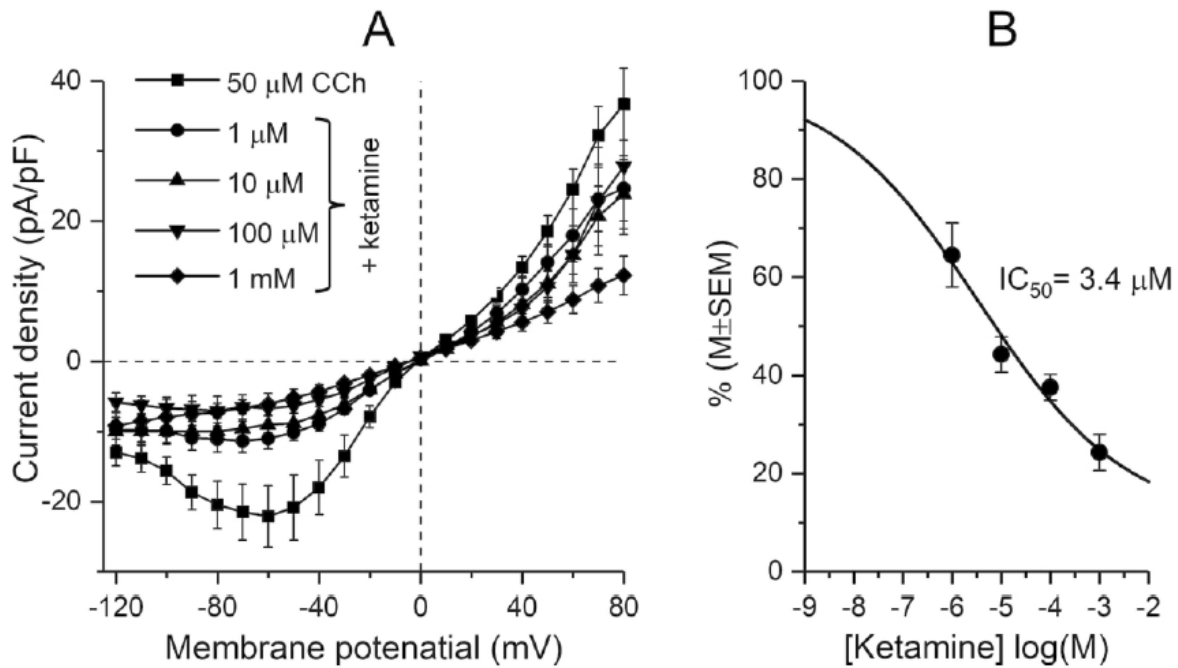


Рис.5.4. Концентраційна залежність від гальмівної дії кетаміну на mICAT, що індуковані карбахолом (50 μM).

(А) Накладені стійкі I-V відносини mICAT при контролі (50 μM карбахолу, чорні квадрати, n=5). Поточну амплітуду нормалізували за допомогою ємності клітинної мембрани для обчислення щільності струму.

(В) Відповідні точки даних про концентрацію та відповідь для кетаміну були встановлені рівнянням Хілла з IC₅₀ значенням на 3,4 μM.

(-)-Енглерин А (ЕА) нещодавно був визначений як високоселективний та потужний прямий активатор каналів TRPC4 (Ratnayake 2009, Akbulut et al., 2015; Minard et al., 2018). Він був використаний для подальшого уточнення механізму дії кетаміну. Таким чином, застосування кетаміну при піковій реакції на ЕА (10 нМ) не спричинило суттєвого зменшення амплітуди струму TRPC4 у всьому діапазоні протестованих мембранних потенціалів (рис. 5.5. А, В). ЕА-індукована щільність струму при -40 мВ становила $-30,8 \pm 4,6$ pA/pF після значного зменшення від 13 до $-26,9 \pm 3,9$ pA/pF (рис. 5.6. В, n = 5). Більше того, на рис. 5.5. С показано, що mICAT, активований CCh (середня амплітуда $-585,2 \pm 90,1$ pA), а потім інгібується кетаміном (середня амплітуда $-287,4 \pm 46,6$ pA, зменшення на 53 %, n = 5), може бути ефективно відновлений за допомогою ЕА (10 нМ).

Фактично, ЕА в присутності кетаміну значно збільшив mICAT на 180 % до $-1352,6 \pm 349,7$ пА ($n = 5$). Щільність струму становила $-15,2 \pm 2,6$ пА/pF, $-7,3 \pm 1,4$ пА/pF і $-37,4 \pm 8,1$ пА/pF відповідно ($n = 5$). Ми вважаємо, що ця знахідка відкриває нову перспективу використання ЕА як фармакологічного засобу для відновлення mICAT, пригніченого наркозними препаратами під час загальної анестезії при хірургічних процедурах.

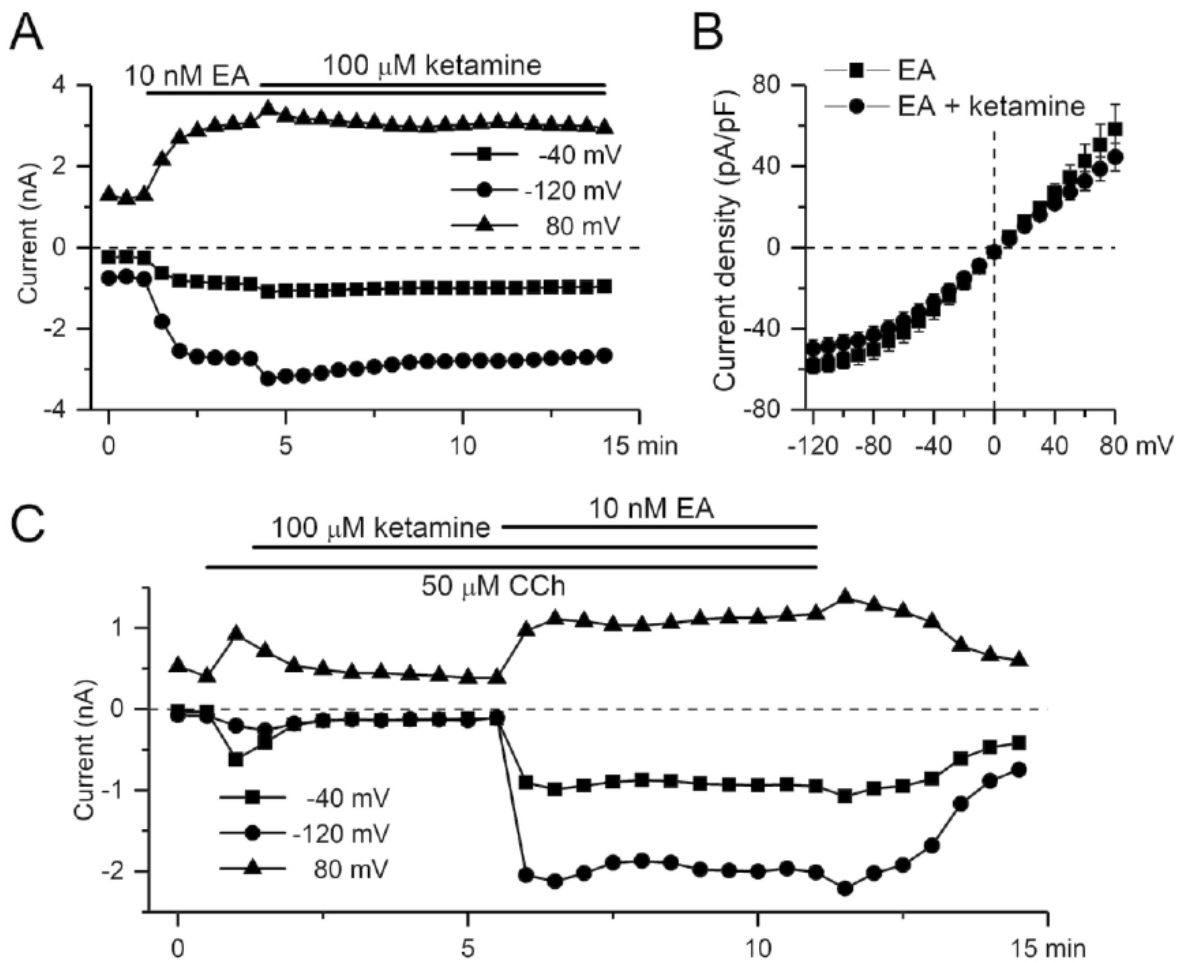


Рис. 5.5. (-)-Енглєрин А активовані TRPC4, що нечутливі до кетаміну.

(А) Час, що TRPC4 активовано ЕА (10 нМ) при трьох різних потенціалах, що протестовано як і зазначено та висвітлюючи інгібіторну дію кетаміну 100 μ М

(В) Накладені стійкі I-V відносини ЕА індукованими (10 нМ) контролю (квадрати, $n=5$) та в присутності кетаміну 100 μ М (кола, $n=5$). Поточну амплітуду нормалізували за допомогою ємності клітинної мембрани для обчислення щільності струму.

(С) (-)-Енглєрин А, що активовано на 10 нМ, відновлюючи mICAT, що активовано внесенням карбахолу 50 μ М за чим супесовано кетаміном 100 μ М.

Важливою фізіологічною кінцевою точкою активації рецепторів mACh, вираженої в ілеальних міоцитах, є скорочення клітин, викликане елевацією $[Ca^{2+}]_i$. Останнє включає як вивільнення Ca^{2+} через сигнальний шлях M3/PLC/InsP3, так і паралельно деполяризацію мембрани, опосередковану mICAT, ініціюючи потенціал дії, що супроводжується входом Ca^{2+} через канали Ca^{2+} типу L2. Таким чином, ми, нарешті, перевірили, використовуючи внутрішньоклітинні вимірювання кальцію, чи інгібували чи ні сигналізацію Ca^{2+} (i) та інгібувався кетаміном, і (ii), якщо це можна було відновити EA.

У цих експериментах використовували чутливий до кальцію флуоресцентний барвник з подвійним збудженням Fura-2AM. Дані представлені у вигляді коефіцієнта флуоресценції (R, або інтенсивності флуоресценції при двох характерних довжинах хвиль збудження, F340/F380), що якісно відображає зміни внутрішньоклітинного кальцію в SM-клітинах. Як показано на рис. 5.6. А, застосування CCh викликало підвищення рівня $[Ca^{2+}]_i$, тоді як кетамін пригнічував їх (n = 7). На відміну від цього, в одній клітині в присутності кетаміну EA застосування спричинило дуже істотне зростання $[Ca^{2+}]_i$ (рис. 5.6. В).

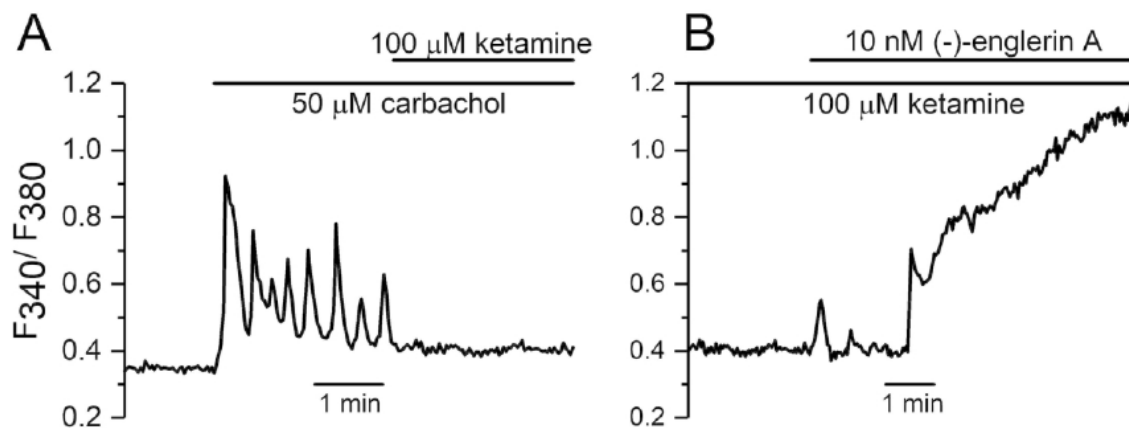


Рис. 5.6. Репрезентативні записи $[Ca^{2+}]_i$ зміни, що базовано на Fura-2 флуорисцентної активності вимірювань на клітині міоциту кишківника під час нанесення карбахолу, кетаміну, та енглеріну в різних комбінаціях.

(А) $[Ca^{2+}]_i$ підвищення, що викликано нанесенням карбахолу та перервано кетаміном.

(В) Та ж клітина в присутності кетаміну. EA викликає перезавантаження $[Ca^{2+}]_i$ та підвищення (n=7)

В цьому дослідженні ми вперше показали, що (i) 100 мкМ кетамін інгібує індукований CCh mICAT на 62 %, а індукований GTPγS на 43 %; (ii) ця супресія залежить від дози з IC50 приблизно 3 мкМ; та (iii) новий потужний агоніст каналів TRPC4, (-) – енглерин А при 10 нМ може повністю відновити індукований CCh mICAT, інгібується 100 мкМ кетаміну, а також індукувати значні [Ca²⁺]_i підвищення в присутності кетаміну. Дещо сильніше інгібування струмів, викликаних CCh- та GTPγS, чітко показує, що інгібування рецепторів mACh бере участь у цих ефектах, проте це не є головними цілями кетаміну у випадку мускаринових катіонних каналів. Перша демонстрація інгібіторної дії кетаміну на рекомбінантні експресовані рецептори M1 в ооцитах *Xenopus laevis* [87] припустила, що азот у молекулі кетаміну імітував азот у молекулі АХ та його циклогексанове кільце утворюють гідрофобний домен, що важливо для дії антагоніста. Сильне пригнічення mICAT в умовах, коли функцію рецепторів mACh обминають шляхом прямої активації тримерних G-білків GTPγS, означає, що інгібування відбувається на рівні G-білків або пов'язаних з ним потоків, таких як фосфоліпаза С. Дійсно, остання є критично важливий для генерації mICAT [290]. mICAT також є сильно [Ca²⁺]_i -залежним струмом, але в наших експериментах ми можемо сміливо виключати погіршення Ca²⁺ -сигнальних шляхів кетаміном, оскільки [Ca²⁺]_i був сильно буферизований при 100 нМ за допомогою 10 мМ ВАРТА. Змінена залежність напруги та кінетика mICAT в присутності кетаміну (порівняйте Рис. 5.1. і 5.2) надає додаткові докази, що сприяють інгібуванню G-білків. У цьому контексті слід зазначити, що кетамін має високу розчинність ліпідів, оскільки це ліпофільна основа, яка може легко досягти внутрішньоклітинних мішеней.

Докази того, що на канали TRPC4 не впливає кетамін, можна підсумувати наступним чином: (i) гальмування струму розвивалося досить повільно, з константою часу приблизно 1 хв (рис. 5.2 А та рис. 5.3. А, В), (ii) це було пов'язано зі зміненою кінетикою напруги та дезактивації mICAT, що вказує на те, що кетамін діяв як модифікатор рецептору, а не блокатор пор прямого каналу (рис. 5.2), і (iii) найголовніше те, що струм TRPC4, викликаний ЕА, був

нечутливий до кетаміну (рис. 5.5). (-) – енглєрин А, сєсквітерпен з кори *Phyllanthus englerin*, є новим селективним та потужним агоністом каналів TRPC4 та TRPC5. Він активує канали TRPC4 безпосередньо, не через шлях G-білків, а на зовнішній ділянці плазматичної мембрани [24].

Наномольний ЕА повністю відновив індукований ССh мускариновий струм, пригнічений кетаміном (рис. 5.5. С) та індукованим $[Ca^{2+}]$ і сигналізацією, втраченою у присутності кетаміну (рис. 5.6. В). Ці висновки не лише сприяють нашому кращому розумінню обмеженої корисності антихолінергічних препаратів (препаратів, що зменшують розпад фізіологічного нейротрансмітера ацетилхоліну) для лікування нудоти та блювання, але також показують, що активність мускаринових катіонних каналів ініціює холінергічне збудження-скорочення у кишці і може бути відновлено агоністами каналів, які не потребують активації рецепторів mACh та G-білків.

Висновок: ми вперше демонструємо, що кетамін пригнічує струм катіону мускарину, що здійснюється головним чином каналами TRPC4 в міоцитах гладкої мускулатури мишачої клубової кістки, ефект, який може сприяти розвитку періопераційної нудоти та блювання, одночасно пропонуючи нову стратегію лікування з використанням прямих активаторів цих каналів.

5.4. Клінічна характеристика оптимізованої схеми застосування субнаротичних доз кетаміну при аналгосєдації розчином фєнтанілу та пропофолу

Враховуючи те, що на попередньому етапі роботи виявлено ряд недоліків в застосуванні у якості ад'юванта у дозуванні р-ну кетаміну 0,25 мг/кг, а саме відчуття помірного головкружіння, яке виникало на етапі індукції, хоча і не викликало суттєвого дискомфорту, але у 33,3 % це відчуття супроводжувалося відчуттям нудоти. Хочє ми не відмітили епізодів блювання, застосування додаткових методів профілактики нудоти вплинуло на час оперативного втручання. Тому на четвертому етапі нашої роботи ми оптимізували схему введення кетаміну та сформуваємо групу №8.

Ця група відрізнялась титрованим введенням р-ну кетаміну зі швидкістю 0,25 мг/кг/хв., але в об'ємі не більше 0,25 мг/кг, до отримання будь-яких суб'єктивних змін у відчуттях – легкості, марення, то що. Після чого вводився р-н Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седатії III за шкалою RAMSEY (поверхневої седатії) ми використовували р-н Пропофолу у цільовій дозі.

Для порівняння ми обрали контрольну групу №1 та групу в якій застосовувався р-н кетаміну у якості ад'юванту, а саме четверту групу. Так, при порівнянні основних клінічних, антропометричних, доопераційних клініко-лабораторних показників не було відмічено достовірних відмінностей поміж групами дослідження (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження

Показник	Група		
	1 (n=30)	4 (n=30)	8(n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	63,7±10,8	64,1±12,7
Стать (ч/ж)	21/9	24/6	23/7
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	28,8±5,3	29,3±5,4
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	24 (83,3 %)	26 (86,6 %)
Нв (гр/л)	136,1±16,6	129,1±19,2	130,5±17,1
Нt	41,1±2,7	40,9±3,4	39,3±4,6
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	237,1±39,3	219,5±37,4
ПТІ	96,9±12,3	93,6±12,5	95,6±14,4
ПЧ	11,0±2,8	10,9±3,5	12,3±4,7
МНВ	1,37±0,5	1,25±0,9	1,25±0,5
АЧГЧ	26,6±3,7	26,3±4,1	27,3±6,3
Фібриноген	4,9±1,9	4,4±1,7	4,5±1,6
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,1±1,8	6,3±1,8
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	96,3±17,2	94,6±16,3

При застосування методу титрування ми у 16,6 % досягли максимальної дози в 8-й групі, решті пацієнтів було введено меншу дозу. Так середнє дозування кетаміну в досліджуваній групі склало $0,18 \pm 0,06$ мг/кг, що було менше ніж в групі №4 на 28 %.

Після введення кетаміну ми вводили повільно внутрішньовенно р-н фентанілу у дозування 1,5 мкг/кг. Враховуючи те, що ця ін'єкція була після отримання певних психотичних ефектів, то це введення не можна розцінювати як «фентанілову пробу», але слід зауважити, що 20 % пацієнтів 8-ї групи досягли рівня «поверхневої» седації, а стану анксиолізісу не досягли лише 10 %, причому слід відмітити, що всі ці пацієнти і не відмітили жодних змін від тест-дози кетаміну.

Так, середня доза пропофолу, що витрачено на індукцію склала $0,55 \pm 0,32$ мг/кг, а підтримуюча – $0,03 \pm 0,014$ мг/кг/хв. Середній рівень за BIS під час основного етапу оперативного втручання складав $84,5 \pm 4,58$.

Однією з властивостей кетаміну є вплив на гемодинамічну стабільність. Наприклад, при застосуванні класичних дозувань цього препарату вірогідно виникають тахікардія та гіпертензія. Тому аналіз показників гемодинаміки виходить на перший план.

При дослідженні доопераційних показників гемодинаміки не було виявлено достовірної різниці між даними (табл. 5.29).

Таблиця 5.29

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 4 та 8 груп до оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	Група 4
АТс, мм рт.ст.	$128,7 \pm 18,43$	$130,53 \pm 18,63$	$131,17 \pm 19,38$
АТд, мм рт.ст.	$79,43 \pm 13,47$	$82,07 \pm 15,65$	$82,93 \pm 16,48$
ЧСС, уд/хв	$67,33 \pm 9,14$	$68,23 \pm 7,35$	$69,47 \pm 8,54$

Враховуючи гемодинамічні ефекти кетаміну вже при коіндукції спостерігалась різниця з контрольною групою (табл. 5.30). Показники систолічного артеріального тиску були пропорційно збільшені в групі 4 на 6,9 % ($p=0,078$), а в 8-ї групі на 2,1 % ($p=0,685$), діастолічного – на 13,9 % ($p=0,126$) та 7,1 % ($p=0,341$), а частоти серцевих скорочень – на 9,8 % ($p=0,061$) та 2 % ($p=0,527$) по зрівнянню з контрольною групою.

Таблиця 5.30

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 4 та 8 на етапі індукції ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	138,97±17,26	133,56±15,35
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	89,97±13,98	84,46±10,62
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	79,21±11,37	73,42±9,85

Ці тенденції зберігалися й інтраопераційно та також не були достовірними (табл. 5.31).

Таблиця 5.31

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 4 та 8 груп ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	152,73±11,18	150,62±9,79
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	122,73±14,47	120,73±14,47
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	96,97±11,21	92,35±8,63
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	75,25±12,29	72,43±10,36
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	89,62±11,73	85,74±12,44
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	67,37±6,89	65,28±9,35

Щодо максимального артеріального тиску, то він був більше в 4-й групі на 4,8 % та 8-й на 3,1 %, мінімальний – на 6 % та 3,7 %, максимальний діастолічний тиск – на 8,9 % та 2,7 %, мінімальний – на 7,1 % та 2,6 %, максимальна частота серцевих скорочень – на 5,9 % на 1,8 %, а мінімальна – на 4,6 % та 2,2 %. Ці дані свідчать про те, що в групі з титрованим введенням розчину кетаміну відмічається менша тенденція до гіпердинамії, при порівнянні з четвертою групою.

На етапах після закінчення операційного періоду та в ранньому післяопераційному періоді не також не відмічено достовірної різниці між групами дослідження, а тенденція до гіпердинамії спостерігалась біль чітко лише в групі №4 (табл. 5.32. та 5.33).

Таблиця 5.32

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 4 та 8 груп після закінчення
операційного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	131,12±8,91	129,14±10,17
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	82,85±8,19	81,28±9,36
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	74,73±10,13	70,53±11,45

Таблиця 5.33

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 4 та 8 груп в ранньому
післяопераційному періоді (M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	130,54±15,29	128,93±12,43
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	83,92±9,81	80,36±9,39
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	74,95±11,08	72,63±10,33

Що до функції зовнішнього дихання, особливо важливого при анестезії зі збереженим спонтанним диханням, то необхідно враховувати той факт, що опіоїди, зокрема фентаніл, а й пропофол, як базису седації на дихання дозозалежний депресивний вплив.

Під час аналізу сатурації як рутинного методу у операційній ми відмічаємо тенденцію до вищих інтраопераційних показників в групах, де застосовано кетамін, хоча і без достовірної різниці (табл. 5.34).

Таблиця 5.34

**Показники сатурації у пацієнтів 1, 4 та 8 груп в періопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
До оперативного втручання	97,5 \pm 1,96	97,3 \pm 1,82	98,1 \pm 2,12
Індукція	94,4 \pm 2,76	95,6 \pm 2,43	96,3 \pm 2,57
Під час оперативного втручання	92,9 \pm 3,78	94,1 \pm 2,93	93,9 \pm 3,15
Після оперативного втручання	95,7 \pm 2,46	96,7 \pm 2,18	97,2 \pm 2,53

Об'єктивною оцінкою функції зовнішнього дихання є моніторинг газів крові.

Ми дослідили динаміку основних показників: рН, концентрація кисню та вуглекислого газу.

Перед оперативним втручанням мене було відмічено достовірної різниці між групами дослідження (табл. 5.35)

Таблиця 5.35

**Показники газів крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп в передопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
pH	7,371±0,045	7,381±0,035	7,354±0,039
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	111,92±30,76	110,63±33,35
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	37,97±4,77	39,46±5,46

Що до основного етапу оперативного втручання, то рівень кисню в газах крові в четвертій групі був достовірно вищий групи контролю на 12 % ($p=0,003$), а в восьмій групі на 5,8 % ($p=0,042$), а рівень вуглекислицю був вищий в групі контролю на 13,3 % ($p=0,026$) та 9,4 % ($p=0,05$) відповідно (табл. 5.36).

Таблиця 5.36

**Показники газів крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп під час оперативного
втручання ($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
pH	7,354±0,056	7,372±0,048	7,364±0,052
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	113,47±24,13*	110,35±21,63*
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	34,69±6,41*	36,28±5,73*

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

Після стентування ця тенденція зберігалась, але достовірними значення були лише в групі №4 (табл. 5.37). Так, в контрольній групі показники парціального тиску кисню були меншими за четверту групу на 9,5 % ($p=0,015$) і восьму на 3,7 % ($p=0,082$), а вуглекислого газу більшими на 9,4 % ($p=0,037$) та 6,1 % ($p=0,057$) відповідно. Ці данні підтверджують те, що кетамін сприяє

зовнішньому диханню, а титроване введення цього препарату є також ефективним.

Таблиця 5.37

Показники газів крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
pH	7,366±0,073	7,345±0,038	7,353±0,051
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	111,82±22,67*	109,49±20,75
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	35,57±4,25*	36,64±3,94

Примітка. * – значення p>0,05 при порівнянні з контрольною групою

При оцінці даних електролітного та кислотно-лужного стану, то на усіх етапах дослідження не було відмічено достовірних відмінностей проміж групами дослідження (табл. 5.38., 5.39).

Таблиця 5.38

Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп до оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
K, ммоль/л	3,74±0,34	3,71±0,23	3,62±0,44
Na, ммоль/л	133,43 ±5,85	134,23±4,27	131,84±6,15
Ca, ммоль/л	1,22±0,37	1,24±0,23	1,27±0,36
Cl, ммоль/л	106,5±8,04	108,9±6,42	106,7±5,63
cЛас, ммоль/л	1,32±0,71	1,23±0,52	1,27±0,74
cBase (Есf), ммоль/л	-2,93±3,71	-2,34±2,58	-2,28±3,15
cHCO ₃ , ммоль/л	21,94±1,97	22,53±2,13	22,76±2,41

Таблиця 5.39

**Показники електролітного та кислотно-основного складу крові у пацієнтів
1, 4 та 8 груп після оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
К, ммоль/л	3,84±0,45	3,75±0,34	3,69±0,52
Na, ммоль/л	131,47 ±6,74	129,24±5,32	133,46±8,37
Ca, ммоль/л	1,20±0,42	1,25±0,36	1,22±0,31
Cl, ммоль/л	104,6±7,52	105,1±6,74	106,2±6,74
cLac, ммоль/л	2,28±0,65	2,23±0,87	1,99±0,85
cBase (Ecf), ммоль/л	-4,23±2,93	-2,85±2,58*	-2,31±1,64*
cHCO ₃ , ммоль/л	20,85±2,37	23,05±1,79*	22,22±2,16

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

Але, серед усіх показників звертає на себе увагу достовірні відмінності та вихід за референтні значення надлишку основ в групі контролю, що може свідчити про наближення до ацидозу. Ці значення нижче ніж в 4-й на 35 % ($p=0,003$) та 8-й групі на 45 % ($p=0,001$) . Зі зниженням бікарбонату cHCO₃, зі значенням на 9,6 % нижче ніж в групі №4 ($p=0,043$) та на 5,3 % ($p=0,081$). Це також підтверджує протективну роль кетаміну при збереженому зовнішньому спонтанному диханні.

Для оцінки ефективності анестезії надважливою є наявність пері операційного стресу. Для його оцінки ми застосовували оцінку цукру крові та кортизолу крові. Рівень глікемії ми вимірювали до, під час, та після стентування коронарних артерій (табл. 5.40).

До початку оперативного втручання не було відмічено достовірних відмінностей проміж групами дослідження, але значення цукру крові були на верхніх межах референтних значень, що може бути додатковим показником того, що пацієнти перед стентуванням знаходяться у стані стресу. Щодо самого етапу стентування, то значення глікемії у групі кетаміну були достовірно нижчими за групу контролю у 4-й групі на 14,9 % ($p=0,013$) та на 11,8 % ($p=0,035$) в 8-ї. Ці тенденції зберігались й після стентування.

Таблиця 5.40

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп після оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	6,17±1,71	5,83±1,87
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	5,33±1,9*	5,56±2,23*
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	5,73±1,24	5,94±1,46

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

Але рівень кортизолу крові є значно більш репрезентативним по відношенню до рівня стресу. Так, ми вимірювали його до операції та відразу після постановки стенту у коронарну артерію. До початку оперативного втручання не було відмічено достовірної різниці між групами. Після встановлення стенту було відмічено достовірну різницю між групою контролю та групами де застосовувався кетамін. Так рівень кортизол був нижчий в 4-й групі

на 23 % ($p=0,003$) та 18,3 % ($p=0,02$) в 8-ї групі ніж в групі контролю відповідно. Хоча між 3ю та 4ю групою не відмічено різниці. Це підтверджує стрес-протективні властивості мультимодального підходу з застосуванням кетаміну (табл. 5.41).

Таблиця 5.41

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1, 4 та 8 груп ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 4	Група 8
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	10,42±4,57	9,86±3,25
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	6,79±3,98*	7,19±4,29*

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

З метою контролю психоемоційного стану пацієнтів ми проводили оцінку за шкалою HADS до та після операційного втручання.

Так, до операції ми не відмітили достовірної різниці за цією шкалою між групами дослідження.

Однак після стентування показники тривожності найнижчими були в групі №8, що було менш ніж в групі контролю на 25 % ($p=0,034$) та на 15 % ніж в групі №4 ($p=0,067$). А рівень депресії був достовірно нижче в групі №4 на 39 % ($p=0,0001$), а в групі №8 на 18 % ($p=0,032$), ніж в групі контролю. Це підтверджує «антидепресивні» ефекти застосування кетаміну.

Хоча, кетамін є одним з найбільш широко вживаних унікальних диссоціативних анестетиків та є важливий компонент мультимодальної анестезії. Він може викликати різноманітні побічні ефекти, серцебиття, біль у грудях, нудота, блювання та інші симптоми.

Одними з основних скарг в періоді лікування інфаркту міокарду та стентування коронарних артерій є за груди́нний біль. Так, на етапі постановки стенту 6 (20 %) пацієнтів групи контролю мали скарги на біль за грудиною, причому у двох з них цей біль викликав суттєвий дискомфорт, тривав більше за 3-5 хвилин, але після початку інфузії нітратів гострий біль за грудиною зикав. У пацієнтів 4-ї групи інтраопераційно біль за грудиною спостерігало 16,6 % пацієнтів, однак у 10 % з них цей біль продовжувався більше 3х хвилин та потребував інфузії нітратів. В дослідній групі за груди́нний біль виникав у 10 % пацієнтів, але після інфузії нітратів він зникав та пацієнти цієї групи на мали відчуття дискомфорту на етапі переведення з операційної.

Основною скаргою в післяопераційному періоді у пацієнтів групи контролю була сонливість яка спостерігалась у 36,6 % пацієнтів, що ми пов'язуємо з довгим періодом напіввиведення р-ну діазепаму. Так як в групі з титрованим введенням кетаміну цю скаргу пацієнти не пред'являли.

В групі №4 на перший план на етапі індукції вийшли такі скарги як головокру́жіння та нудота. Це й було однією з основних причин на четвертому етапі створити групу 8.

Так, помірне головокру́жіння відмічали 46,6 % пацієнтів, а 33,3 % разом з цим відчули помірну нудоту. Але в групі з титрованим введенням кетаміну, застосування цього методу й мало основну ціль не допустити значного головокру́жіння.: помірне головокру́жіння відмітили лише, 13,3 % пацієнта, а нудоту – 6,6 %, причому після терапії киснем ці явища зникали й ми продовжували анестезію.

Тому ми досягли основної мети, а саме суттєве зменшення «психомиметичних ефектів» кетаміну.

Висновки

1. Основними перевагами використання титрованих доз кетаміну під час стентування коронарних артерій є підтримання функції зовнішнього дихання як і в групі зі звичайною схемою, але з тенденцією до гіпердинамії ССС.

2. Використання сбалансованої методики титрованого введення кетаміну має кращі показники антиноцицептивного захисту. Так рівень цукру крові під час встановлення стенту був меншим ніж в групі контролю на 11,8 % ($p=0,35$), а рівня кортизолу – на 18,3 % ($p=0,02$).

3. Застосування схеми титрування кетаміну призвело до зниження епізодів головокружіння з 46,6 в 4-ї групі до 13,3 %, а нудоти з 33,3 % до 6,6 %, що і було основними недоліками звичайної схеми застосування кетаміну.

4. А рівень депресії за шкалою HADS був достовірно нижче в групі №4 на 39 % ($p=0,0001$), а в групі №8 на 18 % ($p=0,032$), ніж в групі контролю. Це підтверджує «антидепресивні» ефекти застосування кетаміну.

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО. Оптимізована схема застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;4(93):46–52.

2. Дзюба ДО, Мельник МІ, Дринь ДО, Лоскутов ОА, Жолос ОВ. Пригнічення скоротливої активності тонкого кишківника після застосування анестетика кетаміну. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;2(91):39–50.

3. Дзюба ДО, Дзюба ГА, Чир'єва ОМ. Вплив епідуральної анестезії при ендovasкулярній емболізації маткових артерій на перебіг післяопераційного періоду. Україна. Здоров'я нації. 2015;3(35):121–123.

4. Дзюба ДО, Верещагін СВ. Новітні підходи до корекції больового синдрому у хворих з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, що проперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;2(64):20–3.

5. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Галушко ОА, Верещагін СВ, Донець ВВ, Богдан АМ. Особливості застосування каудальної анестезії розчином бупівакаїну у поєднанні з бупренорфіном при ендovasкулярних оперативних

втручаннях на периферичних артеріях. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):99–102.

6. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4.

7. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos AV. Suppression of mICAT in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. Front Pharmacol. 2020;11:594882.

РОЗДІЛ 6

БЕЗОПІАТНА АНАЛГОСЕДАЦІЯ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

6.1. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій на основі застосування розчинів лідокаїну та пропофолу

Останніми роками серед лікарів-анестезіологів в усьому світі все більшу популярність завойовує концепція безопіатної анестезії. «Безопіатна анестезія» це різновид мультимодальної анестезії, що ґрунтується на комбінації різних препаратів та технік. Авжеж, найкращою доведеною технікою для зменшення споживання опіатів є регіонарна анестезія [41, 148, 150]. Але в інтервенційній радіології ці техніки не мають широкого розповсюдження.

Наш досвід показав, що застосування епідуральної анестезії під час балонопластики артерій нижніх кінцівок та емболізації маткових артерій не тільки суттєво знижував споживання опіатів в періопераційному періоді, а й суттєво зменшував больову імпульсацію як під час оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді [30,302,303]. Між тим, в інтервенційній кардіології з метою аналгоседації (АС) застосовуються внутрішньовенна аналгезія. З метою пригнічення симпатичної відповіді та зменшення використання опіоїдів в сучасній анестезіології використовують досить широкий перелік препаратів, серед яких слід вказати кетамін, клофелін, лідокаїн, магнія сульфат, НПЗП тощо [48, 148, 169].

В цьому контексті, нас зацікавив лідокаїн у якості компонента мало- та безопіатної анестезії. Схеми «безопіатної» анестезії» нами було апробовано в інтервенційній радіології при критичній ішемії нижніх кінцівок, де має місце як хронічний так і гострий больовий синдром в поєднанні з судинною патологією, де лідокаїн довів свою ефективність [292].

Отже, з метою дослідження безопіатної аналгезії на основі застосування р-ну лідокаїну ми сформували групу № 6. Так, для аналгезії в цієї групі ми на

індукцію повільно, довенно вводили 1 мг/кг р-ну лідокаїну та 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії, а для седації ми використовували р-н пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY. Рівень седації ми моніторували за допомогою BIS та отримали середнє значення під час основного етапу оперативного втручання $87,4 \pm 4,52$. Для досягнення цільового рівня седації на етапі індукції знадобилося $1,23 \pm 0,21$ мг/кг, а для підтримання цього рівня $0,067 \pm 0,019$ мг/кг/хв р-ну пропофолу.

Порівняння ми проводили з контрольною групою №1. За клінічними, антропометричними, доопераційними клініко-лабораторними показниками ми не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Основні клініко-антропометричні показники груп
дослідження**

Показник	Група	
	1 (n=30)	6 (n=30)
Вік (років)	$62,2 \pm 10,6$	$59,9 \pm 7,4$
Стать (ч/ж)	21/9	23/7
ІМТ (кг/м ²)	$28,4 \pm 3,4$	$28,9 \pm 4,5$
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	28 (93,3 %)
Нб (гр/л)	$136,1 \pm 16,6$	$137,6 \pm 18,3$
Нt	$41,1 \pm 2,7$	$42,0 \pm 4,1$
Тр (*10 ⁹ /л)	$231,3 \pm 38,1$	$228,6 \pm 39,3$
ПТІ	$96,9 \pm 12,3$	$94,4 \pm 16,2$
ПЧ	$11,0 \pm 2,8$	$12,0 \pm 4,8$
МНВ	$1,37 \pm 0,5$	$1,32 \pm 0,4$

Продовження табл. 6.1

Показник	Група	
	1 (n=30)	6 (n=30)
АЧТЧ	26,6±3,7	28,8±8,5
Фібриноген	4,9±1,9	4,0±1,6
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,2±1,2
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	96,2±18,2

Найважливішою характеристикою анестезії є безпека під час занходження в операційній. А коли лікар-анестезіолог проводить АС зі збереженим спонтанним диханням, його респіраторні функції є найголовнішим показником.

На всіх етапах оперативного втручання ми проводили моніторинг сатурації, але не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження. Але була помітна тенденція к вищим показникам на основних етапах анестезії (табл. 6.2)

Таблиця 6.2

**Показники сатурації у пацієнтів 1 та 6 груп в періопераційному періоді
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 6	p
До оперативного втручання	97,5±1,96	97,1±2,54	0,813
Індукція	94,4±2,76	96,2±2,74	0,372
Під час оперативного втручання	92,9±3,78	94,1±3,57	0,074
Після оперативного втручання	95,7±2,46	96,6±2,69	0,284

Для об'єктивізації моніторингу респіраторної функції ми на основних етапах брали аналіз газів крові. Перед початком стентування ми не відмітили достовірної різниці між групами дослідження (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 6 груп в передопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
pH	7,371±0,045	7,385±0,058	0,583
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,18	111,96±35,72	0,866
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,11	40,86±5,48	0,142

Але на етапі введення стенту ми відмітили достовірні відмінності, так в контрольній групі рівень кисню був нижчий на 13,6 % (p=0,004), а рівень вуглекислого газу вищий на 9 % (p=0,018). Що об'єктивно свідчить про адекватність збереження функції зовнішнього дихання при даному виді АС (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Показники газів крові у пацієнтів 1 та 6 груп інтраопераційно (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
pH	7,354±0,056	7,357±0,073	0,892
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,05	119,97±21,49	0,004
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,85	35,94±4,91	0,018

А після закінчення оперативного втручання ми не відмітили достовірних відмінностей між досліджуваними групами, але тенденції зберігалися (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Показники газів крові у пацієнтів 1 та 6 груп після закінчення
оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 6	p
pH	7,366±0,073	7,358±0,063	0,672
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	109,52±23,76	0,062
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	36,94±4,75	0,327

Окрім функції зовнішнього дихання, під час анестезії ключовим показником є підтримання адекватного рівня гемодинаміки, що особливо важливо під час стентувань коронарних артерій. Так, до початку оперативного втручання показники гемодинаміки в групах дослідження були статистично тотожні (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 7 груп до оперативного втручання
(M±m)**

Показник	Група 1	Група 7	p
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,43	128,04±19,59	0,905
АТд, мм рт.ст.	79,43±13,47	78,27±14,85	0,783
ЧСС, уд/хв	67,33±9,14	70,36±10,29	0,369

Вже на етапі індукції в групі де застосовувався лідокаїн відмічено достовірно нижчі показники параметрів гемодинаміки. Так систолічний артеріальний тиск був на 5 %, діастолічний – 7 %, а ЧСС – 9 % нижче ніж в групі контролю (табл. 6.7).

Під час моніторингу інтраопераційних показників гемодинаміки зберігалася достовірна різниця в показниках максимального сАТ, який був на 7 %

нижче показників контрольної групи та показниках діастолічного тиску (максимальне значення було менше на 6 %, а мінімальне – на 7 %). При моніторингу ЧСС не було відмічено достовірної різниці (табл. 6.8).

Таблиця 6.7

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 6 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,58	124,97±16,46	0,037
АТд, мм рт.ст.	78,57±11,71	73,13±12,29	0,018
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	65,97±9,28	0,001

Таблиця 6.8

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 6 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
АТс max, мм рт.ст.	146,42±10,51	136,93±11,86	0,012
АТс min, мм рт.ст.	116,53±11,71	115,62±13,26	0,395
АТд max, мм рт.ст.	89,53±7,68	83,77±10,75	0,037
АТд min, мм рт.ст.	70,14±8,27	65,25±7,79	0,025
ЧСС max, уд/хв	84,47±10,77	83,76±11,37	0,374
ЧСС min, уд/хв	63,83±8,61	60,78±9,39	0,133

Після закінчення оперативного втручання (табл. 6.9) та в ранньому післяопераційному періоді (6.10) ця тенденція зберігалась, але ми не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження. Основою проведення якісної анестезії є відсутність стрес-відповіді. Саме це є одним з доказів збалансованості між анексіолізісом, седацією та анальгезією. Стрес-маркерів досить багато, але одним з найпростіших та рутинних в практиці лікаря є оцінка

рівня цукру крові. Цей показник корелює з різноманітними стресовими ситуаціями і ми теж враховували цей показник при проведенні нашого дослідження.

Таблиця 6.9

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 7 груп після закінчення оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
АТс, мм рт.ст.	127,85±9,87	123,78±11,46	0,085
АТд, мм рт.ст.	79,64±8,62	76,52±9,26	0,385
ЧСС, уд/хв	72,57±9,41	69,74±8,38	0,062

Таблиця 6.10

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 6 груп в ранньому післяопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
АТс, мм рт.ст.	128,25±9,51	125,87±10,37	0,173
АТд, мм рт.ст.	81,07±7,79	79,64±8,17	0,579
ЧСС, уд/хв	73,62±9,62	72,73±8,92	0,685

Рівень глікемії нами було контролювано до, під час та після оперативного втручання (табл. 6.11). Перед проведенням стентування та після його закінчення ми не відмітили достовірної відмінності між групами дослідження. Але під час стентування було відмічено тенденцію до нижчого на 8 % показника рівня цукру крові в групі, де застосовувався лідокаїн.

Слід зазначити, що рівень глікемії не є специфічним, тому для того, щоб об'єктивізувати оцінку рівня стресу під час стентування коронарних артерій ми визначали рівень кортизолу в крові [9].

Таблиця 6.11

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1 та 6 груп після оперативного втручання (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,23	6,47±1,71	0,273
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,77	5,74±1,67	0,077
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±1,95	6,29±1,83	0,341

Контрольними відмітками були проміжки часу до оперативного втручання та відразу після основного етапу стентування (табл. 6.12).

Таблиця 6.12.

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1 та 6 (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	p
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	9,11±2,43	0,873
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	6,85±1,79	0,038

Отже, на етапі до початку анестезії рівень кортизолу достовірно не відрізнявся в обох групах дослідження. Втім, для нас було важливим дослідити рівень кортизолу у хворих груп №1 і №6 саме на етапі після введення стенту.

Так, в групі безопіатної анестезії рівень кортизолу крові був на 22 % достовірно нижчий, аніж в контрольній групі. Це підтверджує той факт, що безопіатна анестезія обмежує стрес-відповідь та відповідає основним завданням анестезії.

Окрім показників безпеки під час оперативного втручання, важливим моментом є комфорт в періопераційному періоді та мінімізація скарг пацієнта. Серед усіх скарг, які виникають під час стентування коронарних артерій, особливу важливість займає за груди́нний біль, що може біти показником порушень в діяльності серця чи ішемії міокарду.

Під час основних етапів операції 20 % пацієнтів контрольної групи скаржилися на біль за грудиною, у той же час подібні скарги виникли інтраопераційно у одного пацієнта, що складало 3,3 % та у 6,7 % в ранньому післяопераційному періоді, що підтверджує антиангінальну роль застосування лідокаїну.

Як ми відмітили у попередньому розділі, основною скаргою у пацієнтів групи контролю була сонливість, яку відмічали 36,7 % хворих, що ми відносимо на рахунок застосування діазепаму.

Однак, сонливість також відмічали 33,3 % дослідної групи після оперативного втручання. Ми це що можемо віднести на те, що значні дози пропофолу використовувались для седації.

Під час оперативного втручання, особливо при використанні опіатів з високою вірогідністю може виникати епізоди нудоти та блювання. Явища нудоти спостерігали у 13,4 % 1ї групи, а в шостій групі вона виникла в 3,3 % випадків. За рекомендаціями ми вводили 4 мг р-ну ондасетрону після чого нудота зникала.

В групі №6 на перший план вийшли скарги, що пов'язано з місцево-анестезіючими ефектами лідокаїну. На «повзання мурашок» чи оніміння у руці скаржилися 63,3 %, такі ж відчуття у щоці та на онеміння язика – 33,3 %. Після операції відчуття онеміння у руці зберігалось у 16,7 %. Слід відмітити, що ці відчуття не несли значного дискомфорту та не заважали проведенню анестезії.

Висновки

1. Внутрішньовенне використання лідокаїну в дозі 1 мг/кг маси тіла пацієнта безпечно при операціях стентування коронарних артерій.

2. Дослідження показало, що використання вищенаведених доз лідокаїну у порівнянні з традиційним введенням опіатів при оцінці показників зовнішнього дихання, гемодинаміки, глікемії та рівня кортизолу крові досить близькі, але при цьому відсутні негативні ефекти, притаманні анестезії з використанням опіатів.

3. На перше місце серед скарг вийшли «місцевоанестезуючі ефекти» після використання лідокаїну, такі як «повзання мурашок» у 63 % та онеміння язика у 33,3 %. Ці ефекти не несли значного дискомфорту, не заважали проведенню анестезії, не обтяжують перебіг післяопераційного періоду, не тривалі і переносяться хворими відносно задовільно.

4. Після оперативного втручання сонливість відмічали 33,3 % дослідної групи після оперативного втручання, що можемо віднести на значні дози пропофолу які було використовувано для седації.

6.2. Малоопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій на основі застосування розчинів лідокаїну, фентанілу та пропофолу

Якщо розглядати застосування лідокаїну як компонент мультимодальної анестезії, то найкращим вибором є застосування «малоопіатної» анестезії. Так як саме комбінація різних агентів, що діють на різні рецептори и лежить у основі цієї концепції. Як і «безопіатна» анестезія, ця концепція не має широкого застосування в інтервенційній радіології.

Для того, щоб дослідити малоопіатну аналгезію на основі застосування р-ну лідокаїну ми сформували групу № 7. Так, для аналгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1,5 мкг/кг р-ну фентанілу, а лідокаїн ми вводили інтраопераційно 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії в комбінації з інфузією фентанілу у дозі 1 мкг/кг/год. Тобто ми знизили дозування

лідокіаїну більше ніж в 2 рази. Для седації ми також використовували р-н пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень ІІІ за RAMSEY. Подібну схему «малоопіатної» аналгезії нами було апробовано під час операції аортокоронарного шунтування, під час якої до лідокіаїну 1 мг/кг та інфузії 1,5 мг/кг/год, ми додавали декскетопрофен, кетамін та сульфат магнезії. В ході робіт нами було отримано дані, щодо адекватності анестезії та відсутності гемодинамічних й ендокринно-метаболических змін [299].

Порівняння ми проводили з групою з безопіатною анестезією № 6 та контрольною групою №1. За клінічними, антропометричними, доопераційними клініко-лабораторними показниками ми не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Основні клініко-антропометричні показники груп дослідження.

Показник	Група		
	1 (n=30)	6 (n=30)	7(n=30)
Вік (років)	62,2±10,6	59,9±7,4	61,7±8,9
Стать (ч/ж)	21/9	23/7	21/9
ІМТ (кг/м ²)	28,4±3,4	28,9±4,5	28,4±4,1
АГ (n (%))	26 (86,6 %)	28 (93,3 %)	27 (90 %)
Нв (гр/л)	136,1±16,6	137,6±18,3	133,3±16,7
Нt	41,1±2,7	42,0±4,1	40,8±3,5
Тр (*10 ⁹ /л)	231,3±38,1	228,6±39,3	229,8±38,8
ПТІ	96,9±12,3	94,4±16,2	90,6±14,7
ПЧ	11,0±2,8	12,0±4,8	11,2±4,3
МНВ	1,37±0,5	1,32±0,4	1,28±0,3
АЧТЧ	26,6±3,7	28,8±8,5	28,2±5,3
Фібриноген	4,9±1,9	4,0±1,6	4,3±1,1
Сеч (ммоль/л)	6,5±1,3	6,2±1,2	6,1±1,3
Кр (мкмоль/л)	97,1±21,9	96,2±18,2	96,3±19,7

Що до рівня седації, то його ми моніторували за допомогою BIS та отримали середнє значення під час основного етапу оперативного втручання $89,3 \pm 5,14$. Так, для досягнення цільового рівня седації на етапі індукції знадобилося $0,66 \pm 0,19$ мг/кг, а для підтримання цього рівня $0,04 \pm 0,027$ мг/кг/хв р-ну в групі №7. Що до групи з безопіатної анестезії, то при досягненні цільового рівня седації під час індукції знадобилося $1,23 \pm 0,21$ мг/кг, а для підтримання – $0,067 \pm 0,019$ мг/кг/хв р-ну пропофолу. Тобто, під час індукції, для досягнення рівня поверхневої седації, знадобилося на 46 % ($p=0,001$) а для підтримання – на 40 % більше розчину пропофолу. На нашу думку, це відбувається з тієї причини, що фентаніл має седативний ефект за рахунок парціальної взаємодії з капа-опіатними рецепторами [55].

Під час проведення АС зі збереженим спонтанним диханням, респіраторні функції є Одним з головних показників для лікаря-анестезіолога. На всіх етапах стентування ми проводили дослідження сатурації, але не було відмічено достовірних відмінностей поміж групами дослідження. Але ми спостерігали тенденцію до вищих показників сатурації в групах 6 та 7 на основних етапах анестезії (табл. 6.14)

Таблиця 6.14

**Показники сатурації у пацієнтів 1, 6 та 7 груп в періопераційному періоді
($M \pm m$)**

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
До оперативного втручання	$97,5 \pm 2,0$	$97,1 \pm 2,5$	$97,9 \pm 2,54$
Індукція	$94,4 \pm 2,8$	$96,2 \pm 2,7$	$96,5 \pm 3,1$
Під час оперативного втручання	$92,9 \pm 3,8$	$94,1 \pm 3,6$	$94,6 \pm 3,4$
Після оперативного втручання	$95,7 \pm 2,5$	$96,6 \pm 2,7$	$96,2 \pm 2,4$

Більш об'єктивним моніторингом респіраторної функції вважається аналіз газів крові. Так ми на основних етапах проводили цей аналіз. Перед початком оперативного втручання не було відмічено достовірної різниці в групах дослідження (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Показники газів крові у пацієнтів 1, 6 та 7 груп в передопераційному періоді (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
pH	7,371±0,045	7,385±0,058	7,359±0,064
pO ₂ , мм.рт.ст.	112,86±34,2	111,96±35,7	112,94±35,7
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,59±7,1	40,86±5,5	38,79±6,3

Під час введення стенту було відмічено достовірні відмінності. Так в контрольній групі загальний рівень кисню був нижчий на 14 % (p=0,004) ніж в 6-й групі та на 15 % в 7-й (p=0,001), а рівень вуглекислецю вищий на 9 % (p=0,018) в групі 6 та на 10 % (p=0,007) в 7-й групі. Ці дані показують, що методика мало та безопіатної анестезії має менший суперсуючий вплив на забезпечення зовнішнього дихання під час оперативного втручання (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Показники газів крові у пацієнтів 1,6 та 7 груп інтраопераційно (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
pH	7,354±0,056	7,357±0,073	7,352±0,042
pO ₂ , мм.рт.ст.	103,67±22,1	119,97±21,5*	121,38±19,3*
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,64±6,7	35,94±4,9*	35,29±5,3*

Примітка. * – значення p>0,05 при порівнянні з контрольною групою.

Після закінчення стентування не було відмічено достовірних відмінностей між групами дослідження, хоча і при збереження тенденцій (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

**Показники газів крові у пацієнтів 1, 6 та 7 груп після закінчення
оперативного втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
pH	7,366±0,073	7,358±0,063	7,363±0,072
pO ₂ , мм.рт.ст.	105,51 ±24,16	109,52±23,76	110,48±21,15
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,91±5,09	36,94±4,75	36,72±3,62

Під час стентувань коронарних артерій рівень гемодинаміки має одну з найголовніших ролей. На етапі поступлення у операційну показники гемодинаміки не мали достовірної відмінності між груп дослідження (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

**Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 6 та 7 груп до оперативного
втручання (M±m)**

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
АТс, мм рт.ст.	128,7±18,4	128,0±19,6	130,5±21,4
АТд, мм рт.ст.	79,4±13,5	78,3±14,9	80,3±12,9
ЧСС, уд/хв	67,33±9,1	70,36±10,3	68,6±10,1

На етапі індукції у групах де для знеболювання застосовувався розчин лідокаїну відмічено достовірно нижчі показники параметрів гемодинаміки. Так систолічний артеріальний тиск був на 5 % (p=0,037) в шостій групі та на 5 % в сьомій (p=0,048), діастолічний – 7 % (p=0,018) та 4 % (p=0,065), а ЧСС – 9 % (p=0,001) та на 5 % (p=0,037) нижче ніж в групі контролю відповідно. Між групами 6 та 7 не було відмічено достовірної різниці (табл. 6.19).

Таблиця 6.19.

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1, 6 та 7 груп на етапі індукції (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
АТс, мм рт.ст.	130,9±17,6	125,0±16,5*	126,2±19,2*
АТд, мм рт.ст.	78,6±11,7	73,1±12,23*	75,2±10,2
ЧСС, уд/хв	71,67±8,76	65,97±9,28	67,9±10,3

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Моніторинг інтраопераційних показників рівня гемодинаміки показав, що достовірна різниця зберігалася в показниках максимального сАТ, який був в шостій групі на 7 % ($p=0,012$) нижче контрольної групи та даних діастолічного тиску (максимальне значення було менше на 6 % ($p=0,037$), а мінімальне – на 7 % ($p=0,025$)). А в сьомій групі достовірну відмінність мали лише показники АТд max, що були менше на 9 % ($p=0,008$). Між групами де застосовувався лідокаїн не було відмічено достовірної різниці (табл. 6.20).

Таблиця 6.20

Інтраопераційні показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 7 груп (M±m)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
АТс max, мм рт.ст.	146,4±10,5	136,9±11,9*	141,6±14,7
АТс min, мм рт.ст.	116,5±11,7	115,6±13,3	113,1±9,4
АТд max, мм рт.ст.	89,5±7,7	83,8±10,8*	81,9±8,7*
АТд min, мм рт.ст.	70,1±8,3	65,3±7,8*	69,6±7,4
ЧСС max, уд/хв	84,5±10,8	83,76±11,4	81,9±9,6
ЧСС min, уд/хв	63,8±8,6	60,8±9,4	62,7±10,5

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Після закінчення сентування (табл. 6.21) та в післяопераційному періоді (6.22) ця тенденція зберігалась, Була відмічена достовірна відмінність між 7-ю групою та контролем після закінчення оперативного втручання, де показники ЧСС були менше на 8 % ($p=0,035$). Така сукупна динаміка показників артеріального тиску, особливо систолічного та ЧСС підкреслює меншу тенденцію до гіпердинамії в групах з мало та безопіатної анестезії.

Таблиця 6.21

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 7 груп після закінчення оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
АТс, мм рт.ст.	127,9±9,9	123,8±11,5	125,2±10,1
АТд, мм рт.ст.	79,6±8,6	76,5±9,3	76,2±98,4
ЧСС, уд/хв	72,6±9,4	69,7±8,4	66,5±7,9

При проведенні якісної анестезії, це вдалий баланс між усіма компонентами АС, що в результаті має у основі відсутність стрес-відповіді (табл. 6.22). Таких маркерів є досить велика кількість та на виявлення стресу є різні погляди. Але найкласичнішими є кортизол та рівень цукру крові. Ці показники корелюють з різноманітним стресових ситуацій. Отже, ми теж враховували ці показники при проведенні дослідження.

Таблиця 6.22

Показники гемодинаміки у пацієнтів 1 та 7 груп в ранньому післяопераційному періоді ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
АТс, мм рт.ст.	128,3±9,5	125,9±10,4	126,9±11,2
АТд, мм рт.ст.	81,1±7,8	79,6±8,2	77,1±7,8
ЧСС, уд/хв	73,6±9,6	72,7±8,9	72,4±7,7

Рівень цукру крові ми контролювали до, під час та після оперативного втручання (табл. 6.23). Перед проведенням операції та після її закінчення ми не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження. Але під час стентування було відмічено тенденцію до нижчого на 8 % ($p=0,077$) показника рівня цукру крові в групі безопіатної анестезії та на 11 % ($p=0,041$) – в групі малоопіатної анестезії, що було достовірно.

Таблиця 6.23

Показники рівня цукру крові у пацієнтів 1, 6 та 7 груп після оперативного втручання ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
Цукор крові до оперативного втручання, ммоль/л	6,03±1,2	6,47±1,7	6,17±1,5
Цукор крові під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ±1,8	5,74±1,7	5,59±1,9
Цукор крові після оперативного втручання, ммоль/л	6,19±2,0	6,29±1,8	5,91±1,7

Що до рівня кортизолу, що є стандартом об'єктивної оцінки рівня стресу. Контрольними відмітками були проміжки часу до оперативного втручання та відразу після основного етапу стентування (табл. 6.24).

Таблиця 6.24.

Показники рівня кортизолу крові у пацієнтів 1, 6 та 7 ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 6	Група 7
Кортизол крові до оперативного втручання, мкг/дл	9,67±3,69	9,11±2,43	9,74±3,58
Кортизол крові під час оперативного втручання, мкг/дл	8,83±4,58	6,85±1,79*	6,96±2,84*

Примітка. * – значення $p > 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

Отже, до початку анестезії кортизол достовірно не відрізнявся у групах дослідження. Але, для нас важливо дослідити рівень кортизолу саме на етапі під час основного етапу стентування. В групі безопіатної анестезії кортизол крові був на 22 % ($p=0,038$) достовірно нижчий, ніж в групі контролю, а при малоопіатній АС – 21 % ($p=0,047$). Це підтверджує тези, що безопіатна та малоопіатна анестезія обмежує стрес-відповідь й відповідає завданням анестезії та її сбалансованості.

Комфорт під час оперативного втручання та в пері операційному періоді стоїть аби не на першому місці під час планових оперативних втручань.

Комфорт під час оперативного втручання та в пері операційному періоді стоїть аби не на першому місці під час планових оперативних втручань.

З метою контролю психоемоційного стану пацієнтів ми проводили оцінку за шкалою HADS до та після операційного втручання. Так до операції ми не відмітили достовірної різниці за цією шкалою між групами дослідження. Однак після стентування показники тривожності в групі «малоопіатної анестезії» були достовірно нижче за групу №6 на 24 % ($p=0,031$) та контрольну групу на 33 % ($p=0,028$), а рівень депресії нижче за групу №6 на 6 % ($p=0,251$) та групу №1 на 14 % ($p=0,043$).

Серед одних з найпоказовіших показників комфорту є відсутність скарг протягом лікування. Під час коронарних втручань, а саме стентувань коронарних артерій, перше місце займають скарги на загрудинний біль, що є показником ішемії міокарду чи порушень діяльності серця. Під пері операційного періоду 20 % пацієнтів контрольної групи скаржилися на біль за грудиною, 3,3 % пацієнти шостої і сьомої групи мали подібні скарги під час операції. Але в післяопераційному періоді при застосуванні малоопіатної анестезії подібних жалом не було по зрівнянню з 6,7 % в бй групі, що підтверджує антиангінальний ефект застосування лідокаїну.

В групах контролю найчастіше виникали скарги на сонливість, що виникала у 36,7 % хворих групи №1, що ми відносимо за рахунок ефектів діазепаму та у 33,3 % бй групи, що ми відносимо на значні дози пропофолу. Але

в дослідній групі цю скаргу мали 6,6 % пацієнтів після оперативного втручання.

При використанні, особливо при АС зі спонтанним диханням, нажаль, з високою частотою може виникати нудота та блювання [Yolande 2016]. Ці явища нудоти відмічали у 13,4 % Ії групи, 3,3 % – и бї групи та не відмічали при малоопіатній анестезії.

В групі безопіатної анестезії на перший план виходили скарги, що до «місцевоанестезіючих» ефектами лідокаїну. На поніміння у руці чи «повзання мурашок» скаржилися 63,3 %, а на оніміння язика та щоки – 33,3 %. Після стентування відчуття оніміння у руці відмічали 16,7 % пацієнтів. Враховуючи, що доза лідокаїну було знижено більше ніж в два рази та це відбулося й за рахунок відсутності індукційної дози, а основне дозування препарату вводилось у стани помірної седації, то лише 9,9 % пацієнтів мали скарги на залишкове поніміння у руці після операції, що не зберігалися на етап переводу у відділення.

Ще одним з недоліків «безопіатної» анестезії була сонливість вона виникала у 33,3 %, а в групі «малоопіатної» анестезії кількість її епізодів знижено до 6,7 %, тобто було знижено в 4,7 рази.

Висновки

1. Під час застосування малоопіатної анестезії має місце кращій рівень газообміну, так контрольній групі загальний рівень кисню був нижчий на 15 % в 7й (p=0,001), а рівень вуглекислецю вищий на 10 % (p=0,007) в 7й групі.

2. Використання малоопіатної анестезії має кращій стрес-обмежувальний ефект під час оперативного втручання, що відображалося в нижчому рівні цукру крові на 11 % (p=0,041) та кортизолу на 21 % (p=0,047).

3. По зрівнянню з контрольною групою та групою безопіатною анестезії звертає на себе увагу менша кількість скарг на біль за грудиною, сонливість та оніміння у руці.

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО. Лідокаїн як компонент аналгоседації під час стентування коронарних артерій. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020;20(4):25–9.
2. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2020;17(3):111–6.
3. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендоваскулярної балонопластики. *Медицина неотложных состояний*. 2016;3(74):72–4.
4. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Чубко ВІ, Лоскутов ОА. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;5(27):133–41.

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

7.1. Особливості прозапальної відповіді під час стентування коронарних артерій.

В патогенезі ГКС особливе місце займає прозапальна реакція організму. Під час гіпоксії погіршується цілісність ендотеліальних клітин, а також страждає їх бар'єрна функція. Збільшується судинна проникність та підвищується інфільтрація лейкоцитів. При подовженні ішемічного періоду активуються механізми загибелі клітин паренхіми та кардіоміоцитів шляхом некрозу, а потім, вторинно приєднується апоптоз та аутопсія. Некроз та пошкодження клітин серця та пошкодження позаклітинного матриксу вивільняють речовини, що грають роль сигналів небезпеки, які ініціюють імунну систему на захист клітин паренхіми та через інфільтрацію лейкоцитів сприяють потужної активації прозапальних медіаторів. У цій ролі виступають прозапальні цитокіни, хемокіни та молекули адгезії клітки [196].

Ключовими прозапальними цитокінами під час ішемії міокарду виступають $\text{IL-1}\beta$, IL-6 та $\text{TNF}\alpha$. Нашу увагу привернув IL-6 , що є основним «вторинним» маркером. Він продукується у відповідь на ряд стимулів, одним із яких виступає IL-1 . Пік його продукції припадає на першу добу пошкодження та корелює його розміром та тісно пов'язано з летальністю [232, 247].

Отже, в цьому розділі ми досліджували в періопераційному періоді планового коронарного стентування динаміку рівня IL-6 , в залежності від різних варіантів АС.

На попередніх етапах нашої роботи при дослідженні динаміки цього інтерлейкіну від наявності ГКС, нестабільної стенокардії (НС) чи стабільної стенокардії (СС) ми виявили, що при порівнянні до операційного рівня та показників після стентування коронарних артерій достовірно підвищення

спостерігалось тільки в групі пацієнтів з НС та були вищими на 22,8 % ($p < 0,001$).

При порівнянні груп між собою ми відмітили, що, найвищі отримані значення ІЛ-6 до стентування були в групі ГІМ в порівнянні з групою пацієнтів, зі стабільною стенокардією (були збільшені на 70,3 %, ($p < 0,001$) і перевищували рівень ІЛ-6 у пацієнтів з нестабільною стенокардією в середньому на 24,8 % ($p < 0,001$) до оперативного втручання. А після постановки стенту показники цього інтерлейкіну були більшими в групі ГКС ніж у пацієнтів з НС на 24,8 % та на майже в 4 рази – зі стабільною формою ($p < 0,001$). Також у ході досліджень було виявлено, що рівень ІЛ-6 до 5-тої доби проведеного стентування знижувався в середньому на $51,4 \pm 5,2$ % ($p = 0,00013$), на 10-ту – підвищувався на $27,85 \pm 2,3$ % ($p = 0,00142$) від попередніх значень та становив $67,4 \pm 4,8$ % від рівня 1-ї доби.

Так, дослідження останніх років доводять, що запалення грає ключову роль в патогенезі ІХС. Виходячи з них зрозуміло, що цитокіни Т-клітин під час декомпенсації цього захворювання вивільняють у кровоплин значну кількість інтерлейкіну-6. Його концентрація є не тільки діагностичним, а й прогностичним фактором. Цей показник виступає предиктором летальних наслідків від кардіальних причин. Його роль у якості агента, що дозволяє прогнозувати летальність зумовлено не тільки прозапальними чи прокоагулянтними властивостями [263], а й тим що поліморфізм гену 174G>C та ІЛ6R з якими пов'язано метаболізм інтерлейкіну-6 асоційовано з ризиком летальності від захворювань ССС [108, 123].

Так в нашому дослідженні ми чітко виявили, що при інфаркті міокарду рівень цього цитокіну значно (на 70-75 %) перевищує його рівень при субкомпенсованих випадках. Адже, саме з ним пов'язують основну поза та внутрігоспітальну летальність.

Навіть при аналізі нестабільної стенокардії з наявністю ГКС та без нього, чітко диференціюється різниця в рівні досліджуваного цитокіну. До оперативного втручання рівень Іл-6 більше в групі з НС в 2,1 рази. Також звертає на себе увагу те, що при наявності декомпенсованої ситуації прозапальна відповідь

має тенденцію к зростанню, особливо при нестабільній стенокардії, при якій після постановки стенту показники достовірно вище дооперційного рівня на 22,8 % ($p < 0,001$). Ці дані ще раз наголошують на необхідності термінових оперативних втручань при наявності ГКС.

Також, слід зауважити на те, що динаміка рівня Іл-6 чітко корелює з тяжкістю стану пацієнта та зростає від $6,89 \pm 0,57$ пг/мл у пацієнтів без ГКС до $23,17 \pm 0,38$ пг/мл при наявності у пацієнта інфаркту міокарда при оцінці до оперативного втручання. А при проведенні одновимірного логістичного регресійного аналізу показників, що асоційовані з 90-денною летальністю, було виявлено, що при значеннях Іл-6 $> 27,11$ пг/мл, має місце більша кількість інцидентів кардіогенного шоку й більший клас СН за Killip. А найбільш важливими незалежними предикторами летальних випадків є: рівень Іл-6 (OR = 17,58; 95 %CI = 6,47–47,48; $p = 0,00012$), кардіогенний шок (OR = 16,85; 95 %CI = 6,51–43,49; $p = 0,00011$), фракція викиду (OR = 20,81; 95 %CI = 5,95–72,21; $p = 0,00014$), функціональний клас по NYHA (OR = 25,51; 95 %CI = 8,27–79,12; $p = 0,00013$) Отже, динаміка рівня Іл-6 чітко корелює з тяжкістю стану пацієнта та зростає при наявності гострого коронарного синдрому, особливо при наявності гострого інфаркту міокарда.

При подальшому дослідженні ми вимірювали рівень інтерлейкіну-6 до початку оперативного втручання та через 10 хвилин після імплантації стенту та взяли зразки в групах з різними підходами до анестезії, а саме до дослідження увійшли пацієнти 1-ї контрольної групи, 3-ї групи з застосуванням анестезії на основі фентанілу та пропофолу та груп з мало та безопіатної анестезії (таб 7.1).

При порівнянні показників до стентування з результатами, що було отримано після, то у всіх групах, показники були нижче доопераційних. Причому в групах 3 ($p=0,005$), 6 ($p=0,001$) та 7 ($p=0,003$) ця різниця була достовірно нижчою приблизно на 30 % в цих групах. Це зниження показників можна відносити на рахунок впливу стентування, але як ми можемо побачити, то більша достовірна різниця спостерігалась саме в групах дослідження, що нам дає підстави говорити о анти запальної ролі методів анестезії, що запропоновано.

**Рівень ІЛ-6 при різних підходах до аналгоседації в періопераційному
періоді планового стентування коронарних артерій
(M±m)**

Група	ІЛ-6 (пг/мл)		p
	До ЧКВ	ч/з 10 хв.	
Група 1 (n=30)	5,75±1,98	5,28±3,02	0,409
Група 3 (n=30)	5,79±1,75	4,03±1,16	0,005
Група 6 (n=30)	5,19±2,19	3,65±1,82	0,001
Група 7 (n=30)	5,56±2,73	3,83±2,37	0,003

Так, якщо порівнювати рівень інтерлейкіну після стентування між групами дослідження, то в групі 3 його рівень нижче контрольної групи на 23 % (p=0,153), в групі з малопіатною анестезією – на 28 % (p=0,043), а в групі де не застосовувались опіати – на 31 % (p=0,024) (рис. 7.1).

В медикаментозному забезпеченні основну відмінність складає застосування р-ну пропофолу в обох групах дослідження, в яких виявлено різницю. При аналізі літератури ми знайшли дані, що цей препарат пригнічує продукцію ІЛ-1β, ІЛ-6 та TNFα різними типами клітин. Цей ефект виникає за рахунок того, що пропофол активує γ-амінобутирову кислоту типу А (GABA_A). Декілька іммунозалежних типів клітин викликають експресію GABA_A. Це і моноцити, і макрофаги, і Т клітини [209, 273].

Ряд робіт останніх років вивчає та підтверджує інгібуючий вплив цього препарату саме на ІЛ-6 [143, 286].

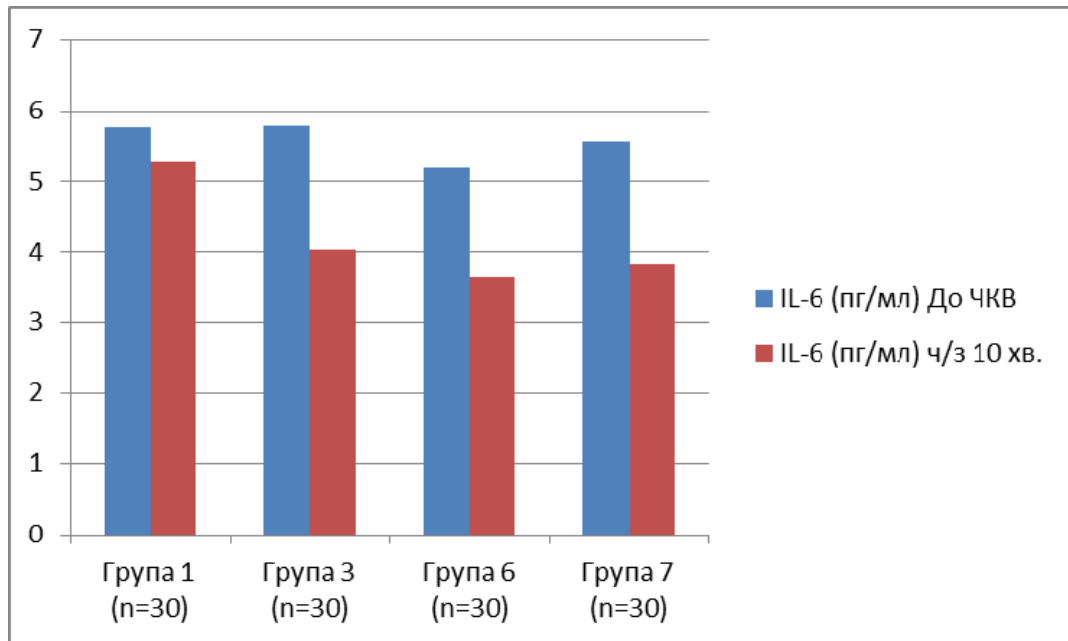


Рис. 7.1. Динаміка ІЛ-6 при різних підходах до аналгоседації ($M \pm m$).

Але, на себе звертає увагу, те що при порівнянні між групами післяопераційного рівня інтерлейкіну, достовірну різницю ми відмічаємо в 3й групі, де окрім пропофолу, у якості анальгетика ми застосовували «безопіатну анестезію» на основі р-ну лідокаїну. Антизапальні властивості цього препарату давно та загальновідомі. Він інгібує активацію лейкоцитів та їх адгезію на місце ушкодження як *in vivo* так *in vitro*. Цей препарат охороняє клітини від запалення завдяки блокаді нейтрофілів та попереджуючи вивільнення вільних радикалів окислення. Так, ряд досліджень доводять, що інтраопераційне введення лідокаїну суттєво обмежує інтраопераційне вивільнення прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та ІЛ-8 [Beaussier 2018, Herroeder 2018 Sridhar 2015]. Тому можна підтвердити дання попередніх дослідників і віднести часткове зниження післяопераційного рівня ІЛ-6 на рахунок застосування р-нів пропофолу та лідокаїну.

Висновки

1. Динаміка рівня Іл-6 чітко корелює з тяжкістю стану пацієнта та зростає при наявності гострого коронарного синдрому, особливо при наявності гострого інфаркту міокарда.

2. Рівень прозапальний інтерлекін-6 при плановому стентуванні коронарних артерій має тенденцію до зниження після встановлення стенту, причому в групах 3 ($p=0,005$), 6 ($p=0,001$) та 7 ($p=0,003$) ця різниця була достовірно нижчою приблизно на 30 % в цих групах.

3. При порівнянні рівня інтерлейкіну 6 на етапі через 10 хвилин після встановлення стенту найбільша різниця відмічається в групах де застосувався р-н пропофолу у якості анестетика (на 23 % ($p=0,153$) в 3-ї групі та на 31 % ($p=0,024$), – 6-ї групі нижче ніж в групі 1), що ми відносимо на рахунок застосування р-ну лідокаїну.

7.2. Оцінка пошкодження міокарду під час стентування коронарних артерій за даними аналізу тонких змін ЕКГ та ВРС

Починаючи з перших років широкого розповсюдження рентгенендоваскулярної хірургії коронарних судин, дослідники ставили перед собою завдання розробити методи діагностики ступеню пошкодження міокарду та прояснити прогностичне значення цього пошкодження щодо смертності, повторних реваскуляризацій, частоти інфаркту міокарду на протязі декількох років після втручання [264].

Наразі, загальноприйнятим методом діагностики такого пошкодження є реєстрація періопераційного підвищення міокардіальних біомаркерів – СК-МВ та тропоніну. Проведені багаточисельні дослідження щодо зв'язку підвищеного рівня СК-МВ та тропоніну зі смертністю та серйозними серцево-судинними подіями, (особливо в короткостроковій перспективі), проте результати цих досліджень неоднорідні, багато питань залишається спірними. Це передусім питання щодо співвідношення прогностичної цінності СК-МВ та тропоніну (данні, щодо значення підвищення тропоніну особливо суперечливі), рівнів підвищення біомаркерів, які мають прогностичне значення, взагалі ситуацій, в яких слід вимірювати ці маркери [33, 107, 230, 239].

Неясність цих аспектів , а також бажання знизити витрати , призводить до того що більшість лікарень не проводять рутинного періопераційного вимірювання міокардіальних біомаркерів. Так, за даними [266] навіть у США таких клінік біля 75 %. У той же час існує тенденція до нижчої смертності та більшої прихильності до лікування у лікарнях, в яких регулярно проводять періопераційне тестування зазначених біомаркерів, що свідчить про кращу загальну якість допомоги у цих лікарнях.

У більш ранніх роботах щодо оцінки пошкодження міокарду під час рентгеноваскулярних втручань у коронарних судинах аналіз рівня міокардіальних біомаркерів комбінувався з аналізом електрокардіограми [56, 267]. У першу чергу, досліджувалося формування патологічного зубця Q електрокардіограми. Виявлено, що під час рентгеноваскулярної пластики й стентування коронарних артерій він формується рідко.

Це в останні роки знизило зацікавленість у електрокардіографії як методі періопераційного контролю ушкодження міокарду.

У той же час поступ засобів діагностичного дослідження , особливо інструментального (тобто методів функціональної діагностики) , перш за все полягає у постійному збільшенні «розподільної» спроможності цих методів , тобто здатності виявляти все більш невеликі зміни функції , яка вивчаються тим чи іншим методом.

Такі можливості з'являються завдяки прогресу технічних засобів вимірювання тієї чи іншої функції, а ще в більшій мірі завдяки розвитку інформаційних технологій, іншими словами створенню нових метрик, тобто чисельних показників, за допомогою яких можна оцінити недоступні раніше аспекти діяльності різних органів та систем людського організму.

В результаті, по-перше відкриваються шляхи для підвищення діагностичної точності того чи іншого методу в рамках традиційних для цього методу сценаріїв застосування, а по-друге – звичні методи починають використовуватися в нових для себе областях.

Так, на **першому етапі** проспективного етапу дослідження ми провели оцінку малих змін електрокардіограми за допомогою оригінального методу шкалювання безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. Ми провели тестування модифікованою ЕКГ. Та з пацієнтів контрольної групи відібрали 23 хворих в яких ЕКГ параметри були найбільш якісними як на етапі до оперативного втручання так і після нього.

Статистична значимість змін середніх значень усіх комплексних показників до та після стентування була перевірена за t-критерієм для 2-х пов'язаних вибірок (за умови нормального розподілу), в інших випадках за непараметричним критерієм Wilcoxon. Усі зміни виявилися статистично незначними. Але вже візуальний аналіз гістограм комплексних показників до і після стентування вказує група досліджених є неоднорідною, вірогідно існують окремі кластери.

Крім того, виявлено суттєві індивідуальні відмінності як в значеннях комплексних показників на початку дослідження, так і в динаміці показників, що також є ознакою неоднорідності групи.

Для визначення однорідних груп (кластерів) застосовували метод кластерного аналізу K-середніх (K-means) [15]. Розбиття на однорідні групи здійснювали за 4 ознаками, а саме різницями між значеннями комплексних показників після і до стентування. Для цього були відібрані ті комплексні показники, які найбільше змінилися, а також відповідали умовам застосування K-means – нормальному розподілу. Показники, за змінами яких проводили кластеризацію це – «Комплексний показник стану міокарда» (КП СМ)», «Оперативний функціональний стан» (Оп ФС), «Комплексна оцінка ФС», «Універсальний код» (Укод), «Комплексна оцінка ризику виникнення суттєвих серцево-судинних подій» (КО ССП).

За допомогою алгоритму K-means з 10-кратною крос-валідацією було визначено три кластери, які значимо вирізняюся один від одного за змінами комплексними показниками: регуляції (КПР) та стану міокарду (КПМ). Застосування крос-валідації (10-кратної перехресної перевірки) вибірок дає

можливість визначити оптимальну кількість кластерів і мінімізувати помилку віднесення до того чи іншого кластеру.

На рисунку 7.2. наведено профілі 3-х кластерів (підгруп), що виділені серед 23 пацієнтів контрольної групи.

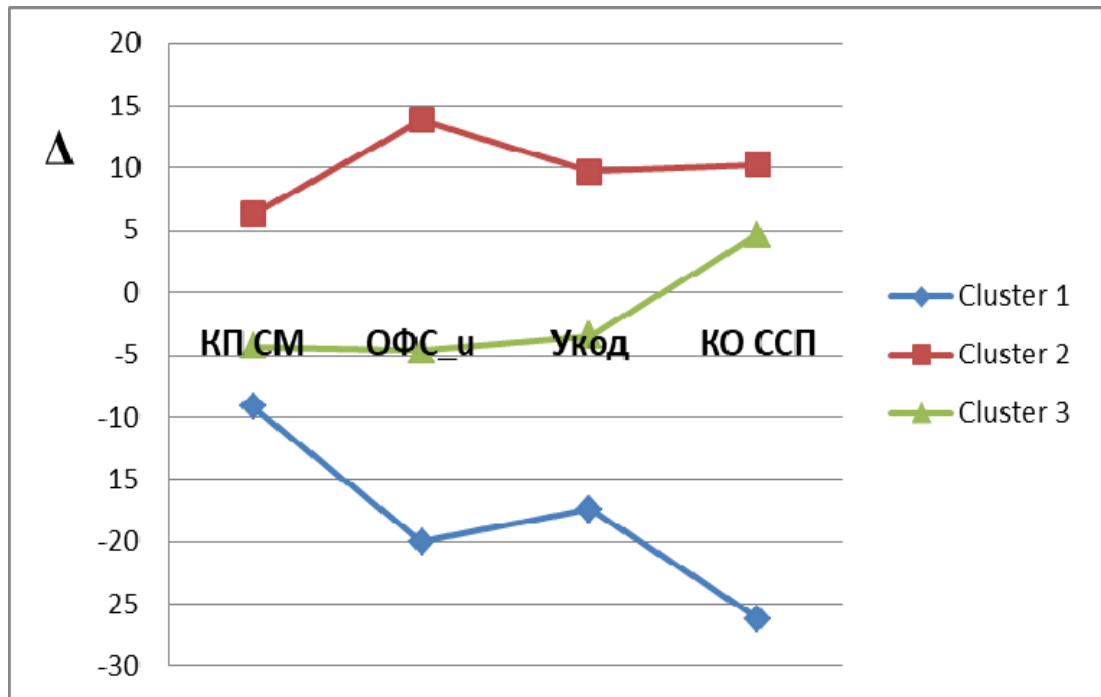


Рис. 7.2. Профілі 3-х кластерів (за змінами комплексних показників).

Кластер 1 – включає 5 пацієнтів з найбільш негативними змінами комплексних показників (зменшення відносно початкових значень).

Кластер 2 – 7 пацієнтів з позитивними відхиленнями (кінцеві оцінки збільшуються).

Кластер 3 – включає 11 пацієнтів з незначними відхилення комплексних показників.

Тобто, в контрольна група складається з пацієнтів у яким ми можемо відмітити 22 % більш вагомих змін показників тяжкості змін комплексних показників регуляції та стану міокарду, 30 % середніх та 48 % легких показчиків.

В таблиці 7.2. надано середні значення змін комплексних показників та кількість пацієнтів в кожному з 3-х кластерів.

Таблиця 7.2

Середні значення змін (Δ) комплексних показників після стентування у всій групі обстежених та у підгрупах (кластерах)

Показник	Кількість пацієнтів	Δ КП СМ	Δ ОФС	Δ Укод	Δ КО ССП	Δ ПО
Вся група	23	-2,2	-2,3	-2,5	-0,3	1,4
Кластер 1	5	-9,2	-20,0	-17,4	-26,2	-4,4
Кластер 2	7	6,3	13,9	9,7	10,3	2,1
Кластер 3	11	-4,4	-4,6	-3,5	4,6	3,5

Аналіз базових передопераційних параметрів пацієнтів у різних кластерах показав, що хворі, які увійшли у першій кластер були дещо старші (63,7 років проти 58,5 років в кластері 2 та 54.1 років в кластері 3). З цього можна зробити висновок, що у пацієнтів старшої вікової категорії захворювання проходить у тяжчих формах. Також у пацієнтів в кластері 1 середня кількість встановлених стентів була вищою – 1.7 проти 1.2 в двох інших кластерах.

Наступним кроком було визначення окремих показників ЕКГ та ВРС, які найбільшою мірою змінюються після стентування і таким чином обумовлюють динаміку комплексних показників.

Для цього поводити процедуру відбору ознак (Feature selection), пов'язаних з відповідними комплексними показниками. Для відбору використовували F-критерій.

В таблиці 7.3. наведені первинні ознаки ЕКГ, які найбільшою мірою змінюються після стентування.

Зміни деяких комплексних показників та окремих параметрів ЕКГ та ВРС в визначених кластерах представлено на рис. 7.3. та 7.4.

**Первинні ознаки ЕКГ, які найбільшою мірою змінюються після
стентування**

Параметри ЕКГ та ВРС	F-value	p-value
Амплітуда зубця Т у відведення ІІ	30,8179	0,000000
Амплітуда зубця Т у відведення AvR	21,8830	0,000000
Кут QRS-T у фронтальній площині	8,622899	0,000128
Індекс порушень ритму серця	4,449352	0,008390
ВЧ-QRS_univ	3,429578	0,021647
Кут альфа Т у фронтальній площині	2,867248	0,022768
Індекс психоемоційного стану	1,964529	0,094522

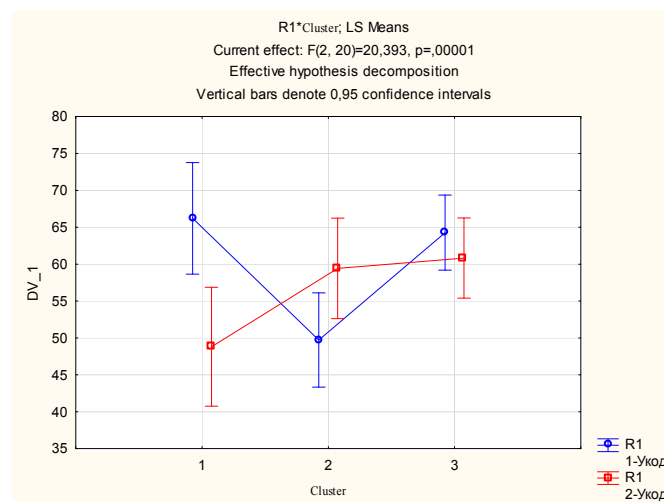


Рис. 7.3. Середні значення показника Укод в 3-х кластерах до (1-Укод) та після (2- Укод) стентування

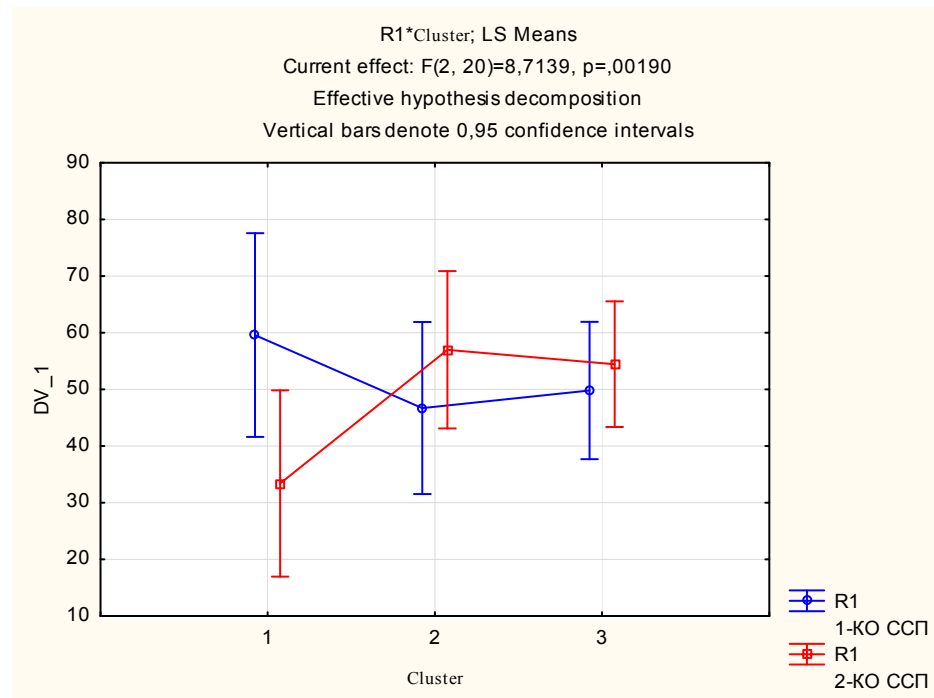


Рис. 7.4. Середні значення показника «Комплексна оцінка ризику виникнення суттєвих серцево-судинних подій» в 3-х кластерах до (сині графіки) та після (червоні графіки) стентування

Як ми бачимо, в обох випадках після стентування в 1-му кластері значення комплексних показників зростають (позитивні зміни), а у другому зменшуються (негативні зміни)

Нижче наводимо графіки змін декількох окремих параметрів ЕКГ та ВРС.

Після стентування кут QRS T у фронтальній площині значно збільшився ($p=0,02$) В, що свідчить про негативні зміни, кластері 1, а в інших дещо зменшився.(рис. 7.5).

Динаміка інтегрального показника форми інтервалу ST-T у відвіденні II (головним чином амплітуди зубця T) представлена на рис. 7.6.

Цікаво прослідкувати за динамікою індексу психоемоційного стану на основі ВРС.

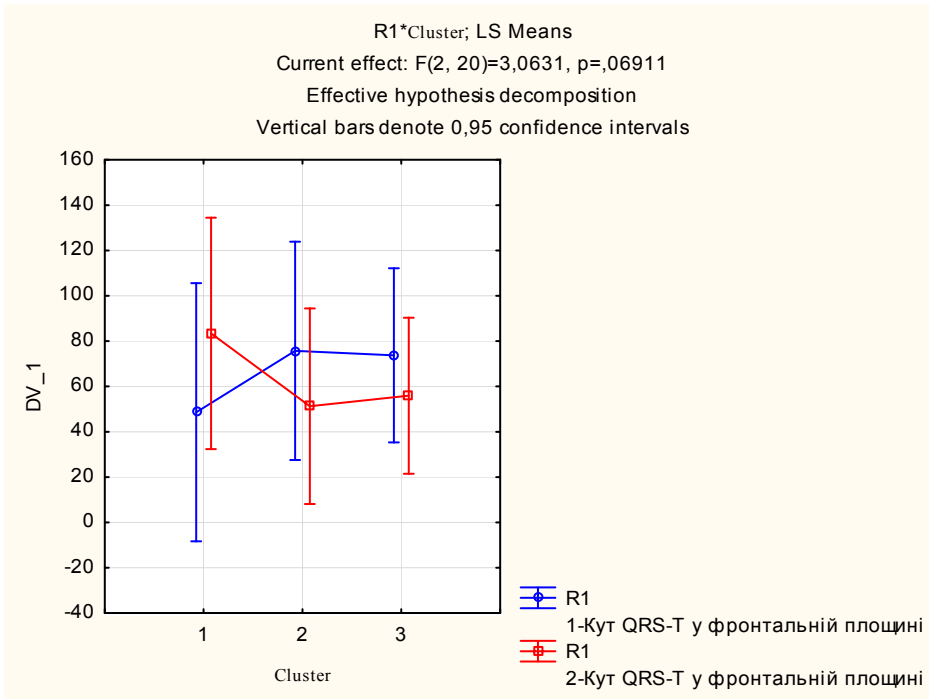


Рис. 7.5. Зміни кута QRS T у фронтальній площині в 3-х кластерах до (сині графіки)та після (червоні графіки) стентування

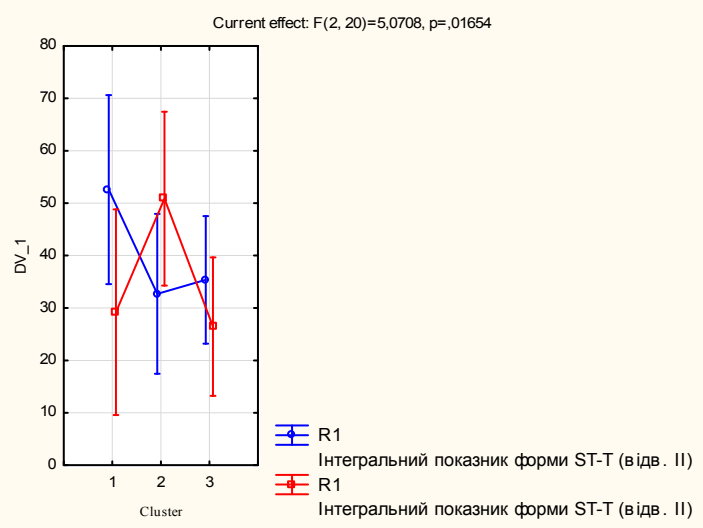


Рис. 7.6. Зміни інтегрального показника форми ST-T (відв. II) в 3-х кластерах до (сині графіки)та після (червоні графіки) стентування

До стентування психоемоційний стан індекс між підгрупами майже не відрізнявся, але після стентування тільки в кластері 1 (5 пацієнтів) знизився (рис. 7.7). Тобто пацієнти у більш тяжкому стані виявлено кореляцію з психоемоційним станом.

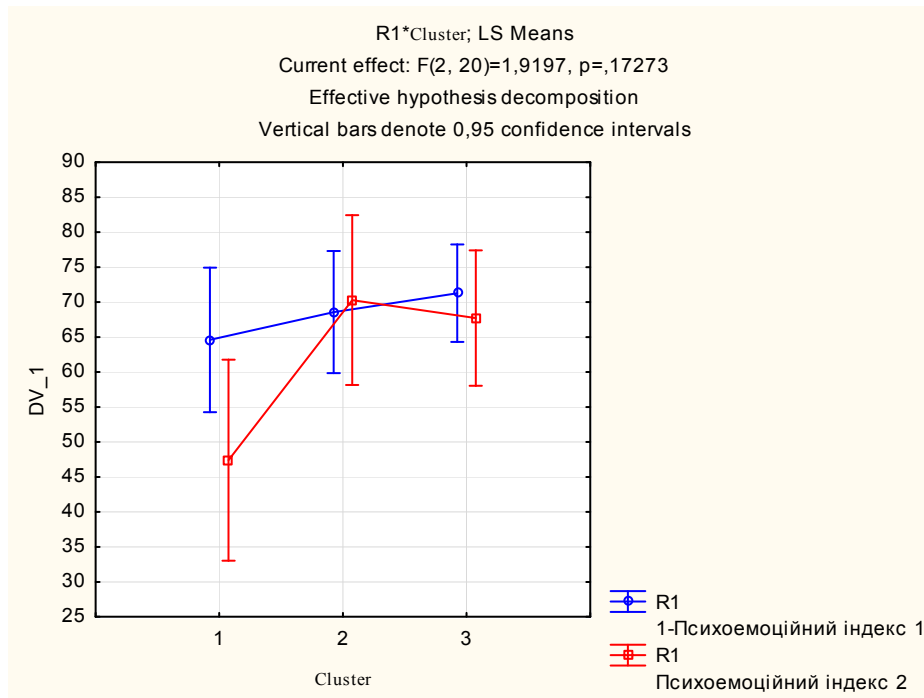


Рис. 7.7. Зміни індексу психоемоційного стану в 3-х кластерах до (сині графіки) та після (червоні графіки) стентування

До стентування підгрупи значимо різнилися рівнями порушення ритму серця, а саме в кластері 2 спостерігалися більш значні порушення ритму серця, але після стентування в цій групі порушення ритму стали менш значними. В той же час в групі 1 зміни були протилежні, а саме в негативному напрямку – порушення ритму серця стали більш значними (рис.7.8).

Важливо відмітити, що рутинні системи інтерпретації електрокардіограми, як більш загальні, такі як Мінесотське кодування, алгоритм Католицького Університету Левена (UCL), так і спеціалізовані для ІХС, такі як, наприклад, код Сильвестра не виявили значущих змін у досліджених підгрупах після стентування (рис. 7.9).

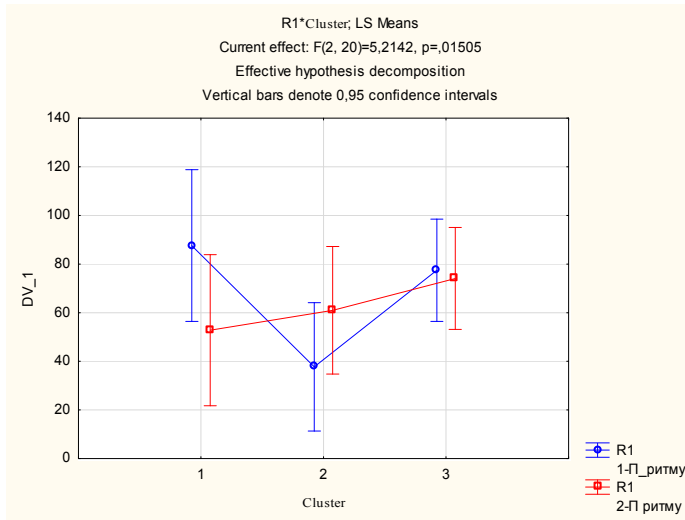


Рис. 7.8 Зміни індексу порушень ритму серця в 3-х кластерах до (сині графіки) та після (червоні графіки) стентування.

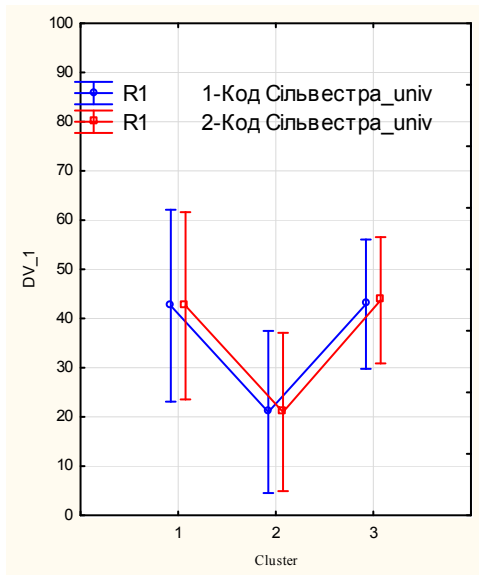


Рис. 7.9. Зміни значень коду Сільвестра в 3-х кластерах до (сині графіки) та після (червоні графіки) стентування

Висновки

1. Запропонований оригінальний метод шкалювання ЕКГ та ВРС дозволяє реєструвати та аналізувати малі зміни електрокардіограми безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. Найбільш інформативними виявилися сучасні ЕКГ параметри, які використовуються для поглибленого аналізу електрокардіограми. На відміну від цього, рутинний аналіз електрокардіограми не є інформативним для вирішення цього завдання.

2. При аналізі показників тяжкості змін комплексних показників регуляції та стану міокарду пацієнтів групи контролю можна розділити на 22 % більш вагомих змін, 30 % середніх та 48 % легких кластери показчиків.

3. У пацієнтів старшої вікової категорії захворювання проходить у тяжчих формах.

4. Тяжкість показчиків за мультифакторним аналізом ЕКГ в групі з більш тяжкими замінами залежить від кількості стентів, що встановлено.

5. Поряд з змінами електрокардіограми у хворих, що були включені у підгрупу 1, за результатами аналізу ВРС виявлено погіршення індексу психоемоційного стану.

7.3. Використання подовженого ЕКГ моніторингу в ранньому післяопераційному періоді з застосуванням «хмарних» технологій

На сьогодні постійний моніторинг ЕКГ є рутинним дослідженням у пацієнтів, які госпіталізуються до лікарні з серцево-судинною патологією [22]. Хоча дана маніпуляція і вважається простою, проте безпечно та ефективно її використання вимагає знань та умінь фахівця [113]. Неправильне та несвоєчасне виконання моніторингу може призвести до несприятливих результатів для пацієнта [218, 300]. Спостерігалися навіть летальні випадки внаслідок недбалого виконання ЕКГ моніторингу [193].

Тому очевидно, що електрокардіографічний моніторинг має застосовуватися правильно, тобто тривалість моніторингу повинна бути достатньою, а зайвого моніторингу слід уникати [210].

З метою контролю ішемії міокарду в післяопераційному періоді та моніторингу стану пацієнта на третьому етапі ми застосували тривалий ЕКГ моніторинг моніторинговою системою "Telecardian" пацієнтам груп № 7,8 та 9 після закінчення оперативного втручання.

Моніторингова система "Telecardian" (МС) призначена для віддаленої реєстрації ЕКГ у ручному та/або автоматичному режимах, з подальшою передачею в робочий кабінет сервісу «Telecardian», на електронну пошту, в приймальню станцію на ПК, в Cloud (Google Drive) або HIS (Hospital information system).

В режимах безперервного моніторингу система забезпечує контроль порушень ритму з видачею повідомлень і формуванням «тривоги» за п'ятьма признакам: тахікардія, брадикардія, аритмія, пауза і відсутність сигналу (зупинка серця), при цьому контролюється якість накладання електродів і можливість оперативного управління будь-якою функцією.

При аналізі частоти серцевих скорочень під час після реанімаційного моніторингу ми не знайшли достовірних відмінностей між групами дослідження (рис. 7.10). Так в середньому мінімальна ЧСС серед груп дослідження середні значення мінімальних значень ЧСС серед груп дослідження склало $48,7 \pm 8,3$, середнє – $66,5 \pm 12,6$, а максимальне – $153,7 \pm 27,4$.

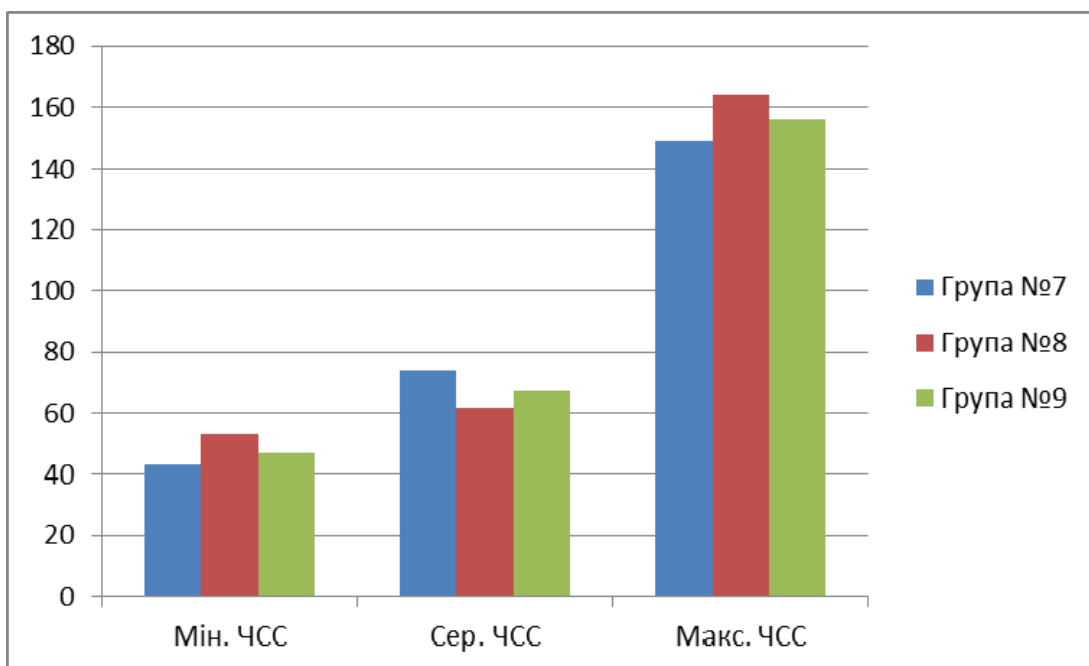


Рис. 7.10. Частота серцевих скорочень в групах дослідження.

Найпоширенішим показанням для постійного моніторингу ЕКГ є виявлення аритмії [210]. Аритмії зустрічаються у тяжких хворих і мають різні наслідки [42]. Суправентрикулярні аритмії, такі як фібриляція передсердь, збільшують частоту серцевих госпіталізацій, викликають гемодинамічну нестабільність і затримують реабілітацію. Незважаючи на те, що при цьому стан рідко погіршується, раннє розпізнавання дозволяє своєчасно призначити лікування та покращує результати лікування пацієнтів [194].

На противагу цьому атріовентрикулярні (АВ) блоки та шлуночкова аритмія часто мають більш серйозні наслідки [22]. Ці аритмії є загальними ускладненнями серцевих випадків, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС), і є головною причиною смерті в цьому контексті [127]. Раннє виявлення проблеми дозволяє врятувати життя та використати додаткові засоби, такі як дефібрилятор, що поліпшує результат при порушенні ритму та після асистолії [194].

Найпоширенішими показами для спостереження за аритмією у пацієнтів, які госпіталізуються до відділень є наступні: інфаркт міокарду, вазоспастична стенокардія, стан після операцій на серці чи реанімаційних заходів АВ-блокади, симптоматична синусова брадикардія, декомпенсована серцева недостатність та інфекційний ендокардит [210].

Пацієнтам з високим ризиком може не вистачити ресурсів для моніторингу, якщо використовується все наявне обладнання без обмеження. Непотрібний ЕКГ-моніторинг також може завдати шкоди пацієнту, над яким проводиться спостереження. Якщо немає телеметрії, моніторування ЕКГ обмежує рух пацієнта та здатності до мобілізації. Це збільшує ризик таких ускладнень, пов'язаних з нерухомістю, як інфекція грудної клітки та підвищення тиску [30]. Моніторинг також може викликати занепокоєння пацієнта, особливо коли неможливо дати належних обґрунтувань його використання [113].

До ситуацій, коли звичайний моніторинг аритмії не показано, входять [210]:

- Низький ризик і несерцевий біль у грудях .

- Після невідкладного первинного коронарного втручання (PCI), без ускладнень
- Після рутинної діагностичної коронарної ангіографії
- Хронічні фібриляції передсердь
- Безсимптомна синусова брадикардія
- Блок Венкебаха AV без симптомів або перехідний AV-блок через стимуляцію вагусом
- Пацієнти з існуючим кардіостимулятором, імплантованим дефібрилятором кардіовертера (МКБ)

Серед пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні при аналізі кількості виникнення надшлуночкових екстрасистол ми також не відмітили достовірних відмінностей між групами дослідження. В середньому ці порушення ритму спостерігались у $14,8 \pm 5,4$ % хворих в ранньому післяопераційному періоді (рис. 7.11).

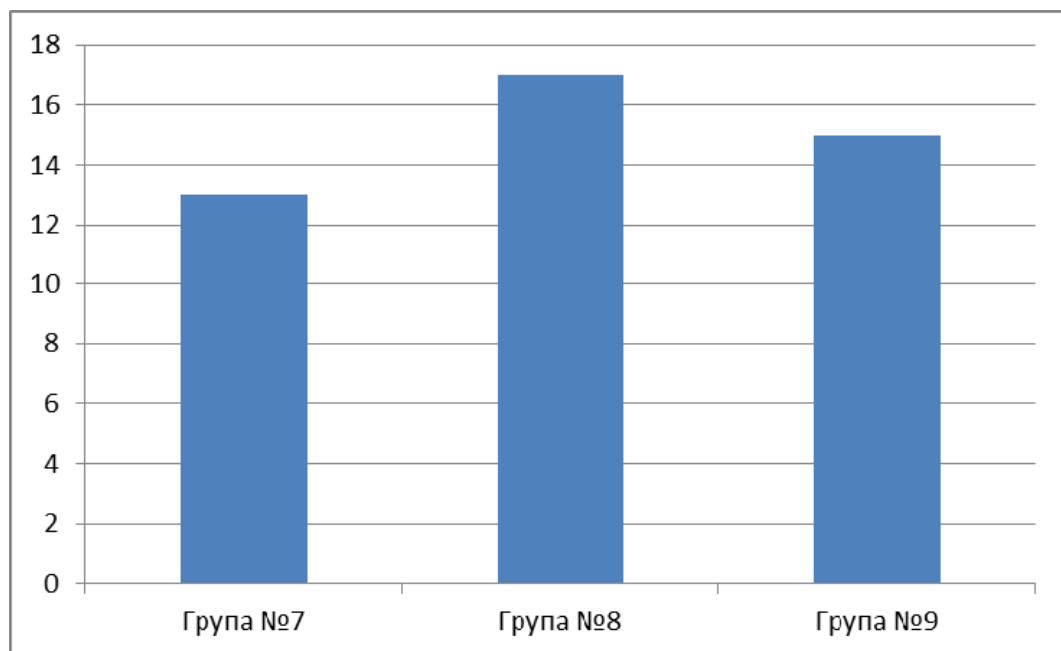


Рис. 7.11. Кількість епізодів виникнення поодиноких надшлуночкових екстрасистол (%).

У пацієнтів фіксувались поодинокі надшлуночкові екстрасистолі кількість епізодів виникнення серед груп дослідження наведено на рис. 7.12.

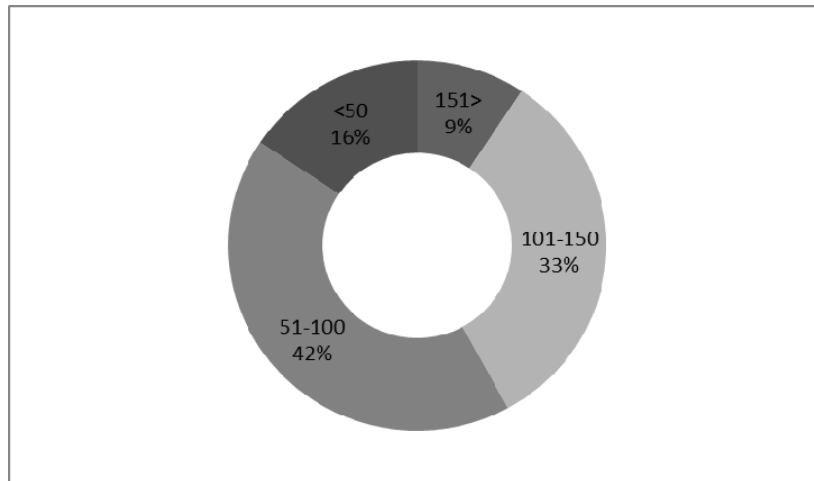


Рис. 7.12. Кількість епізодів виникнення надшлуночкових аритмій в ранньому післяопераційному періоді.

Після аналізу частоти виникнення шлуночкових порушень, було з'ясовано, що частота виникнення поодиноких екстрасистол складала 100 % випадків в усіх групах дослідження (рис.7.13). Але при аналізі цих епізодів ми виявив, що групові та парні епізоди виникали частіше в групі №8, а саме 12,5 % та 44,4 %, тоді як в групі №9 – в 8,4 % та 37 %, а сьомій групі – 5,2 % та 36 %. Тобто в групі титрованого застосування кетаміну групові епізоди виникали 2,2 рази, а парні на 19 % частіше ніж в групі, де застосовувався лідокаїн, що можна пов'язати з фармакологічними властивостями препаратів (рис. 7.14).

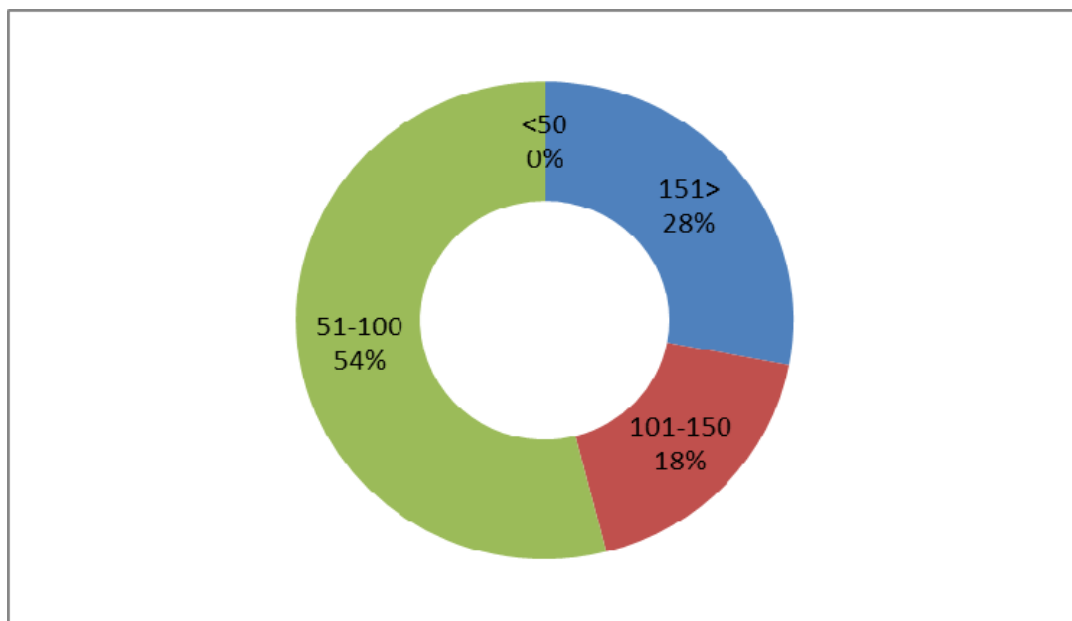


Рис. 7.13. Кількість епізодів виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол.

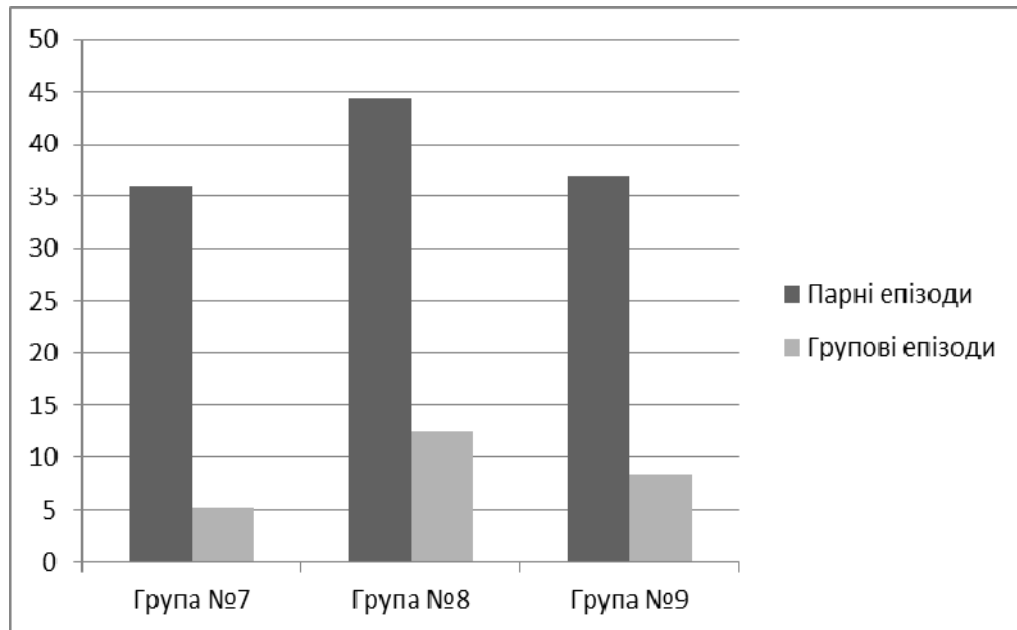


Рис. 7.14. Кількість виникнення парних та групових епізодів поодиноких шлуночкових екстрасистол в групах дослідження.

Одним з основних факторів застосування ЕКГ є те, що вона відіграє ключову роль у діагностиці ішемії міокарда [117]. Одним з найважливіших маркерів ішемії є відхилення сегмента ST.

Оскільки тривала ішемія може призвести до інфаркту міокарда та втрати функціонуючого серцевого м'яза, важливо виявити ці зміни на початку, щоб можна було розпочати лікування [225]. Хоча ЕКГ з 12-ма відведеннями є стандартним діагностичним інструментом для діагностики ішемії, вона має суттєве обмеження, оскільки записує електричну активність лише на короткий проміжок часу [229]. Під час епізоду ішемії міокарду початок на ЕКГ може бути нормальним або малоінформативним і розвиватися з часом [Houghton]. У практичних вказівках щодо фіксації цих змін рекомендуються серійні ЕКГ у 12-ти відведеннях, однак між записами значні події можуть бути пропущені [231, 225]. Постійний моніторинг сегмента ST можливий на багатьох сучасних моніторах і дозволяє в режимі реального часу виявити депресію ST та підвищення рівня ST [51]. Це може бути корисним для пацієнтів, хворих з підозрою на ішемію, але без змін ЕКГ, а також ситуацій, коли присутній високий ризик мовчазної ішемії, наприклад у пацієнтів, які після серцевої хірургії були

седативними і вентильованими [229]. Під час АСУ, що не підвищують ST, виявлення ST змін сегмента можуть сприяти класифікації ризику та прийняттю рішень насамперед щодо того, чи слід продовжувати термінову коронарну ангіографію [61].

Хоча ці показання досить широкі, на жаль, моніторинг сегмента ST недостатньо використовується в клінічній практиці [191, 195]. Причинами цього є недостатня обізнаність, дефіцит ресурсів та обмежена підтримка лікарів. Автори відзначають, що для сегменту ST немає ознак моніторингу I класу. Це викликає настороженість лікарів щодо виникнення необґрунтованої тривоги. Як і при виявленні аритмії, моніторинг сегмента ST не рекомендується проводити після рутинної ангіографії, неускладненого ПС або низькому ризику та несерцевого болю в грудях [210].

Так, у нашому дослідженні значимої дислокації сегменту ST не було зафіксовано в жодного пацієнта. Аналіз порушень ритму, дислокації сегменту ST, тривалості інтервалу QT проводився автоматично і практично не потребував додаткового часу з боку медичного персоналу.

На наш погляд, подальший розвиток систем електрокардіографічного моніторингу у кардіохірургічному стаціонарі буде полягати у першу чергу в розвитку програмного забезпечення, а саме у доповненні функцій реєстрації електрокардіографічних «подій», які вже відбулися, функціями прогнозу ускладнень, які можуть виникнути у короткостроковій та середньостроковій перспективі. Такі дослідження вже проводяться авторами цієї роботи.

Висновки

1. Серед пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні при аналізі кількості виникнення надшлуночкових екстрасистол в середньому спостерігались у $14,8 \pm 5,4$ % в ранньому післяопераційному періоді
2. У всіх пацієнтів було зафіксовано епізоди поодиноких шлуночкових екстрасистол у кількості не менше 50 за період спостереження.
3. В групі титрованого застосування кетаміну №7 групі епізоди

шлуночкових екстрасистол виникали 2,2 рази, а парні на 19 % частіше ніж в групі, № 7 де застосовувався лідокаїн, що можна пов'язати з фармакологічними властивостями препаратів

4. Значимої дислокації сегменту ST не було зафіксована в жодного пацієнта.

5. Післяопераційний моніторинг ЕКГ за допомогою моніторингової системи є доступною і практичною методикою, яка потребує мінімум ресурсів та часу з боку медичного персоналу, а її застосування має перспективне місце в післяопераційному моніторингу в кардіохірургічному стаціонарі.

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО. Тривалий електрокардіографічний моніторинг у кардіохірургічному стаціонарі: сучасні погляди та досвід застосування телемоніторингової системи після стентування коронарних артерій. Медицина неотложных состояний. 2020;4:69–77.

2. Савчак ЯО, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. ЕКГ-діагностика: від Ейнтховена до сучасного серцевого моніторингу. Медицина неотложных состояний. 2018;2:121–4.

3. Дзюба ДО. Інтраопераційна динаміка рівня інтерлейкіну-6 під час планового коронарного стентування за різних підходів до анальгоседації Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;2:15–20.

4. Dziuba D, Veremchuk S, Loskutov O. Influence of acute coronary syndrome on intraoperative dynamics of il-6 during coronary revascularization. Eureka: Health Sciences. 2020;5:16–21.

5. Loskutov OA, Druzhyna OM, Dziuba DO, Maruniak SR, Loskutov DO, Veremchuk SF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during percutaneous coronary intervention in patients with Coronary Heart Disease. J Extra Corpor Technol. 2020;52(3):196–202.

6. Веремчук СФ, Фуркало АС, Дзюба ДО, Хохлов АВ, Лоскутов ОА.

Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(6):88–94.

7. Веремчук СФ, Маруняк СР, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Рівні сироваткового с-реактивного білка та інтерлейкіну-6 як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(3):39–43.

РОЗДІЛ 8

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДОСЛІДЖУВАНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІЇ ПІД ЧАС СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

8.1. Порівняння дозувань анестетика зі врахуванням методик введення препаратів для аналгоседації

Як і 10 років тому так і на сьогоднішній день немає єдиного підходу до седації в інтервенційній кардіології. Немає, а ні єдиної думки щодо рутинного застосування седації, а ні розуміння як і які компоненти седації застосовувати. Так, бензодіазепіни найбільш часто використовують анестезіологи в США, там частота їх застосування сягає 50 %. А опіати частіше використовують по за північною Америкою, так у США морфін використовують в 60 % а в країні в 30 %, а реміфентаніл 30 % на 16 % [44, 151, 181, 261].

У наших дослідженнях ми використовували основні препарати та підходи, що є вживаними у нас в Країні. На сьогоднішній день немає універсального анестетика та анальгетика, який би задовольнив всі потреби анестезіолога та не мав би виражених побічних ефектів. Тому використання різних підходів до анестезіологічного забезпечення, розуміння їх особливостей та пошук найкращих варіантів є одним з першочергових завдань.

Так ми досліджували дев'ять груп, із яких було вісім груп дослідження. В основі основних груп була седація розчином пропофолу, а в залежності від ад'ювантів та анальгетичного агенту для седації ми використовували ту, чи іншу кількість цього розчину. Цей розчин є одним з найчастіш використовуваним для седації та застосовується як основний агент внутрішньовенної анестезії [130, 160, 206, 260, 276].

Але він має ряд побічних ефектів, які мають особливе значення при анестезії зі збереженим спонтанним диханням. Так, на перше місце серед цих ефектів виходять гіпотензія [47, 76] та пригнічення самостійного дихання [90, 167].

Тому зменшення дозувань цього препарату за рахунок використання засад мультимодальної анестезії, а саме як інтеракції анестетиків, так і дії на різні рецептори та ланки призводять до зменшення кількості препаратів, що використовуються, а отже и кількості побічних ефектів [50, 52, 222].

Виходячи з усього, по-перше в цьому розділі ми розглянемо об'єм розчину пропофолу, що було витрачено на індукцію та для підтримання анестезії. Для співставності груп дослідження ми будимо порівнювати кількість основного седативного агенту серед співставних груп, а саме серед груп де був один рівень седації. Так, на другому етапі нашої роботи ми встановили, що оптимальним рівнем седації є «поверхнева» седація III за Ramsey. Отже, це були групи з третої по дев'яту.

Щодо кількості р-ну пропофолу, що знадобилося для індукції, то ці значення представлено на рис. 8.1.

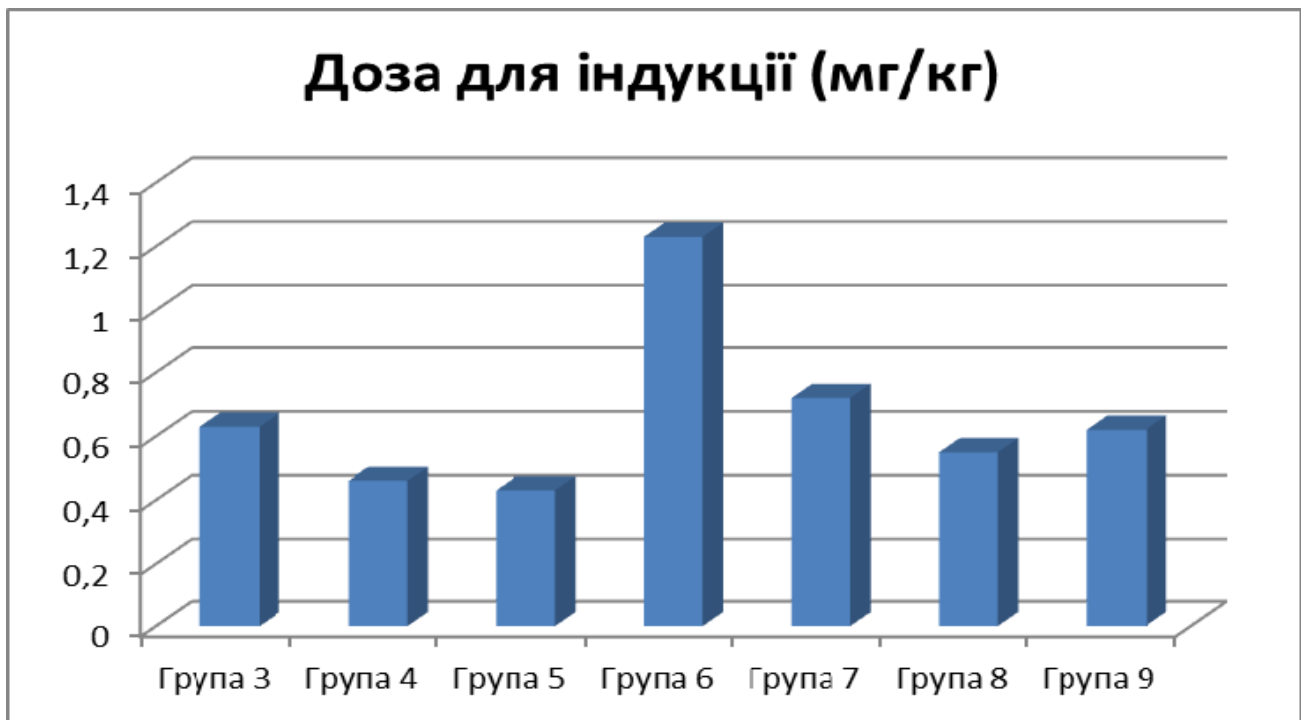


Рис. 8.1. Доза розчину пропофолу для індукції на рівні седації III за Ramsey.

При проведенні аналізу рис. 8.1. ми можемо розмістити наші групи від тієї в якій знадобилося найбільше пропофолу, до найменшого (табл. 8.1).

Рейтинг споживання р-ну пропофолу на індукцію

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість пропофолу, що витрачено на індукцію (мг/кг)
1	№6	«безопіатної анестезії»	1,23±0,21
2	№7	«малоопіатної анестезії»	0,66±0,19
3	№3	«фентанілу та пропофол»	0,63±0,29
4	№9	«персоналізованої анестезії»	0,62±0,19
5	№8	«титрованого застосування кетаміну»	0,55±0,32
6	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	0,46±0,28
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	0,43±0,24

Отже, найбільше розчину анестетику знадобилося для досягнення індукційної дози в групі, де застосовувався у якості анальгетика лідокаїн, що і підтверджує те, що він має мінімальні седативні властивості та вплив на рівень седатії. Так, після цієї групи, майже з однаковими значеннями ідуть групи 7,3 та 9. Так в групі 7 для індукції знадобилося на 46 % менше пропофолу ($p=0,007$), для 3-ї – на 49 % ($p=0,001$), а для 9-ї – на 50,6 % ($p=0,001$). Це ми можемо пояснити, що індукція в цих групах проходила однаково, а саме було введено 1,5 мкг/кг р-ну фентанілу.

На 5-му та 6-му місці стоять групи, де застосовувався розчин кетаміну в поєднанні з розчином фентанілу на індукцію. Так, для досягнення рівня «поверхневої» седатії в групі №8 знадобилося менше пропофолу, ніж в шостій групі на 55 % ($p=0,0001$), а в 4-ї групі – на 63 % ($p=0,000$). Враховуюче, той факт, що в групі де кетамін вводився титровано, його було введено на 28 % менше

($0,18 \pm 0,06$ мг/кг), ніж в четвертій групі ($0,25$ мг/кг), то і розчину пропофолу було витрачено на 16 % ($p=0,031$) менше, що підтверджує вплив кетаміну на процес седації та його психотропні ефекти.

Найбільш «впливовим агентом» на процес індукції виявився діазепам, так як при його застосуванні доза пропофолу була меншою на 65 % ($p=0,000$), що підтверджує седативні ефекти цього препарату.

В цьому ж ключі ми розглянемо дози розчину пропофолу, що знадобилися для підтримання аналгоседації на рівні «поверхневої седації» в цих же групах (рис. 8.2).

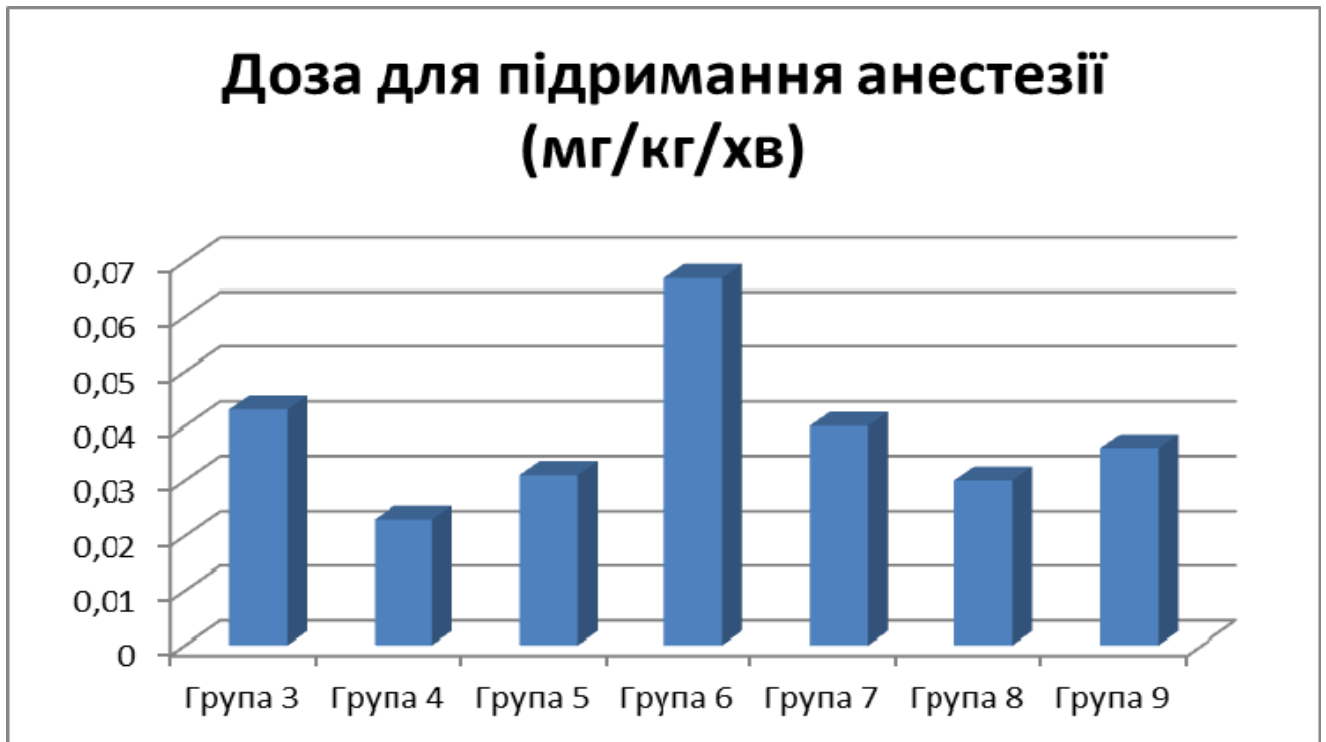


Рис. 8.2. Доза розчину пропофолу, що знадобилася для підтримання аналгоседації на рівні седації III за Ramsey.

Для наочності, ми також розмістимо наші групи в порядку від більшого до меншого дозування для підтримання анестезії (табл. 8.2). Так як і при індукції найбільше анестетика знадобилося в групі «безопіатної анестезії», але на другу місце в цьому рейтингу вийшла третя група, де застосовулася комбінація фентанілу з пропофолом та ця кількість була менше на 36 % ($p=0,008$). Ця група

помінялася місцями з сьомою групою «малоопіатною анестезією» та стала менше шостої групи на 41 % ($p=0,003$). Це можна пояснити, що одночасно з розчином пропофолу та фентанілу під час оперативного втручання відбувалась інфузія лідокаїну. На четвертому місці опинилася група дев'ять з «персоналізованою» схемою введення фентанілу в якій було витрачено менше пропофолу ніж в сьомій групі на 46 % ($p=0,001$) та ніж в групі зі звичайною схемою – на 16,3 % ($p=0,024$), що доводить її переваги.

Таблиця 8.2

**Рейтинг споживання р-ну пропофолу, що знадобилося для підтримання
аналгоседації на рівні седації III за Ramsey**

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість пропофолу, що витрачено на індукцію (мг/кг/хв)
1	№6	«безопіатної анестезії»	0,067±0,019
2	№3	«фентаніл та пропофол»	0,043±0,021
3	№7	«малоопіатної анестезії»	0,04±0,027
4	№9	«персоналізованої анестезії»	0,036±0,014
5	№5	«збалансованого застосування сибазону»	0,031±0,011
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	0,03±0,014
7	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	0,023±0,017

Найменше споживання анестетичного агенту було відмічено в групі №5, де було спожито на 54 % ($p=0,0001$) і це ми пов'язуємо з седативними властивостями сибазону. Приблизно ж таку кількість розчину пропофолу було витрачено і на групу №8, а саме на 55 % менше ($p=0,0001$). А найменшу

кількість пропофолу було спожито в групі №4, а саме на 66 % ($p=0,0000$) менше ніж в групі де не було застосовано опіатів в порівнянні з групою №6. Це може підтверджувати як те, що кетамін має одні з найкращих властивостей інтеракції так і те, що він має седативні потенціюючі ефекти, особливо маючи на увазі те, що в цій групі головокружіння відчували майже половина пацієнтів, що можна і розглядати як психотичний ефект.

8.2. Порівняльна характеристика та рейтингова оцінка параметрів гемодинаміки під час стентування коронарних артерій

Під час стентування коронарних артерій одним з важливих аспектів є моніторинг гемодинаміки. Обов'язково кожна рентген операційна повинна бути оснащена анестезіологічним монітором. Контроль артеріального тиску рекомендовано рутинно вимірювати кожні 10 хвилин, а контроль частоти серцевих скорочень та ЕКГ повинна проводитись постійно [31].

Під час процедур стентування коронарних артерій, особливо під час балонопластики та встановлення стенту можливо розвинення реперфузійного синдрому з реакцією центральної гемодинаміки та навіть розвиток шокових станів [71, 114].

Отже, ми вимірювали показники гемодинаміки на кожному етапі пері операційного періоду. Так до оперативного втручання не було відмічено достовірних відмінностей між групами дослідження. Середній систолічний в групах складав $126,73 \pm 22,4$ мм.рт.ст., діастолічний – $81,03 \pm 17,5$ мм.рт.ст., а ЧСС – $71,9 \pm 10,6$.

Але на етапі індукції, а на цьому етапі як відомо найчастіше виникають гемодинамічні зміни, ми виділили ряд особливостей. Показники рівня параметрів гемодинаміки представлено на рис. 8.3.

Під час оцінки параметрів гемодинаміки слід зауважити, що небажаними є як найвищі, так і найнижчі показники, оскільки ані гіпотензія, ані гіпертензія не є найкращим для хворого.

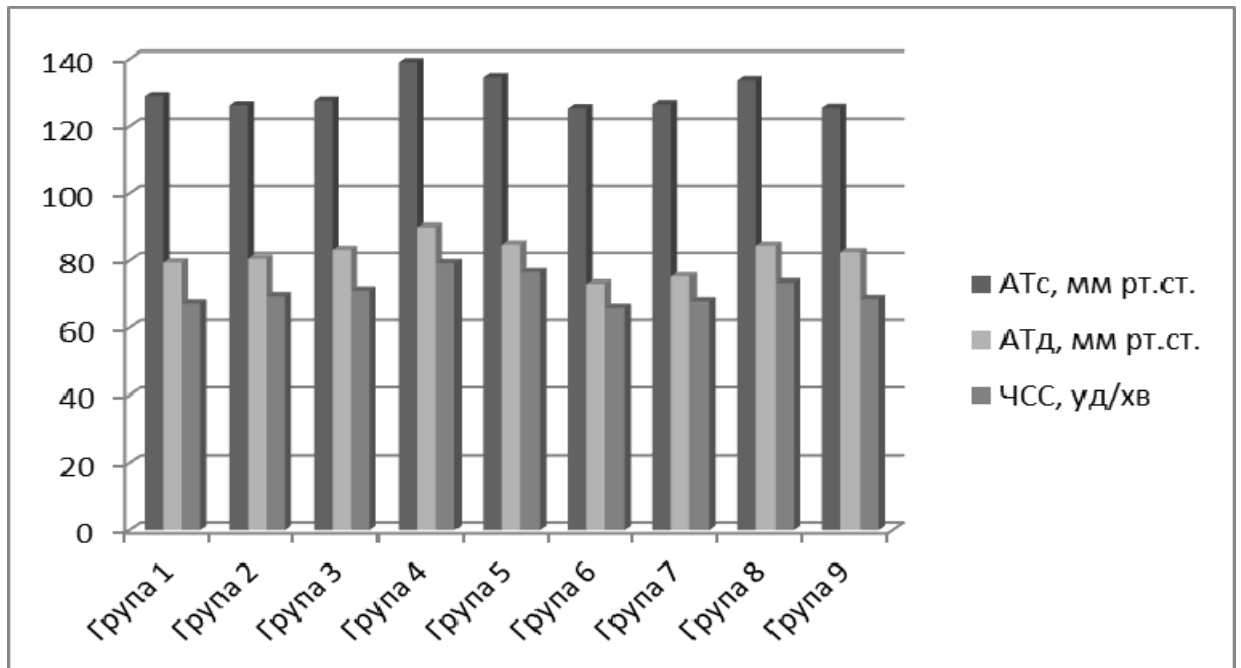


Рис. 8.3. Показники гемодинаміки на етапі індукції під час стентування коронарних артерій.

Навпаки, ліпшим є підтримання середніх показників. Так, при оцінці систолічного тиску майже всі показники були без відхилень від нормальних значень АТ, навіть маючи на увазі, що у більшості пацієнтів в анамнезі було захворювання на артеріальну гіпертензію. Але, все ж таки, найвищий показник був в групі №4, де застосовувався кетамін (на 9 % від контрольної групи ($p=0,078$) і на 10 % від групи №9 ($p=0,057$) з найнижчими показниками (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Рейтинг показників систолічного тиску на етапі індукції

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	138,97±17,26
2	№5	«збалансованого застосування сибазону»	134,47±15,72
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	133,56±15,35
4	№1	«контрольна група»	128,7±18,43

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	127,37±19,73
6	№7	«малоопіатної анестезії»	126,2±19,2
7	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	125,94±20,38
8	№6	«безопіатної анестезії»	124,97±16,46
9	№9	«персоналізованої анестезії»	125,15±20,57

Аналіз показників діастолічного тиску мав подібну тенденцію до гіпердинамії в 4-й групі де вони були вищі за групу контролю на 13 % ($p=0,126$) та групи з нижчими показниками – №7 на 19 % ($p=0,037$) (табл. 8.4).

Таблиця 8.4

Рейтинг показників діастолічного тиску на етапі індукції

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	89,97±13,98
2	№5	«збалансованого застосування сибазону»	84,73±17,68
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	84,46±10,62
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	83,16±19,46
5	№9	«персоналізованої анестезії»	82,47±17,53
6	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	80,53±16,83
7	№1	«контрольна група»	79,43±13,47
8	№7	«малоопіатної анестезії»	75,2±10,2
9	№6	«безопіатної анестезії»	73,13±12,29

Під час аналізу ЧСС на етапі індукції тенденції до гіпердинамії виявлено також в групі кетамінової анестезії №4 на 10 % ($p=0,061$), ніж в групі контролю та на 17 % ($p=0,028$), ніж в групі «безопіатної» анестезії (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

Рейтинг показників частоти серцевих скорочень на етапі індукції

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	79,21±11,37
2	№5	«збалансованого застосування сибазону»	76,47±10,86
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	73,42±9,85
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	71,09±7,62
5	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	69,47±8,26
6	№9	«персоналізованої анестезії»	68,63±7,91
7	№7	«малоопіатної анестезії»	67,9±10,3
8	№1	«контрольна група»	67,33±9,14
9	№6	«безопіатної анестезії»	65,97±9,28

Також слід зауважити, що група «безопіатної» анестезії займає в обох рейтингах (див. табл. 8.3., 8.4. та 8.5) низькі позиції, що можна пов'язати з відносно більшою кількістю пропофолу (див. пвдрозділ 8.1).

Показники інтраопераційного тиску представлено на рисунку 8.4. На себе звертає увагу, що при аналізі рейтингової оцінки показників гемодинаміки найбільші показники в групі №4 де застосовувався кетамін, а саме максимальні показники АТс більші ніж в контрольній групі на 4,8 % ($p=0,159$) та на 10 % ($p=0,035$), ніж в. групі «безопіатної» анестезії; максимальні показники АТд – на 9 % ($p=0,042$) та на 16 % ($p=0,022$), ніж в. групі «безопіатної» анестезії; максимальних показчиків ЧСС на 6 % ($p=0,142$) та на 9 % ($p=0,074$), ніж в. групі

«малоопіатної» анестезії; мінімальних показників ЧСС на 5 % ($p=0,283$) та на 9 % ($p=0,041$), ніж в. групі «безопіатної» анестезії.

Слід зауважити, що найнижчі показники виявлено було в групах №6 та №7 де застосовувався розчин лідокаїну, що було описано вище (табл. 8.6-8.11).

Таблиця 8.6

Рейтинг максимальних показників систолічного тиску на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	152,73±11,18
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	151,82±12,53
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	150,62±9,79
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	149,74±17,75
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	148,56±10,76
6	№1	«контрольна група»	146,42±10,51
7	№9	«персоналізованої анестезії»	145,71±11,83
8	№7	«малоопіатної анестезії»	141,6±14,7
9	№6	«безопіатної анестезії»	136,9±11,9

Таблиця 8.7

Рейтинг мінімальних показників систолічного тиску на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№5	«збалансованого застосування сибазону»	124,38±15,73
2	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	122,73±14,47
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	120,73±14,47

Продовження табл. 8.7

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
4	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	120,49±12,37
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	118,38±12,47
6	№1	«контрольна група»	116,53±11,71
7	№6	«безопіатної анестезії»	115,6±13,3
8	№9	«персоналізованої анестезії»	115,52±14,37
9	№7	«малоопіатної анестезії»	113,1±9,4

Таблиця 8.8

Рейтинг максимальних показників діастолічного тиску на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	96,97±11,21
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	92,85±10,75
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	92,35±8,63
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	91,63±9,83
5	№5	«збалансованого застосування сибазону»	91,54±13,69
6	№1	«контрольна група»	89,53±7,68
7	№9	«персоналізованої анестезії»	87,84±11,37
8	№7	«малоопіатної анестезії»	83,8±10,8
9	№6	«безопіатної анестезії»	81,9±8,7

Таблиця 8.9

Рейтинг мінімальних показників діастолічного тиску на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№5	«збалансованого застосування сибазону»	77,53±15,83
2	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	75,25±12,29
3	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	73,26±9,83
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	72,43±10,36
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	71,59±10,09
6	№1	«контрольна група»	70,14±8,27
7	№7	«малоопіатної анестезії»	69,6±7,4
8	№9	«персоналізованої анестезії»	68,38±9,53
9	№6	«безопіатної анестезії»	65,3±7,8*

Таблиця 8.10

Рейтинг максимальних показників ЧСС на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	89,62±11,73
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	87,74±11,63
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	85,74±12,44
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	85,63±10,75
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	85,37±9,84
6	№1	«контрольна група»	84,47±10,77

Продовження табл. 8.10

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
7	№6	«безопіатної анестезії»	83,76±11,4
8	№9	«персоналізованої анестезії»	82,41±8,73
9	№7	«малоопіатної анестезії»	81,92±9,6

Таблиця 8.11

Рейтинг мінімальних показників ЧСС на основному етапі

Місце	Група	Характеристика групи	Показники артеріального тиску (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	67,37±6,89
2	№5	«збалансованого застосування сибазону»	65,79±9,73
3	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	65,68±5,78
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	65,28±9,35
5	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	64,57±6,63
6	№1	«контрольна група»	63,83±8,61
7	№9	«персоналізованої анестезії»	63,25±7,38
8	№7	«малоопіатної анестезії»	62,7±10,5
9	№6	«безопіатної анестезії»	60,8±9,4

Після оперативного втручання та в ранньому післяопераційному періоді достовірних відмінностей між показниками гемодинаміки не відмічалось (рис. 8.3).

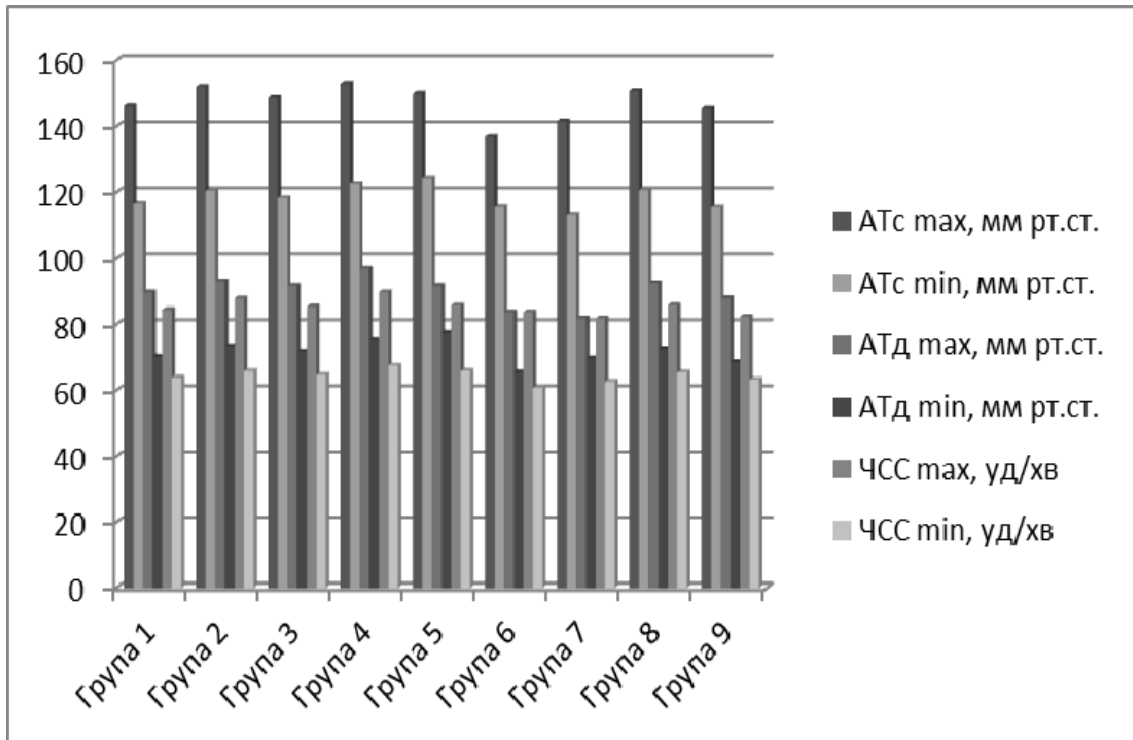


Рис. 8.3. Показники гемодинаміки на етапі індукції під час стентування коронарних артерій.

Але звертає на себе увагу тенденція до нижчих показників контрольної групи, що пояснюється тривалою седативною дією діазепаму та в шостій групі, що ми можемо пояснити вищою, ніж в інших групах, кількістю пропофолу (рис. 8.4, 8.5).

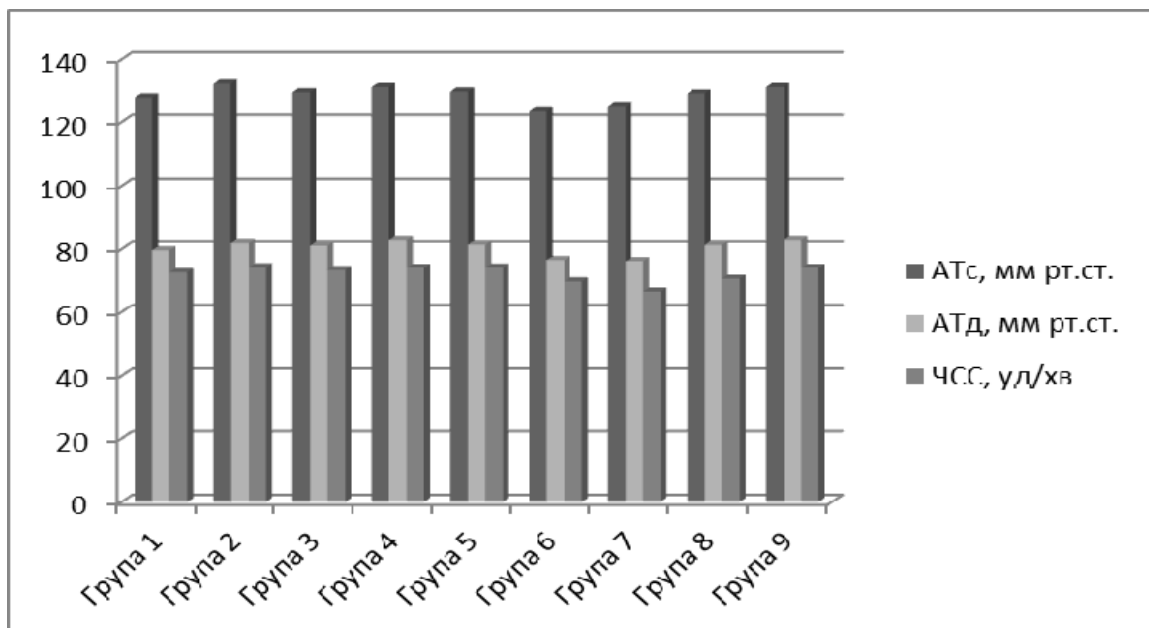


Рис. 8.4. Показники гемодинаміки після закінчення стентування коронарних артерій.

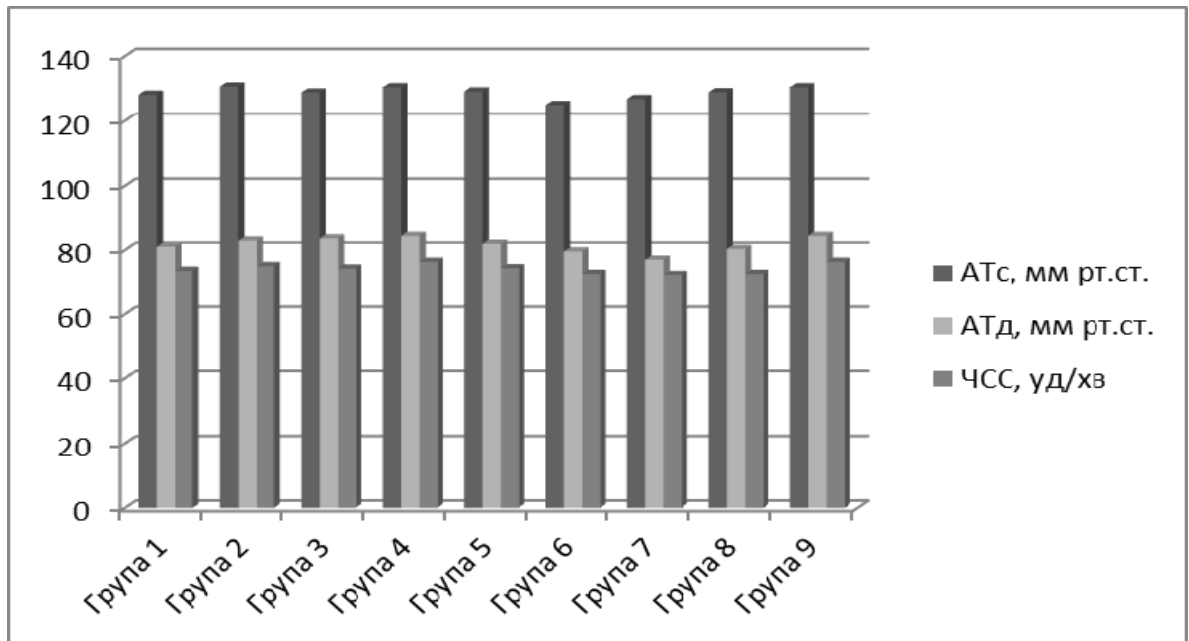


Рис. 8.5. Показники гемодинаміки після закінчення стентування коронарних артерій.

8.3. Порівняльна характеристика та рейтингова оцінка параметрів зовнішнього дихання під час стентування коронарних артерій

Під час оперативного втручання в рентгенхірургічній лабораторії в плані безпеки пацієнта контроль адекватності дихання займає одне з перших, як що не перше місце. Але різноманіття препаратів, що застосовуються під час стентувань коронарних артерій, втім чи іншому ступеню впливають на функцію зовнішнього дихання.

При застосуванні бензодіазепінів під час седації пов'язано зі зниженням спонтанної хвилиної вентиляції та збільшення діоксину вуглеводню у крові [96]. Також необхідно враховувати той факт, що також і наркотичні анальгетики, зокрема фентаніл [120, 179, 184] та сам р-н пропофолу, як базис при седації [168, 212] мають дозозалежний ефект депресії на функцію зовнішнього дихання.

Під час стентування коронарних артерій стандартним методом інтраопераційного моніторингу зовнішнього дихання є моніторинг сатурації. Ми обговоримо дані виходячи з основних етапів оперативного втручання (рис. 8.6).

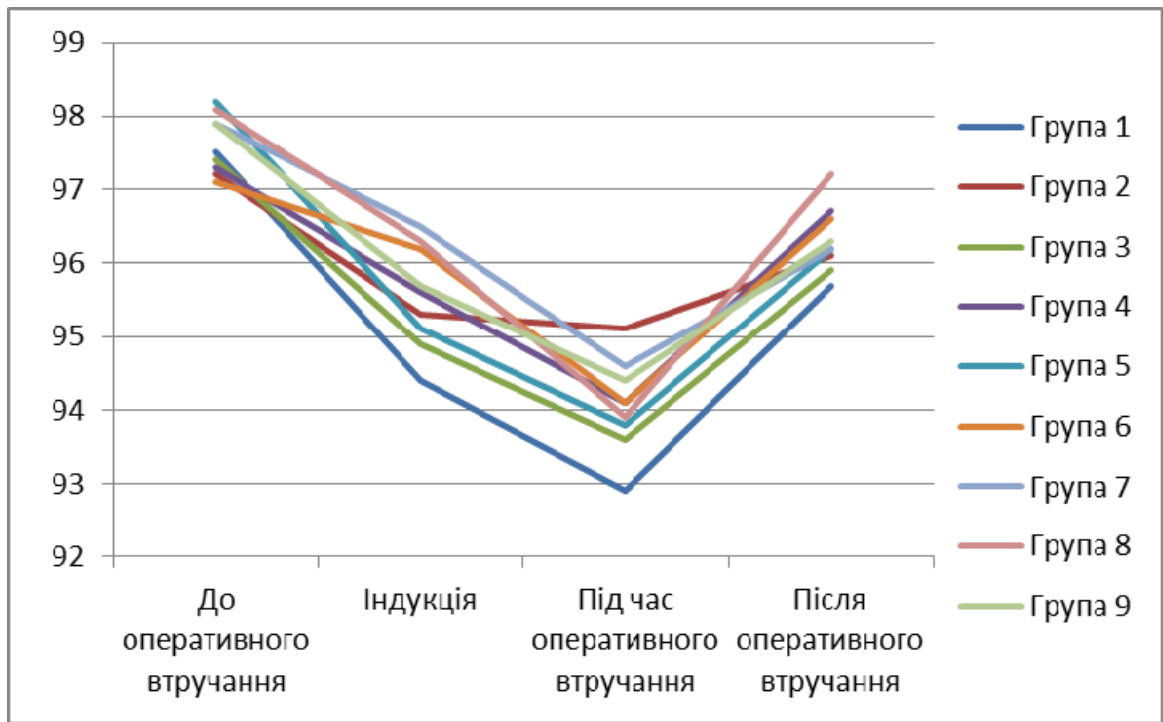


Рис. 8.6. Показники сатурації протягом оперативного втручання.

Як можна побачити з рисунка 8.6., то нижчі показники сатурації ми спостерігали в групі контролю, це ми можемо пов'язати з надлишковою седативною дією діазепаму. А найвищі показники під час основних етапів – в 2-й груп, а це пов'язано з тим, що рівень седації під час оперативного втручання був «анксіолізіс» та пацієнт на основних етапах знаходився максимально наближено до свідомості.

Для більш детального розгляду ми проведемо рейтингову оцінку етапів дослідження, але без групи №2. Так, до оперативного втручання ми не відмітили різниці між групами дослідження, то почнемо з етапу коіндукції (табл. 8.12). Так, найкращі показники на цьому етапі були у групах зі застосуванням «малоопіатної» анестезії та «титрованого застосування кетаміну», а найгірші показники були у пацієнтів контрольної групи.

Під час основного етапу оперативного втручання на першому місці була група №2, що ми відносимо за рахунок рівня седації, а на другому та третьому місці групи зі збалансованими методами анестезії. Найгірші показники були в групі контролю (табл. 8.13).

Таблиця 8.12

Рейтинг показників сатурації на етапі індукції

Місце	Група	Характеристика групи	Показники сатурації (%)
1	№7	«малоопіатної анестезії»	96,5±3,1
2	№8	«титрованого застосування кетаміну»	96,3±2,6
3	№6	«безопіатної анестезії»	96,2±2,7
4	№9	«персоналізованої анестезії»	95,7±2,74
5	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	95,6±2,43
6	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	95,3±2,58
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	95,1±2,69
8	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	94,9±2,26
9	№1	«контрольна група»	94,4±2,76

Таблиця 8.13

Рейтинг показників сатурації етапі встановлення стенту

Місце	Група	Характеристика групи	Показники сатурації (%)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	95,1±3,37
2	№7	«малоопіатної анестезії»	94,6±3,4
3	№9	«персоналізованої анестезії»	94,4±3,6
4	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	94,1±2,9
5	№6	«безопіатної анестезії»	94,1±3,6
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	93,9±3,15
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	93,8±3,22
8	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	93,6±2,74
9	№1	«контрольна група»	92,9±3,78

На етапі після закінчення операції найкращі показники були в групах де застосовували кетамін (табл. 8.14), що можна віднести на рахунок його властивостей протекції функції зовнішнього дихання, підтримання функціональної залишкової ємності легень та може попереджувати бронхоспазм.

Таблиця 8.14

Рейтинг показників сатурації після оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники сатурації (%)
1	№8	«титрованого застосування кетаміну»	97,2±2,53
2	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	96,7±2,2
3	№6	«безопіатної анестезії»	96,6±2,7
4	№9	«персоналізованої анестезії»	96,3±3,48
5	№7	«малоопіатної анестезії»	96,2±2,4
6	№5	«збалансованого застосування сибазону»	96,2±2,5
7	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	96,1±3,22
8	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	95,9±2,83
9	№1	«контрольна група»	95,7±2,46

Однак, моніторингу сатурації не завжди буває достатньо і пацієнту під час оперативного втручання необхідно доповнювати капнографією чи моніторингом газів крові. Під час моніторингу газів крові ми не відмітили відмінностей до оперативного втручання. Так середні показники проміж групами pO_2 становили $112,39 \pm 37,2$ мм.рт.ст., а pCO_2 – $39,59 \pm 8,4$ мм.рт.ст. Показники насичення крові киснем та двоокисом вуглецю під час наведено на рейтингових таблицях 8.15 та 8.16. Так, найкращі показники спостерігались в групі «без та малоопіатної» анестезії, а саме вони були на 14 % ($p=0,004$) в 6-й групі та на 15 % в 7-й ($p=0,001$) вище ніж в групі контролю, де були найгірші

показники (див. табл. 8.15). Що до рівня насичення крові двоокисом вуглецю, то тут ми маємо справу з «анти рейтингом», так найгірші показники мала група контролю чиї показники були вище на 12 % в 4-ї групи ($p=0,007$) та на 9 % ($p=0,007$) групи «малоопіатної анестезії». А якщо брати до уваги результати порівняння кислотно-лужного стану в цих групах, що представлено у розділі 5.4., то достовірні відмінності й вихід за референтні позначки надлишка основ, нижче ніж в 4-й на 35 % ($p=0,003$) та 8-й групі на 45 % ($p=0,001$) ніж в контрольній групі, що зі зниженням бікарбонату сНСО_3 , зі значенням на 9,6 % нижче ніж в групі №4 ($p=0,043$) та на 5,3 % ($p=0,081$) може свідчити о наявності явища ацидозу в післяопераційному періоді у цієї групі та це також підтверджує протективну роль кетаміну при збереженому зовнішньому спонтанному диханні.

Таблиця 8.15

Рейтинг показників насичення крові киснем під час оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мм.рт.ст)
1	№7	«малоопіатної анестезії»	121,38±19,3
2	№6	«безопіатної анестезії»	119,97±21,5
3	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	113,47±24,13
4	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	112,73±27,08
5	№8	«титрованого застосування кетаміну»	110,35±21,63
6	№5	«збалансованого застосування сибазону»	109,83±23,76
7	№9	«персоналізованої анестезії»	109,42±34,36
8	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	105,7±31,64
9	№1	«контрольна група»	103,67±22,05

Таблиця 8.16

**Рейтинг показників насичення крові двоокису вуглецю під час
оперативного втручання**

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мм.рт.ст)
1	№1	«контрольна група»	39,64±6,85
2	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	37,68±7,11
3	№8	«титрованого застосування кетаміну»	36,28±5,73
4	№9	«персоналізованої анестезії»	36,25±6,52
5	№6	«безопіатної анестезії»	35,94±4,9
6	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	35,93±7,53
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	35,74±5,75
8	№7	«малоопіатної анестезії»	35,29±5,3
9	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	34,69±6,41

Після оперативного втручання та ж сама тенденція зберігалась (табл. 8.17 та 8.18). Так на першому місці була група №4 показники якої були вищими за контрольну групу на 9,5 % ($p=0,015$). Що до «анти рейтингу» двоокису вуглецю, то контрольна група показала знов гірші результати та результати були більшими на 9,4 % ($p=0,037$), ніж в 4-й та 6,1 % ($p=0,057$), ніж в 8-й групах.

Таблиця 8.17

**Рейтинг показників насичення крові киснем після оперативного
втручання**

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мм.рт.ст)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	111,82±22,67
2	№7	«малоопіатної анестезії»	110,48±21,15

Продовження табл. 8.17

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мм.рт.ст)
3	№6	«безопіатної анестезії»	109,52±23,76
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	109,49±20,75
5	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	108,74±23,82
6	№5	«збалансованого застосування сибазону»	108,35±21,47
7	№9	«персоналізованої анестезії»	107,7±24,51
8	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	106,4±27,43
9	№1	«контрольна група»	105,51 ±24,16

Таблиця 8.18

**Рейтинг показників насичення крові двоокису вуглецю під час
оперативного втручання**

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мм.рт.ст)
1	№1	«контрольна група»	38,91±5,09
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	37,38±4,25
3	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	37,12±6,46
4	№6	«безопіатної анестезії»	36,94±4,75
5	№5	«збалансованого застосування сибазону»	36,73±4,86
6	№7	«малоопіатної анестезії»	36,72±3,62
7	№9	«персоналізованої анестезії»	36,71±6,82
8	№8	«титрованого застосування кетаміну»	36,64±3,94
9	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	35,57±4,25

8.4. Порівняльна характеристика та рейтингова оцінка стрес-відповіді та рівня тривожності й депресії під час стентування коронарних артерій

Основним завданням сучасної мультикомпонентної анестезії, а саме аналгоседації, є обмеження стрес-відповіді організму, в основі чого і знаходиться керування рівнем седації та анальгезії. Тому розуміння об'єктивного рівня стресу в періопераційному періоді дозволить оцінити ефективність обраної тієї чи іншої стратегії.

Під час роботи у операційній звичними методами є розуміння реакцій симпатичної нервової системи, такі як наприклад виникнення тахікардії чи гіпертензії. Також доступним методом оцінки рівня стресу є рівень глікемії (табл. 8.19 та 8.20) [23]. Так, до початку дослідження він в середньому склав $6,14 \pm 2,36$ ммоль/л та не містив різниці між групами дослідження. Значення цього показника представлено на рис. 8.7.

Таблиця 8.19

Рейтинг показників цукру крові під час оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (ммоль/л)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	$6,38 \pm 1,8$
2	№1	«контрольна група»	$6,26 \pm 1,8$
3	№6	«безопіатної анестезії»	$5,74 \pm 1,7$
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	$5,64 \pm 1,9$
5	№7	«малоопіатної анестезії»	$5,59 \pm 1,9$
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	$5,56 \pm 2,2$
7	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	$5,46 \pm 1,71$
8	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	$5,33 \pm 1,9$
9	№9	«персоналізованої анестезії»	$5,24 \pm 2,07$

Рейтинг показників цукру крові після оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (ммоль/л)
1	№6	«безопіатної анестезії»	6,29±1,8
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	6,24±1,6
3	№1	«контрольна група»	6,19±2,0
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	5,94±1,5
5	№7	«малоопіатної анестезії»	5,91±1,7
6	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	5,83±1,9
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	5,82±1,4
8	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	5,73±1,2
9	№9	«персоналізованої анестезії»	5,62±1,7

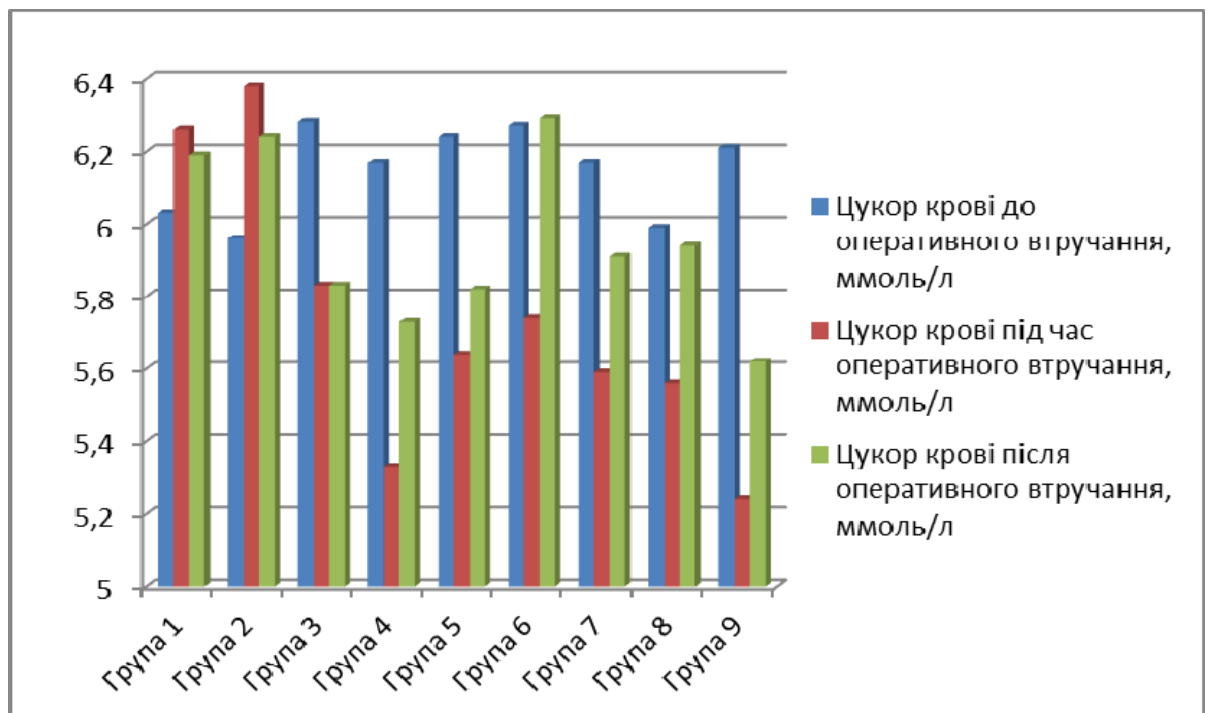


Рис. 8.7. Показники цукру крові в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

Якщо порівнювати інтроопераційні та післяопераційні показники, то в «антирейтингу» високі місця займають показники групи №2, де пацієнти знаходилися у стані «анксіолізісу» та контрольної групи, а найнижчі, тобто – кращі місця займають групи №4 зі застосуванням кетаміну та група з персоналізованою анестезією (табл. 8.21).

Таблиця 8.21

Рейтинг показників кортизолу під час оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мкг/дл)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	9,76±3,86
2	№1	«контрольна група»	8,83±4,58
3	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	7,73±2,79
4	№9	«персоналізованої анестезії»	7,55±4,35
5	№8	«титрованого застосування кетаміну»	7,19±4,29
6	№5	«збалансованого застосування сибазону»	7,12±3,86
7	№7	«малоопіатної анестезії»	6,96±2,84
8	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	6,79±3,98
9	№6	«безопіатної анестезії»	6,85±1,79

Але, для об'єктивізації оцінки стрес-відповіді ми вимірювали рівень кортизолу до та під час основного етапу оперативного втручання. Так, до оперативного втручання не було відмічено статистичної різниці між групами дослідження та від в середньому складав 9,54±3,67 ммоль/л. Але на основному етапі оперативного втручання ми відмітили, що вищі позиції в «антирейтингу» кортизолу, як і цукру крові, займають перша та друга групи, а найкращі позиції мають групи «малоопіатної анестезії» та збалансованого введення кетаміну.

Окрім таких об'єктивних ознак стрес-реакції організму в періопераційному періоді як рівень цукру та кортизолу, ми ще звертали нашу увагу й на ознаки психологічного комфорту, а саме наявність тривожності та депресії. Адже відомо, що у хворих на ІХС часто виникають ознаки цих порушень. Так, наприклад, одно з наймасштабніших досліджень з цього приводу в КНДР показало, що рівень депресії у пацієнтів з цим діагнозом сягає 50 %, тяжкі її форми було виявлено у 10 % [202]. Вважається, що наявність депресії погіршує прогноз, збільшує імовірність розвитку ІМ [54, 80, 102, 224] та навіть летальність [287]. В свою чергу, тривожність в періопераційному періоді викликає такі патофізіологічні явища як підвищення ЧСС, підвищення артеріального тиску, вазоконстрикцію, що особливо важливо під час ендovasкулярних втручань [46, 74].

Під час рентгенендоваскулярних процедур в кардіології ці явища розвиваються досить часто. Це відбувається не тільки із-за наявності у пацієнтів депресії та тривожності в анамнезі через основне захворювання, а й через недостатню інформованість пацієнта об особливостях оперативного втручання та недостатньої підготовки медичного персоналу з цих питань [109].

Для ідентифікації явищ як тривоги так і депресії ми використовували шкалу HADS «Госпітальну шкалу тривоги та депресії» як одну з найчастіш вживаних під час моніторингу цих станів, ІХС. Використання цієї шкали при дослідженні госпітального етапу у пацієнтів з серцево-судинною патологією може слугувати індикатором успіху лікування як для клініцистів, так і для дослідників, що вивчають це захворювання [158]. Шкала складається з двох частин по 7 запитань, одна частина відповідає тривожності, а інша за депресію. Так ми дослідили наших пацієнтів на наявність цих станів при поступленні в операційну та після оперативного втручання, коли вони надходили у відділення та знаходились у себе в палаті. На момент поступлення у операційну ми не виявили достовірної різниці між групами дослідження і середній рівень тривоги склав $11,3 \pm 2,8$ бали, що відповідає «клінічно значимій» тривозі, а середній рівень депресії склав $9,6 \pm 3,5$ бали, що відповідає «субклінічній» формі, але це значення знаходилось на межі клінічних форм (рис. 8.8 та 8.9).

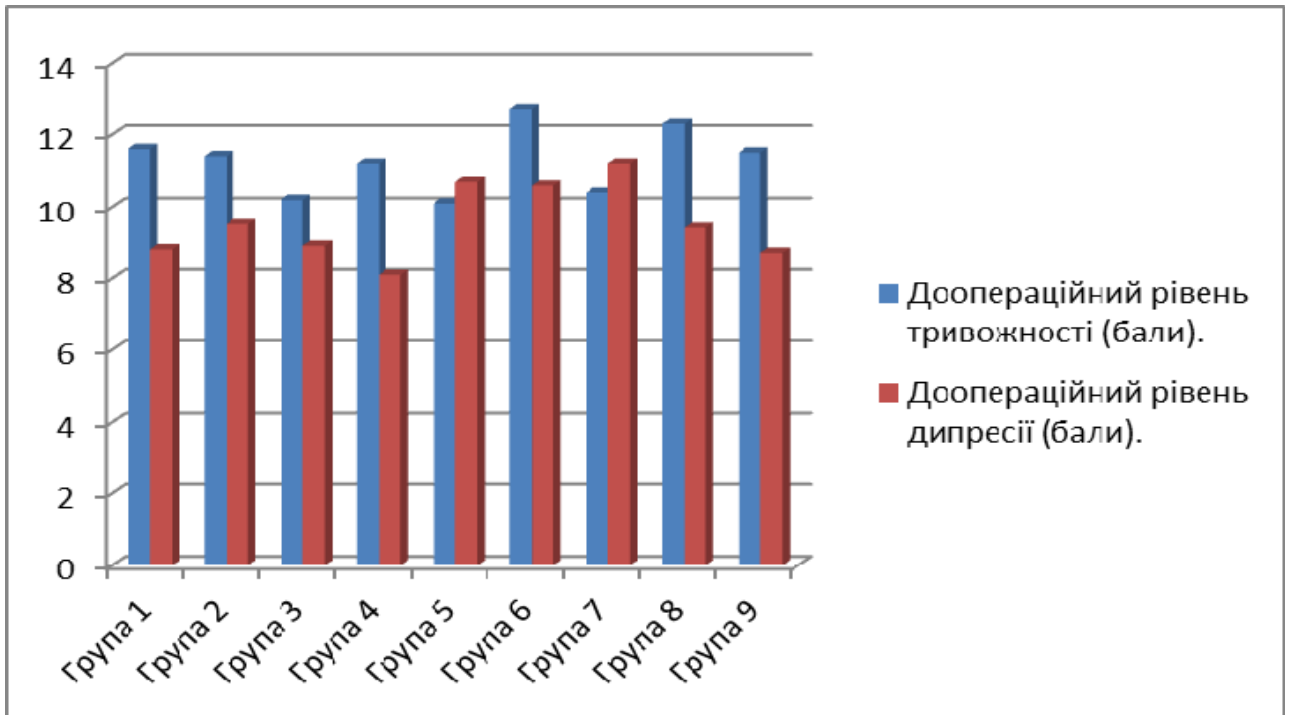


Рис. 8.8. Доопераційний рівень тривожності та депресії в групах дослідження.

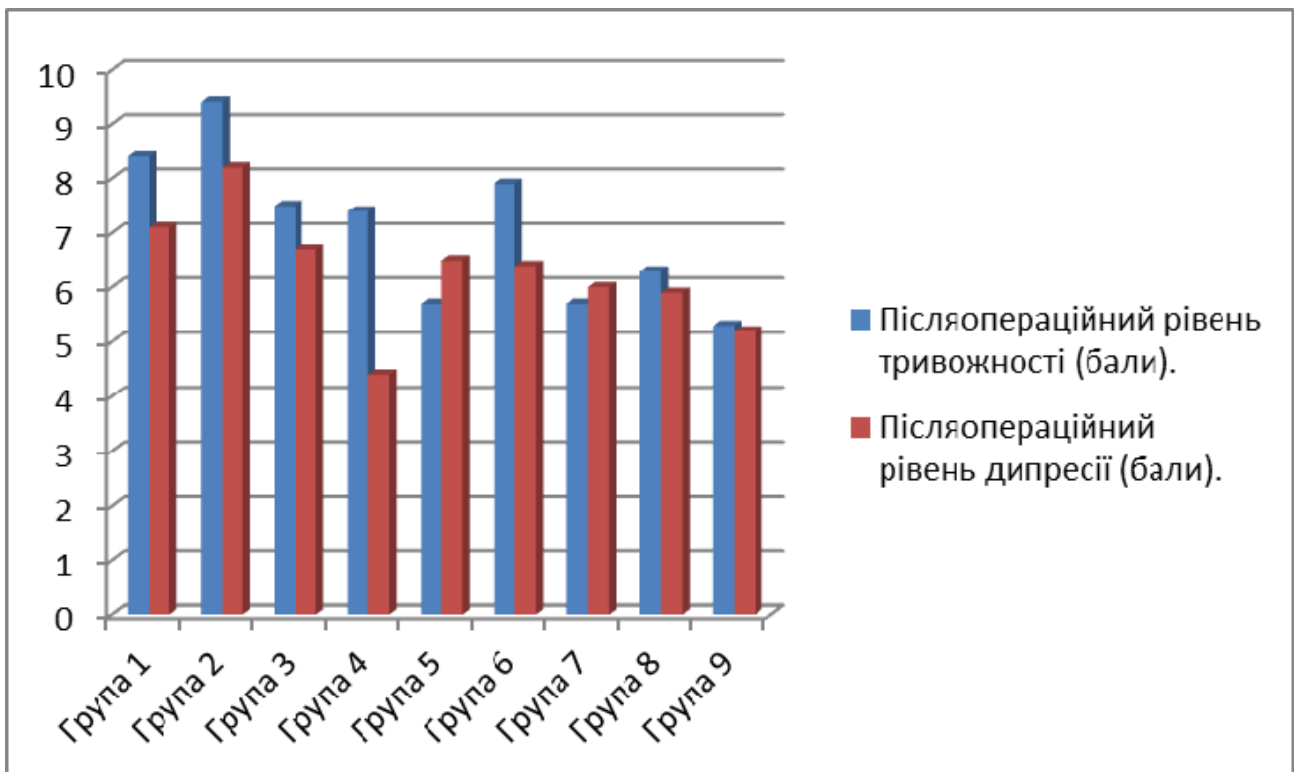


Рис. 8.9. Післяопераційний рівень тривожності та депресії в групах дослідження.

В післяопераційному періоді середній рівень тривожності знизився на 38 % і склав $7,1 \pm 2,7$ бали, що відповідає «субклінічної» формі тривожності, а середній рівень депресії – на 32 % і склав $6,3 \pm 3,1$ бали, що не відповідає депресії. Але якщо розглядати окремо групи, то в 1-й та 2-й групі було відмічено «субклінічну» форму тривожності.

При проведенні рейтингової, а скоріше «антирейтингової» оцінки післяопераційного рівня тривожності (табл. 8.22), то перше місце займає група, де була седация на рівні анксиолізісу і рівень тривожності був на 45 % вище ($p=0,0001$), ніж в групі, що займала найнижчі позиції в рейтингу, а саме збалансованого введення сибазону. Слід сказати, що саме з метою зниження тривожності і використовують діазепам.

Таблиця 8.22

Рейтинг показників тривожності за шкалою HADS після оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мкг/дл)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	$9,4 \pm 4,2$
2	№1	«контрольна група»	$8,4 \pm 3,8$
3	№6	«безопіатної анестезії»	$7,9 \pm 3,3$
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	$7,5 \pm 4,1$
5	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	$7,4 \pm 2,9$
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	$6,3 \pm 2,7$
7	№9	«персоналізованої анестезії»	$5,7 \pm 3,2$
8	№7	«малоопіатної анестезії»	$5,6 \pm 2,4$
9	№5	«збалансованого застосування сибазону»	$5,2 \pm 2,8$

При складанні «антирейтингу» показників депресії, то в групі анксиолізісу віна була вище на 46 % ($p=0,004$), ніж в групі, де застосовувався кетамін. Причому слід відмітити, що обидві групи з кетаміном займають нижні щаблі цього рейтингу, що підтверджує антидепресивні властивості цього препарату.

Так рівень депресії був достовірно нижче в групі №4 на 39 % ($p=0,0001$), а в групі №8 на 18 % ($p=0,032$), ніж в групі контролю (табл. 8.23).

Таблиця 8.23

Рейтинг показників депресії за шкалою HADS після оперативного втручання

Місце	Група	Характеристика групи	Показники (мкг/дл)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	8,2±3,6
2	№1	«контрольна група»	7,1±4,2
3	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	6,7±2,8
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	6,5±2,0
5	№6	«безопіатної анестезії»	6,4±3,3
6	№7	«малоопіатної анестезії»	6,0±2,4
7	№8	«титрованого застосування кетаміну»	5,9±2,1
8	№9	«персоналізованої анестезії»	5,2±3,4
9	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	4,4±2,2

Також слід зауважити, що група «анксіолізісу» займає найвищі міста при оцінці усіх рейтингів, щодо стрес-відповіді, що ще раз підтверджує адекватності вибору рівня «поверхневої» седатії під час стентування коронарних артерій.

8.5. Аналіз епізодів та рейтингова оцінка виникнення небажаних та побічних ефектів під час стентування коронарних артерій

Особливістю анестезіологічного забезпечення під час рентгенендоваскулярних втручань кардіологічного профілю є те, що пацієнт знаходиться у стані повного чи відносного контакту з хірургом. Так і однією з передпомилок до даної дисертаційної роботи є те, що немає єдиного консенсусу, гайдлайну чи навіть наукової консолідованої думки щодо рівня седатії. В різних шпиталях є свої локалізовані протоколи лікування, але всі вони сходяться до того, що найменш прийнятним є рівень «глибокої седатії, де контакт з хірургом відсут-

ній. Тому, в більшості публікацій, ведеться дискусія між рівнем седації «анксіолізіс» та «поверхневою седацією» [111, 176, 255]. . Обидва ці рівня роблять не просто можливим, а й звичайним контакт пацієнта і лікаря. Це дає змогу розуміти у якому стані знаходиться пацієнт, що його турбує, чи є наявності больовий синдром, анегінальні болі та багато інших скарг.

В цьому розрізі дослідження різноманітних побічних ефектів виходить на перший план в роботі анестезіолога, що працює в забезпеченні кардіорентген-ендоваскулярних втручань.

Так, під час стентувань коронарних артерій, однією з надважливих скарг та тих, які викликають найбільше занепокоєння серед кардіохірургів є наявність больових відчуттів в області серця чи, так званого, за грудинного болю. Це може бути ознакою не тільки спазму коронарних артерій чи реперфузійного синдрому, а й диссекції коронарних судин [37, 141, 186].

Отже, на епізоди виникнення за грудинного болю найчастіше скаржилися пацієнти в групі контролю та групі №4 де вводився р-н кетаміну (рис. 8.10).

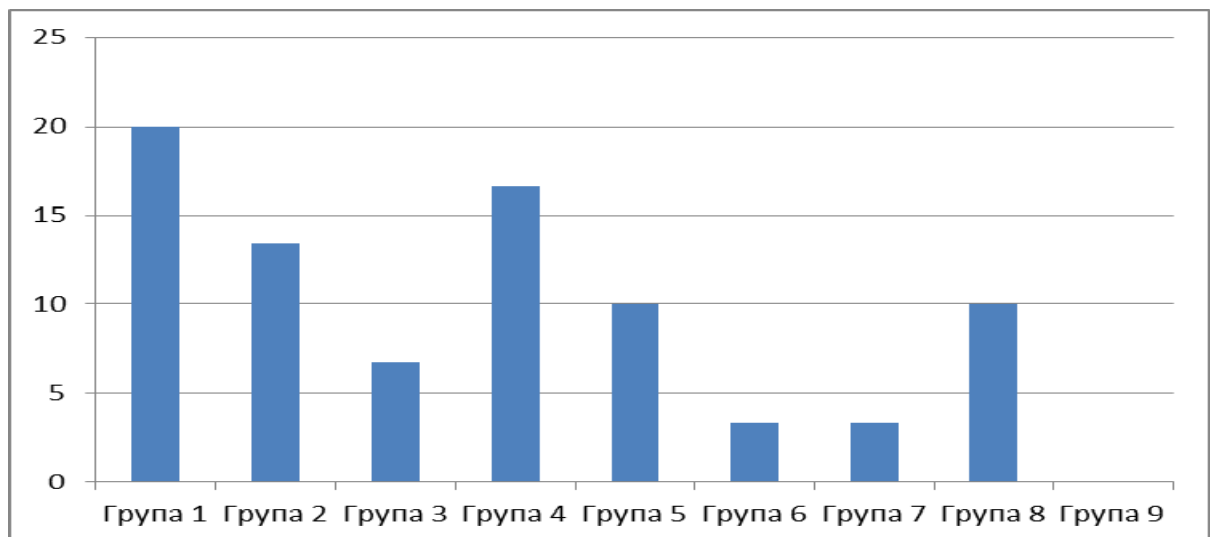


Рис. 8.10. Кількість епізодів виникнення за грудинного болю під час стентування коронарних артерій (%).

При проведенні рейтингової, а скоріше, враховуючи, що ми розмовляємо про небажані ефекти, то в цьому підрозділі будуть тільки «антирейтинги», то внизу цього порівняння буде група «персоналізованої анестезії», що доводить

оптимальність запропонованої схеми та групи де застосовувався лідокаїн, що підтверджує його спазмолітичні властивості (табл. 8.24).

Таблиця 8.24

Рейтингова оцінка кількості епізодів виникнення за грудинного болю під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№1	«контрольна група»	20
2	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	16,6
3	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	13,4
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	10
5	№8	«титрованого застосування кетаміну»	10
6	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	6,7
7	№6	«безопіатної анестезії»	3,3
8	№7	«малоопіатної анестезії»	3,3
9	№9	«персоналізованої анестезії»	-

Іншим важливим явищем під час стентування коронарних артерій є виникнення епізодів брадикардії (рис. 8.11). Ці епізоди частіше пов'язані з хірургічною тактикою, але й анестезіологічний вплив в цьому випадку неможна не до оцінювати. Так, найчастіше ці епізоди виникали в групах 2 та 4, що можна пов'язати як з рівнем анестезії в 2-й групі, так і застосуванням кетаміну в 4-й. А найрідше в групі з безопіатною анестезією (табл. 8.25).

Як було описано в підрозділі 7.1., в післяопераційному періоді при оцінці тривалого ЕКГ моніторинга, найчастіше виникали поодинокі шлуночкові екстрасистоли. Так і під час оперативного втручання операційна бригада досить часто їх реєструвала (рис.8.12). Частіше ці епізоди виникали в групі №4 де застосовувався кетамін, а рідше – групі «безопіатної та «малоопіатної» анестезії, що підтверджує атиаритмічні властивості лідокаїну (табл. 8.26).

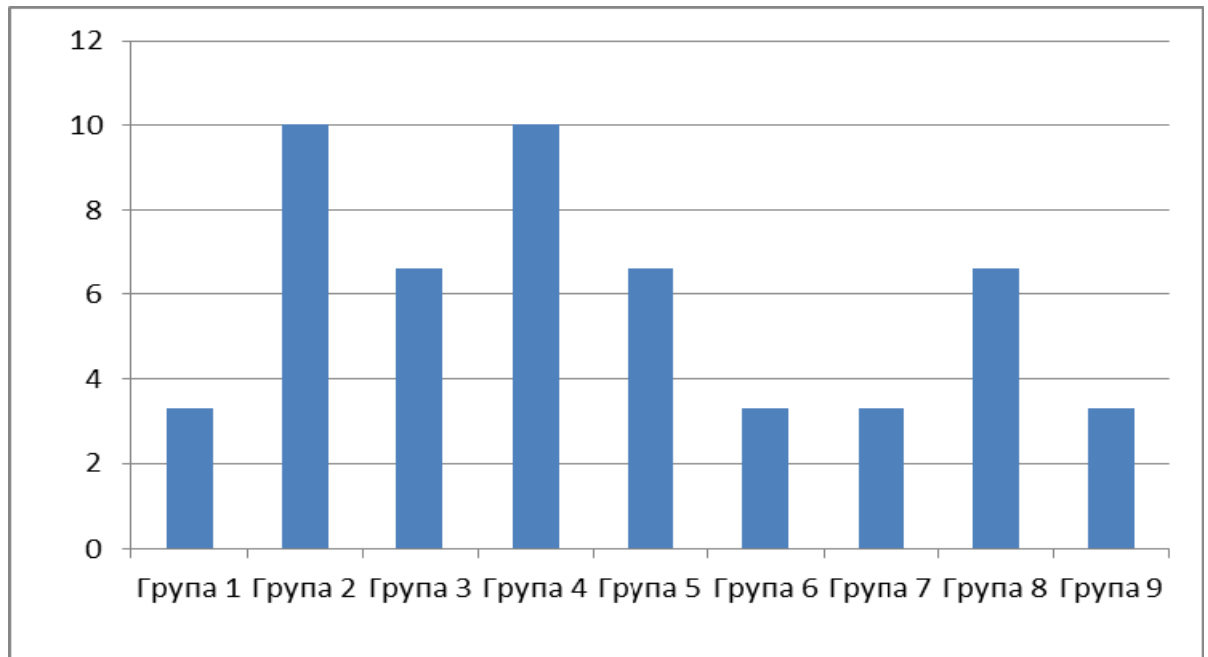


Рис. 8.11. Кількість епізодів виникнення брадикардії під час стентування коронарних артерій (%).

Таблиця 8.25

Рейтингова оцінка кількості епізодів виникнення брадикардії під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	10
2	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	10
3	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	6,6
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	6,6
5	№8	«титрованого застосування кетаміну»	6,6
6	№1	«контрольна група»	3,3
7	№6	«безопіатної анестезії»	3,3
8	№7	«малоопіатної анестезії»	3,3
9	№9	«персоналізованої анестезії»	3,3

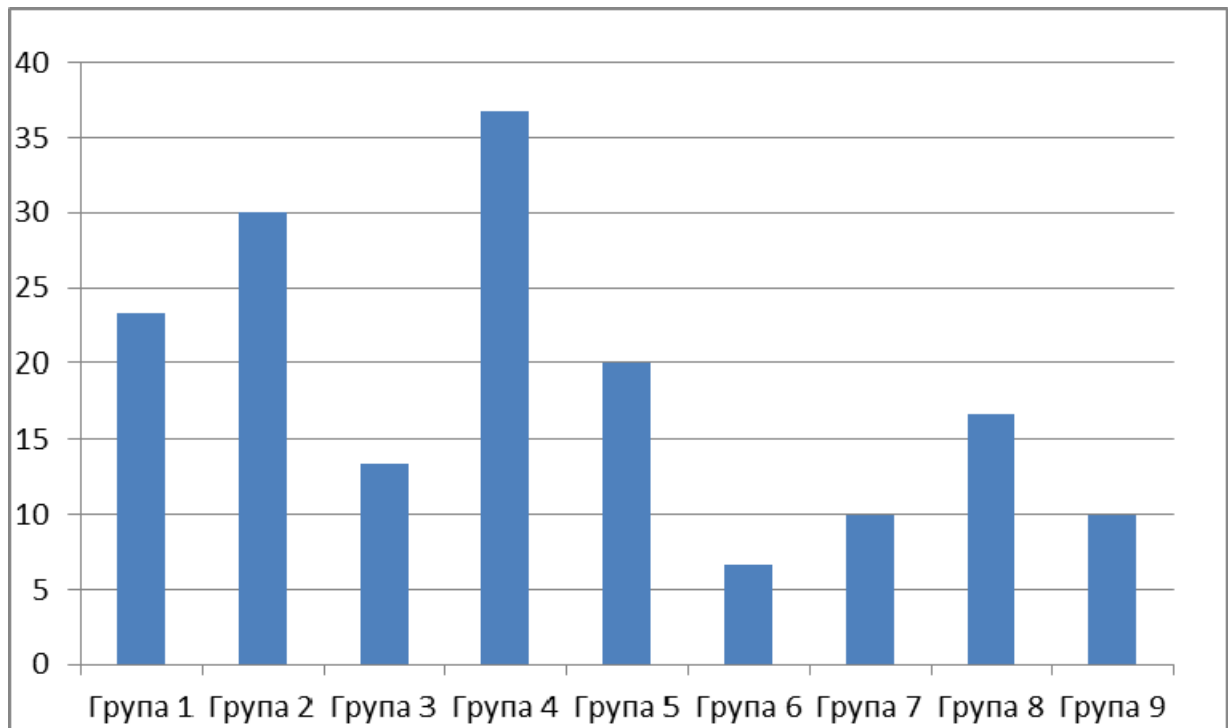


Рис. 8.12. Кількість епізодів виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій (%).

Таблиця 8.26

Рейтингова оцінка кількості епізодів виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	36,7
2	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	30
3	№1	«контрольна група»	23,3
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	16,7
5	№5	«збалансованого застосування сибазону»	20
6	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	13,4
7	№7	«малоопіатної анестезії»	10
8	№9	«персоналізованої анестезії»	10
9	№6	«безопіатної анестезії»	6,6

Виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол зазвичай не потребувало ні яких дії та не звертало на себе увагу операційної бригади, а ось виникнення епізодів надшлуночкових екстрасистол, найчастіше потребувало терапії нітратами, але після її початку зникало (рис. 8.13). Так, частіше всього дані порушення виникали також в груп №4, що може підтверджувати аритмогенний потенціал кетаміну. А рідше також в групі №6, що підтверджує антиаритмогенний потенціал лідокаїну (табл. 8.27).

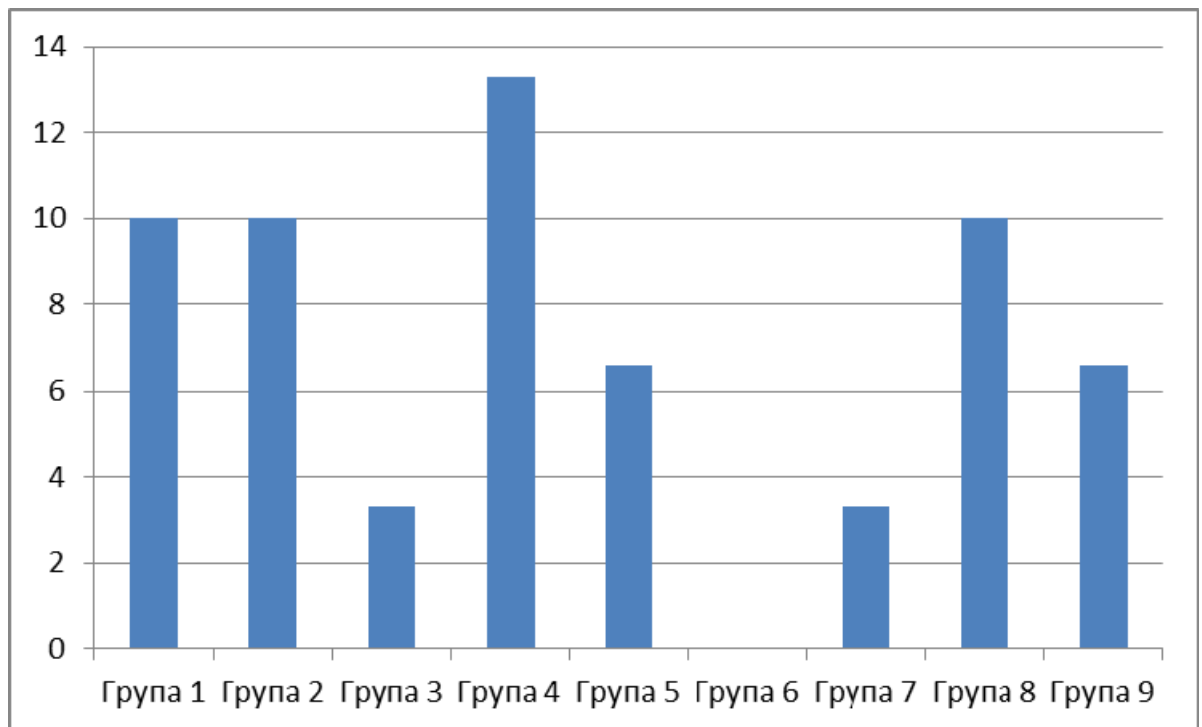


Рис. 8.13. Кількість епізодів виникнення надшлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій (%).

Таблиця 8.27

Рейтингова оцінка кількості епізодів виникнення надшлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	13,3
2	№1	«контрольна група»	10
3	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	10

Продовження табл. 8.27

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
4	№8	«титрованого застосування кетаміну»	10
5	№5	«збалансованого застосування сибазону»	6,7
6	№9	«персоналізованої анестезії»	6,7
7	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	3,3
8	№7	«малоопіатної анестезії»	3,3
9	№6	«безопіатної анестезії»	0

Що до больових відчуттів, то одними з частих скарг, були скарги на незручне положення на столі, болі у спині чи руці, взагалі на незручне положення (рис. 8.14). Найчастіше такі скарги мали пацієнти груп №2, які знаходилися майже в свідомості, а найменше пацієнти груп № 5,7 та 9 з модернізованими та оптимізованими методиками знеболювання, що підтверджує їх ефективність (табл. 8.28).

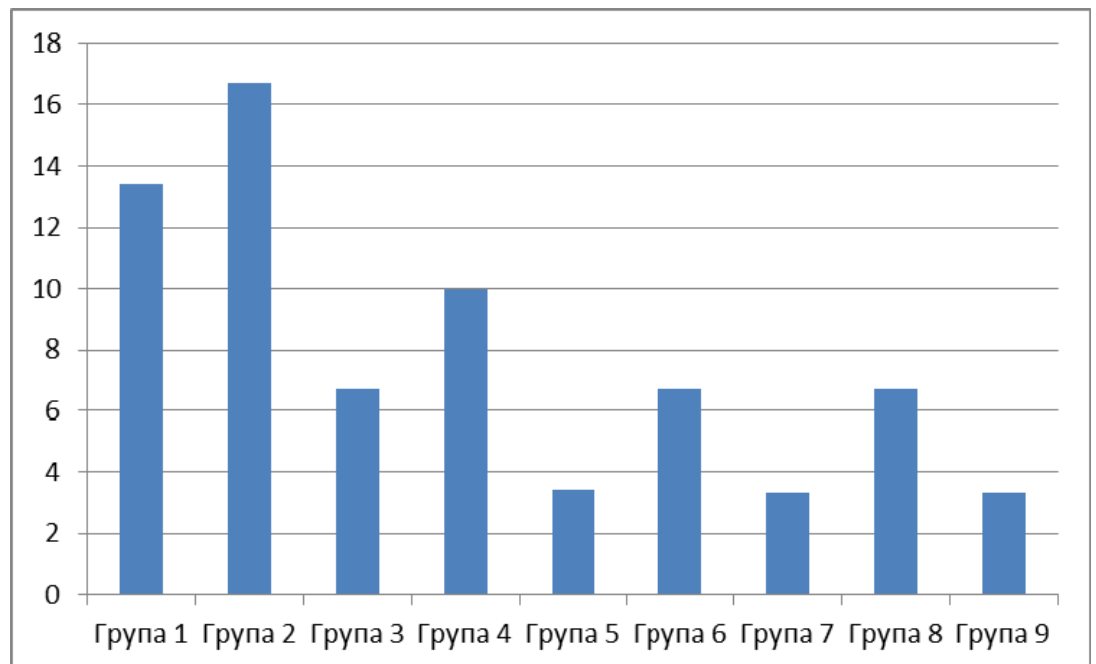


Рис. 8.14. Кількість епізодів виникнення скарг на незручне положення під час стентування коронарних артерій (%).

**Рейтингова оцінка кількості епізодів виникнення скарг на незручне
положення під час стентування коронарних артерій**

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	16,7
2	№1	«контрольна група»	13,3
3	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	6,7
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	6,7
5	№6	«безопіатної анестезії»	6,7
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	6,7
7	№5	«збалансованого застосування сибазону»	3,3
8	№7	«малоопіатної анестезії»	3,3
9	№9	«персоналізованої анестезії»	3,3

Також, однією з частих скарг було виникнення нудоти. Ці явища притаманні різним фармакологічним агентам, та особливо небезпечні при аналгоседації зі збереженим спонтанним диханням (рис. 8.15). Головне, що слід відмітити, що під час оперативного втручання не було жодного епізоду блювання, а оксигенотерапія та терапія блокаторами серотонінових рецепторів була ефективною. Основним фактором, що окрім неприємних відчуттів заважало під час оперативного втручання, те що при виникненні цих скарг відтерміновувався основний етап, що мало вплив на тривалість оперативного втручання. «Лідером» серед виникнення нудоти була група №4. Причому це відчуття було ще пов'язано з головокружінням, що можливо і викликало нудоту під час застосування цієї методики. Слід зауважити, що саме ці скарги, разом з аритмогенними властивостями спонукали нас на III етапі проспективного дослідження створити групу №8 з титрованим введенням р-ну кетаміну. А найменше цих скарг виникало в групах з «мало та безопіатними», або з персоналізованими методиками введення опіатів (табл. 8.29).

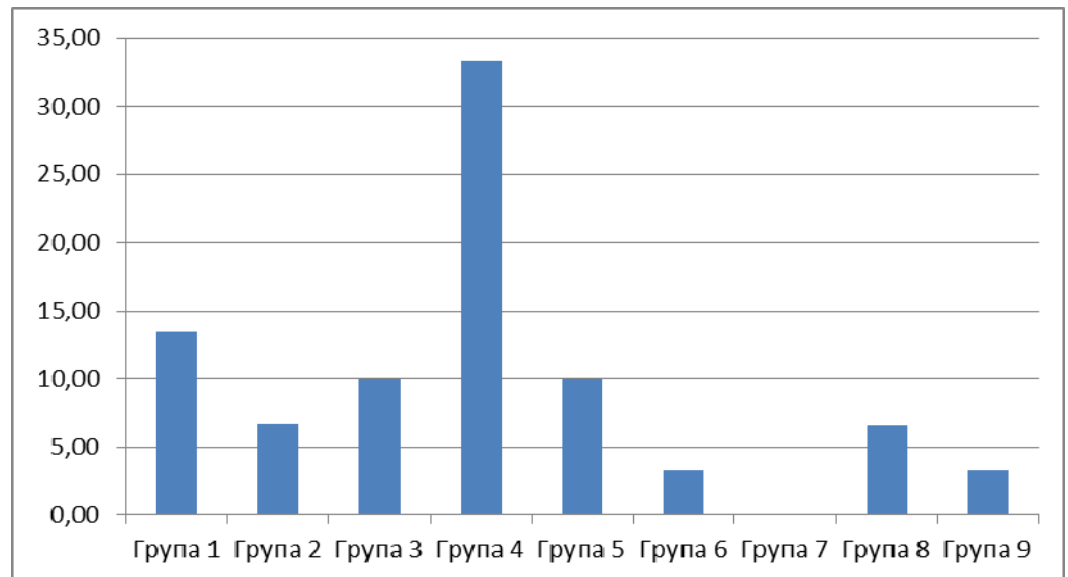


Рис. 8.15. Кількість епізодів виникнення епізодів нудоти під час стентування коронарних артерій (%).

Таблиця 8.29

Рейтингова оцінка кількості епізодів нудоти під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	33,3
2	№1	«контрольна група»	13,3
3	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	10
4	№5	«збалансованого застосування сибазону»	10
5	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	6,7
6	№8	«титрованого застосування кетаміну»	6,7
7	№6	«безопіатної анестезії»	6,7
8	№9	«персоналізованої анестезії»	3,3
9	№7	«малоопіатної анестезії»	0

Слід відмітити ще досить специфічну скаргу на онеміння у руці, тілі та повзання «мурах», що виникало у 63,3 % пацієнтів та онеміння язика у 33,3 % у

періопераційному періоді стентування коронарних артерій в групі «безопіатної» анестезії. Але при зменшенні дозі лідокаїну у групі «малоопіатної» анестезії майже зникло та виникало лише онеміння в руці у 9,9 % пацієнтів.

Ще одним з важливих моментів слід відмітити виникнення сонливості в ранньому післяопераційному періоді, що ми пов'язуємо з надлишковою седациєю (рис. 8.16). Частіше всього це виникало у пацієнтів групи контролю, а зовсім не виникало групах № 2,4 та 8 (табл. 8.30).

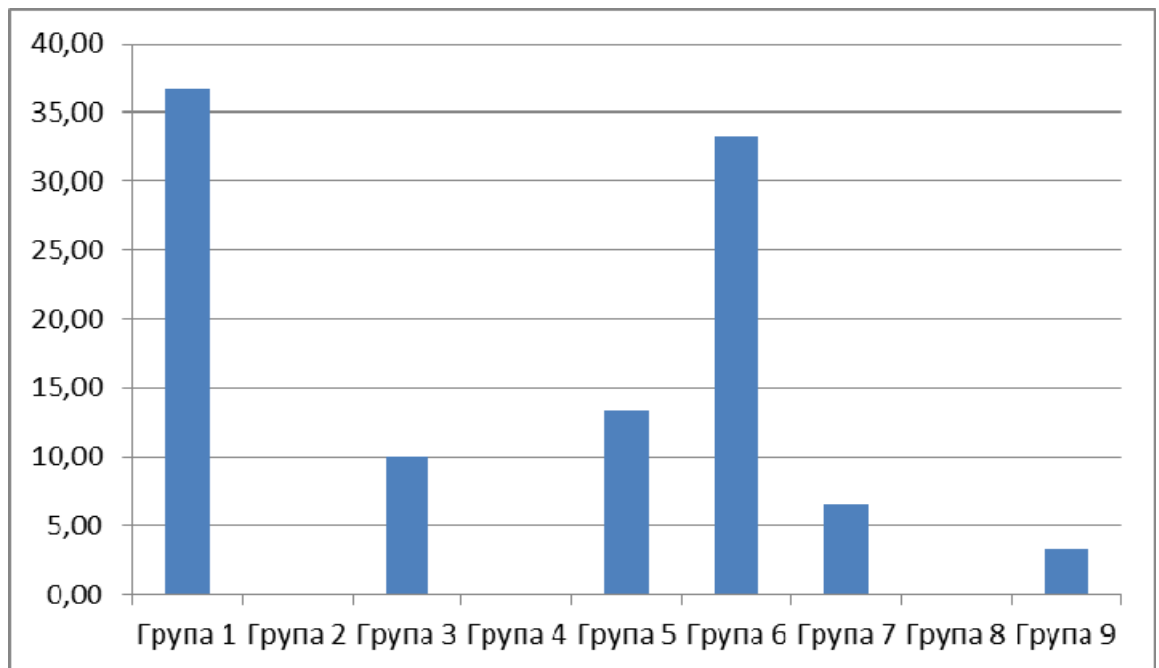


Рис. 8.16. Кількість епізодів післяопераційної сонливості під час стентування коронарних артерій (%).

Таблиця 8.30

Рейтингова оцінка кількості епізодів післяопераційної сонливості під час стентування коронарних артерій

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
1	№1	«контрольна група»	36,7
2	№6	«безопіатної анестезії»	33,3
3	№5	«збалансованого застосування сибазону»	13,3
4	№3	«фентаніл та пропофол III за Ramsey»	10

Місце	Група	Характеристика групи	Кількість епізодів (%)
5	№7	«малоопіатної анестезії»	6,7
6	№2	«фентаніл та пропофол II за Ramsey»	3,3
7	№9	«персоналізованої анестезії»	3,3
8	№4	«збалансованого застосування кетаміну»	0
9	№8	«титрованого застосування кетаміну»	0

8.6. Аналіз рейтингової оцінки анестезіологічної тактики під час стентування коронарних артерій

В підрозділах 8.1-8.5 було проведено узагальнену оцінку основних клінічних показників під час стентування коронарних артерій. Як і в багатьох галузях анестезіологічної науки та анестезіологічної тактики зокрема неможливо до сих пір сформувавши єдиний алгоритм чи знайти оптимальний метод анестезії. Кожен спосіб та метод має свої як позитивні так і негативні моменти.

Формування рекомендацій та гайдлайнів ґрунтується на мет-аналізі різноманітних наукових досліджень в яких формують консолідований підхід який враховує максимальну можливу кількість факторів. З огляду на ефективність різних методик та статистичну оцінку і формуються ці рекомендації та алгоритми.

В нашій роботі ми розглядали різні аспекти анестезіологічного забезпечення та намагались знаходити як позитивні так і негативні сторони. Для того, щоб з'ясувати найбільш вдали нюанси тієї чи іншої методики ми у якості узагальнюючої оцінки застосували так званий метод «рейтингової оцінки». Цей метод зазвичай використовується в економіці [2, 6, 17]. Цей метод оцінки накопичувального типу дає можливість об'єктивно та всебічно оцінити різні аспекти діяльності [10].

Так значення кожної ознаки ми можемо розставити від більшого до меншого значення та надаючи йому певне місце в рейтингової таблиці. Від більш вагомої ознаки до менш вагомої. Рейтинги у цьому розділі ми поділили на звичайні та «анти рейтинги» де більше значення є найменш прийнятним, а навпаки менше значення – є бажаним ефектом. Так до «істинних» рейтингів у нашому дослідженні ми можемо віднести, наприклад, показники сатурації крові, тому що наявність нижчих показників це ознака того, що в групі біла більша кількість епізодів гіповентиляції. А так звані «анти рейтинги», це коли більша кількість епізодів є небажаною, це наприклад, рейтинги кількості епізодів побічних ефектів, чи небажаних реакцій. Також тут має місце і третій варіант оцінки – «анти рейтинг крайніх оцінок», це, наприклад, оцінка артеріального тиску, коли небажаними є і високі показники в групі, що пов'язана з епізодами гіпертензії, а нижчі показники – з епізодами гіпотензії. Тож бо усі наші рейтинги ми ділимо на ці три типи:

1. «Істинні» рейтинги: мінімальні показники систолічного тиску , діастолічного тиску, ЧСС; показники сатурації; насичення крові киснем.

2. «Антирейтингі»: доза розчину пропофолу, частота серцевих скорочень; максимальні показники систолічного тиску, діастолічного тиску, ЧСС; показники насичення крові двоокису вуглецю; показники цукру крові та кортизолу; показники за шкалою HADS; кількість епізодів небажаних ефектів

3. «Антирейтинг крайніх оцінок»: показники систолічного тиску, діастолічного тиску на етапах індукції та після оперативного втручання

Для оцінки рейтингу ми для кожної позиції надаємо кількість балів, що дорівнює кількості груп. При оцінці «істинного» рейтингу ми першому місцю надаємо найбільшу кількість балів, тобто 9, а останньому місцю – 1. В випадку «антирейтингу», навпаки, першому місцю ми даємо 1 бал, а останньому – 9. При оцінюванні «антирейтингу крайніх оцінок» найбільшу кількість балів ми надаємо місцю, що знаходиться по середині, тобто п'ятому і надаємо йому 9 балів, а далі по низхідній в обидві сторони рейтингу: шостому – 8 балів, четвертому – 7 балів, сьомому – 6 балів, третьому – 5 балів, восьмому – 4 бали,

другому – 3 бали, дев'ятому – 2 бали і першому – 1 бал. Що до груп де не було ознак, ми маємо на увазі групи №1 де не застосовувався та групу №2 де не було досягнуто рівня «поверхневої седатії», тобто дози не можна порівнювати. В цих випадках ми їм надали середню кількість балів. Результати рейтингової оцінки представлено в таблиці 8.31.

Таблиця 8.31

Результати рейтингової оцінки методів анестезії, що використовуються під час стентування коронарних артерій в балах

Пункт рейтингової оцінки	Кількість балів рейтингової оцінки								
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	Група 7	Група 8	Група 9
1. Споживання р-ну пропофолу на індукцію	5	5	3	6	7	1	2	5	4
2. Доза розчину пропофолу, що знадобилася для підтримання аналгоседатії	5	5	2	7	5	1	3	6	4
3. Систолічний тиск на етапі індукції	8	5	9	2	4	3	7	6	1
4. Діастолічний тиск на етапі індукції	6	8	7	2	3	1	4	5	9
5. Частота серцевих скорочень на етапі індукції	8	5	4	1	2	6	7	3	6
6. Максимальні показники систолічного тиску на основному етапі	7	4	9	2	8	1	3	6	5
7. Мінімальні показники систолічного тиску на основному етапі	8	7	9	3	1	6	2	5	4
8. Максимальні показники діастолічного тиску на основному етапі	8	1	7	2	9	3	4	5	6

Продовження табл. 8.31

Пункт рейтингової оцінки	Кількість балів рейтингової оцінки								
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	Група 7	Група 8	Група 9
9. Мінімальні показники діастолічного тиску на основному етапі	8	5	9	3	1	4	6	7	2
10. Максимальні показників ЧСС на основному етапі	6	2	5	1	4	7	9	3	8
11. Мінімальні показники ЧСС на основному етапі	4	7	5	9	8	1	2	6	3
12. Показники сатурації на етапі індукції	1	4	2	5	3	7	9	8	6
13. Показники сатурації етапі встановлення стенту	1	9	2	6	3	5	8	4	7
14. Показники сатурації після оперативного втручання	1	3	2	8	4	7	5	9	6
15. Насичення крові киснем під час оперативного втручання	1	6	2	7	3	8	9	5	4
16. Показники насичення крові двоокису вуглецю під час оперативного втручання	1	6	2	8	7	5	9	3	4
17. Показники насичення крові киснем після оперативного втручання	1	5	2	9	4	7	8	6	3
18. Насичення крові двоокисом вуглецю під час оперативного втручання	1	2	3	9	5	4	6	8	7

Продовження табл. 8.31

Пункт рейтингової оцінки	Кількість балів рейтингової оцінки								
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	Група 7	Група 8	Група 9
19. Показники цукру крові під час оперативного втручання	2	1	7	8	4	3	5	6	9
20. Показники цукру крові після оперативного втручання	3	2	6	8	7	1	5	4	9
21. Показники кортизолу під час оперативного втручання	2	1	3	8	6	9	7	5	4
22. Показники тривожності за шкалою HADS після оперативного втручання	2	1	4	5	9	3	8	6	7
23. Показники тривожності за шкалою HADS після оперативного втручання	2	1	3	9	4	5	6	7	8
24. Кількість епізодів виникнення загрудинного болю під час стентування коронарних артерій	1	3	6	2	4	7	8	5	9
25. Кількість епізодів виникнення брадикардії під час стентування коронарних артерій	6	1	3	2	4	7	8	5	9
26. Кількість епізодів виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій	3	2	6	1	5	7	9	4	8

Продовження табл. 8.31

Пункт рейтингової оцінки	Кількість балів рейтингової оцінки								
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	Група 7	Група 8	Група 9
27. Кількість епізодів виникнення надшлуночкових екстрасистол під час стентування коронарних артерій	2	3	7	1	5	9	8	4	6
28. Кількість епізодів виникнення скарг на незручне положення під час стентування коронарних артерій	2	1	4	3	7	5	8	6	9
29. Кількість епізодів нудоти під час стентування коронарних артерій	2	5	3	1	4	7	9	6	8
30. Кількість епізодів післяопераційної сонливості під час стентування коронарних артерій	1	6	4	8	3	2	5	9	7
Сума балів рейтингової оцінки	97	117	138	144	144	139	175	167	182

Під час аналізу загальної рейтингової оцінки найменшу кількість балів отримала група контролю а її значення в балах від лідерів було більше ніж в два рази менше. Лідерські позиції зайняли такі групи: на третьому місці була група №8 «титрованого введення кетаміну», на другому – №7 «малоопіатної анестезії», а на першому – №9 «персоналізованої анестезії» (рис. 8.17). Слід зауважити, що найкращі позиції зайняли групи, які біло розроблено на третьому етапі проспективного дослідження та на основі оптимізованих схем.

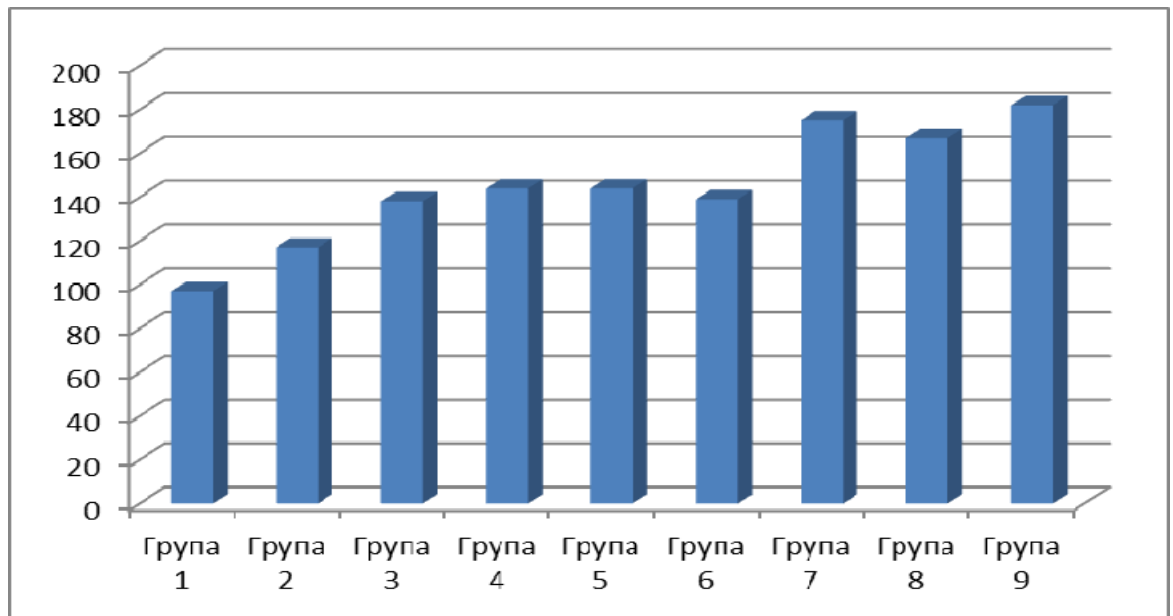


Рис. 8.17. Результати рейтингової оцінки методів анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

Висновки:

1. За результатами рейтингової оцінки методів анестезії під час стентування коронарних артерій найкращі позиції зайняли групи зі збалансованим підходом до анестезії, а саме групи № 7,8,9.
2. Після проведення рейтингової оцінки найгірші результати показали групи № 1 та 2.

8.7. Розробка алгоритму анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

На основі результатів дисертаційного дослідження, узагальненої оцінки, що проведено в підрозділах 8.1-8.5, рейтингової оцінки та врахування побічних ефектів ми сформуваємо алгоритм проведення анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

Основними засадами формування алгоритму було дотримання принципів:

- Безпеки пацієнта;
- Комфорту та стрес-захисту;
- Ефективності методів анестезіологічної допомоги.

Так, з точки зору безпеки пацієнта при формуванні алгоритму ми виключили наступні групи.

Групу № 1 – групу контролю за наступне:

- Найбільша кількість епізодів за грудного болю;
- Найбільша кількість скарг на сонливість у післяопераційному періоді, що ми пов'язуємо з відсутністю адекватного контролю рівня седатії і внаслідок цього найнижчі показники глибини анестезії за BIS – $84,1 \pm 8,32$.

Групу №4 – групу збалансованого застосування кетаміну за наступне:

- Найбільша кількість частоти виникнення поодиноких шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол;
- Найбільшу кількість епізодів нудоти в періопераційному періоді.

Групу №6 – «безопіатної анестезії» за наступне:

- Наявність побічних ефектів дії місцевого анестетику, а саме онеміння руки, язика, відчуття «повзання мурах» по тілу;
- Високі показники скарг на сонливість у післяопераційному періоді, що ми пов'язуємо з найвищими дозами р-ну пропофолу, що знадобилося для індукції та підтримання рівня седатії.

При аналізі показників комфорту та стрес-захисту ми відмітили групу, що мають найгірші показники та також не включили їх до алгоритму.

Це були наступні групи:

Група №2 – седатії на рівні анксиолізісу:

- Найвищі показники цукру та кортизолу під час основного етапу оперативного втручання;
- Найвищий рівень тривожності та депресії після оперативного втручання за шкалою HADS.

Що до оцінок ефективності, то для цього ми проводили рейтингову оцінку ефективності методів аналгоседатії під час стентування коронарних артерій. Під

час якої виявили групи лідерів, яким ми надамо пріоритет при складанні алгоритму (рис. 8.18).

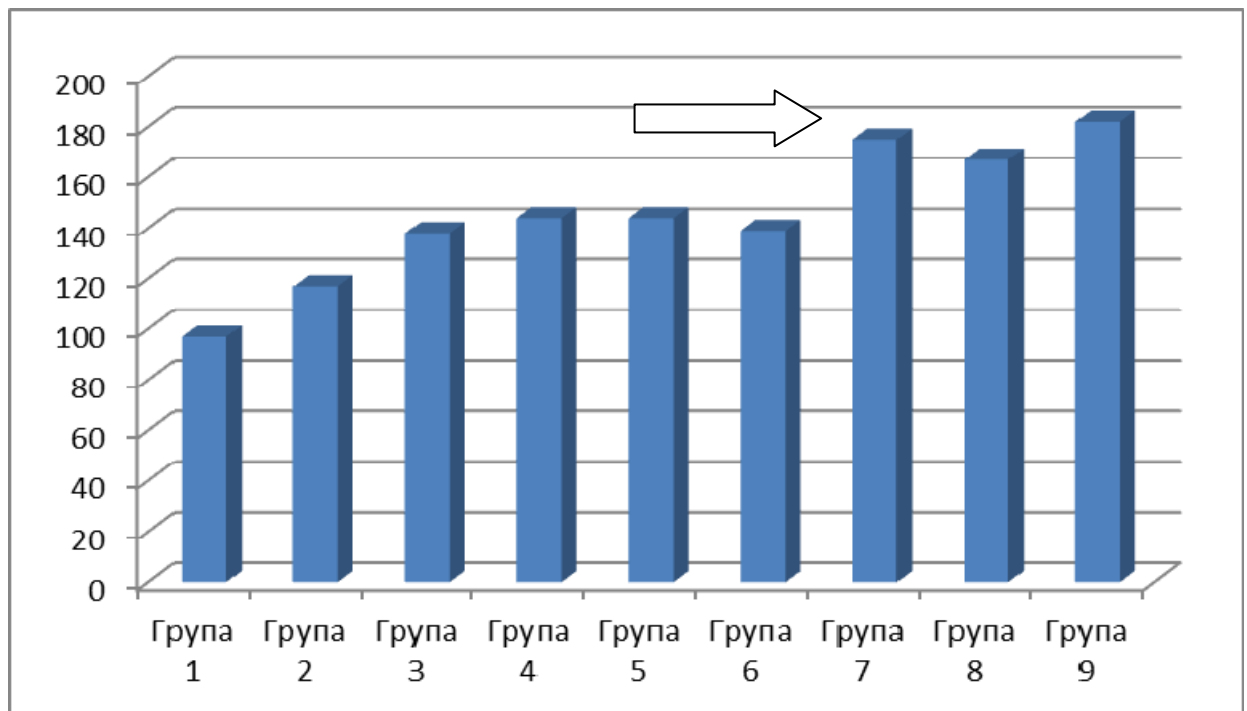


Рис. 8.18. Група лідерів за результатами рейтингової оцінки методів анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

Так, до етапу складання алгоритму дійшли групи №3, 5, 7, 8 та 9. Але ми не будемо включати у основну блок схему групи №3 так як за фармакологічним складом вона ідентична з групою №9, але вона має на 31 % менше оцінку за рейтингом, що було слідством гірших показників споживання пропофолу на 11,7 % ($p=0,071$), показників тривожності на 31 % ($p=0,038$) та депресії на 26 % ($p=0,046$) за шкалою HADS та рівня кортизолу на 13 % ($p=0,084$).

Враховуючи вищенаведене нами було складено «Алгоритм аналгоседації під час планового стентування коронарних артерій» (рис. 8.19).

Висновок

На основі матеріалів дисертаційної роботи, а саме основних клінічних показників, рівня стрес-відповіді, небажаних ефектів та рейтингової оцінки методів анестезії нами розроблено «Алгоритм аналгоседації під час планового стентування коронарних артерій».

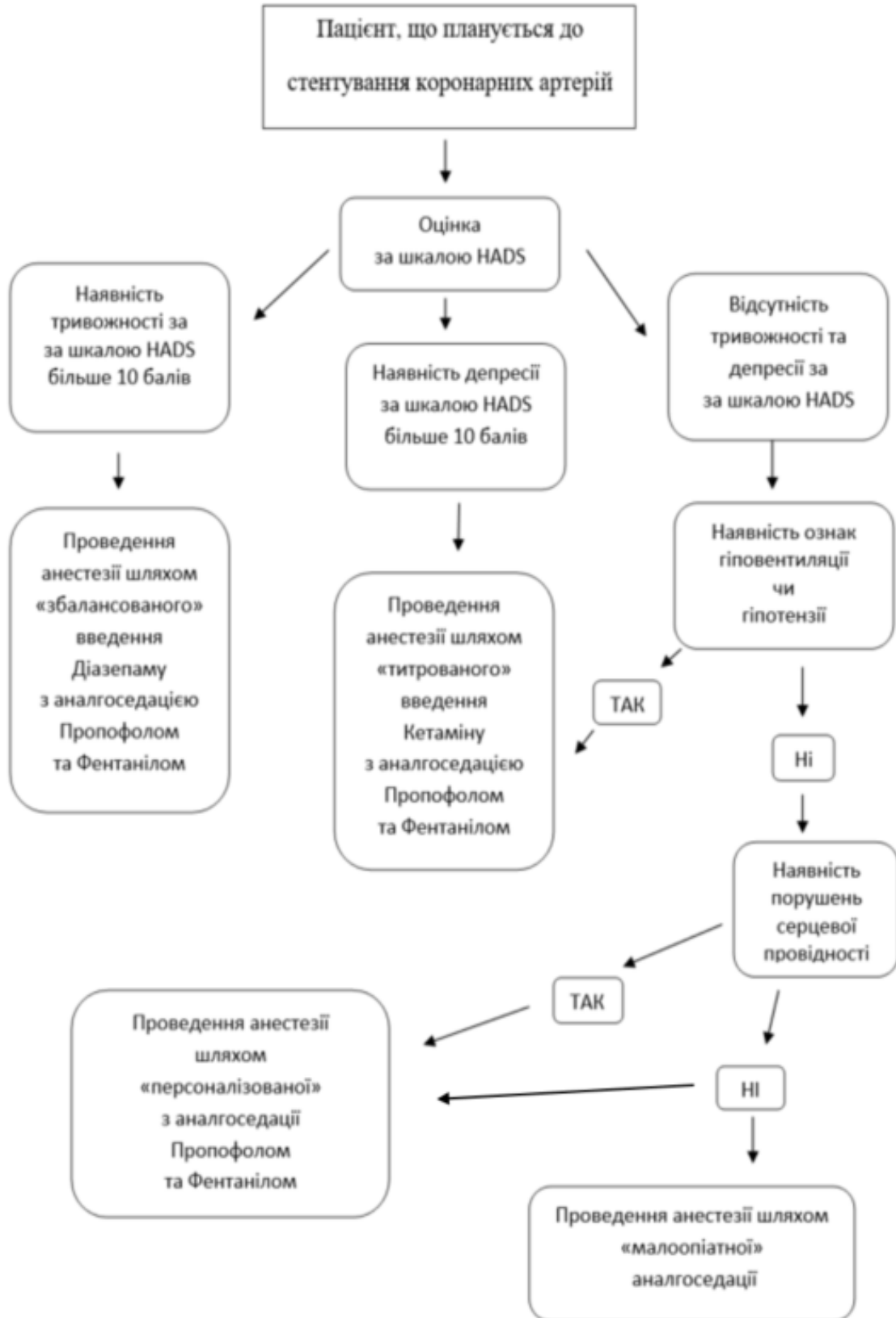


Рис. 8.19. Алгоритм аналгоседації під час планового стентування коронарних артерій.

Результати, що отримано в ході робіт, викладено у наступних публікаціях:

1. Дзюба ДО. Лідокаїн як компонент аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(4):25–9.
2. Дзюба ДО. Тривалий електрокардіографічний моніторинг у кардіохірургічному стаціонарі: сучасні погляди та досвід застосування телемоніторингової системи після стентування коронарних артерій. Медицина неотложных состояний. 2021;1:69–77.
3. Дзюба ДО. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:11–9.
4. Дзюба ДО. Оптимізована схема застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;4(93):46–52.
5. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Чубко ВІ, Лоскутов ОА. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(27):133–41.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Щороку ми спостерігаємо невтішну динаміку в структурі захворюваності на серцево-судинні захворювання в Україні і в усьому світі. Більше 40 % смертей в країнах Європи та США виникають через них, а в Україні ця цифра сягає півмільйона людських життів.

Одним із найбільш сучасних хірургічних методів лікування тяжких форм ІХС є стентування коронарних артерій. В США таких втручань виконується більше 500000 та з кожним роком їх кількість зростає [7, 43 174].

Однією з основних умов вдалого рентгенендоваскулярного оперативного втручання є анестезіологічне забезпечення, тому його оптимізація є однією з важливих умов вдалого лікування ІХС.

Основними скаргами пацієнтів у радіологічній операційній є страх, тривожність та відчуття болю під час процедури [111]. Тому під час проведення оперативних втручань украй важливу роль відіграє анестезія. Однак, попри більш ніж півстоліття існування інтервенційної радіології, немає стандарту анестезіологічного супроводу під час стентування коронарних артерій. Статистичні дослідження й численні опитування серед анестезіологів і хірургів, що працюють у цій галузі, висвітлюють проблему стандартизації та ситуацію цілковитої невизначеності за наявності великої кількості локальних протоколів без стандартизованих підходів щодо анальгоседації. Найбільшою проблемою, на якій наголошують, є недостатня кількість знань у персоналу з приводу анестезіологічних підходів під час процедур. Під час вибору знеболювання, потрібно враховувати агресивність процедури, «сферу» кардіолога, фізіологічний статус пацієнта, а фармакологічний арсенал повинен мінімально впливати на серцево-судинну систему. Оптимальним вибором є техніка, яка б мінімально впливала на спонтанне дихання й гемодинаміку, забезпечуючи адекватну аналгезію та амнезію. Ідеальна анестезія повинна забезпечувати повний комфорт і безпеку протягом оперативного втручання та післяопераційного періоду. Однак

на цей час немає ідеального анестетика чи анальгетика, який би відповідав усім цим вимогам. Без сумніву, одними з головних властивостей препаратів, що застосовуються в анестезіології, які визначають ідеальні умови проведення анестезії, є керованість та короткий час дії [111, 175].

Однак, навидь у сучасних умовах досі не вирішено питань оптимального анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій з точки зору впливу на транспорт кисню, системну гемодинаміку, ішемію міокарду під час та після втручання. У літературі іде широка дискусія щодо препаратів, режимів їх застосування та впровадження оптимальних схем медикації з мінімальною кількістю побічних ефектів під час стентування коронарних артерій.

Всі препарати, що застосовуються для седації в інтервенційній кардіології мають ряд недоліків до яких відносять погану контрольованість, вплив на системну гемодинаміку, дихання, психотичні ефекти та ще багато особливостей та певних побічних ефектів.

До того ж нез'ясованими залишаються питання комфорту знаходження пацієнта у рентген хірургічному блоці. Ступінь порозуміння з персоналом залишається однією з основних питань на яке наголошують автори як і рівень тривожності під час оперативних втручань. Ці питання виникають із-за того, що пацієнт під час стентування не знаходиться під тотальною анестезією, а рівень седації найчастіше є таким, що забезпечує контакт з хірургом.

Вищевикладені перед посилки і послугували розпочати цю дисертаційну роботу метою якої було знизити відсоток ускладнень та підвищити ефективність при рентгеноендоваскулярному стентуванні коронарних артерій за рахунок розробки оптимальних методик анестезіологічного забезпечення.

Для досягнення якої було сформульовано наступні завдання:

1. Встановити клінічні характеристики хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводиться стентування коронарних артерій.
2. Встановити недоліки й ускладнення методик анестезіологічного забезпечення які найбільш часто використовуються під час стентування коронарних артерій.

3. Встановити оптимальний рівень седації під час стентування коронарних артерій.

4. Визначити основні особливості застосування фентанілу у якості анальгетика та розробити оптимальні схеми його застосування під час стентування коронарних артерій.

5. Встановити основні особливості застосування діазепаму та визначити оптимальну схему його застосування під час стентування коронарних артерій.

6. Оцінити основні переваги та недоліки застосування у якості ад'юванта кетаміну та оптимізувати схему його застосування під час стентування коронарних артерій.

7. Визначити переваги та недоліки безопіатної анестезії та встановити оптимальні схеми застосування варіацій цієї методики під час стентування коронарних артерій.

8. Оцінити особливості прозапальної відповіді в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

9. Провести комп'ютерний аналіз електрокардіографічних порушень та оптимізувати проведення електрокардіографічного моніторингу в періопераційному періоді стентування коронарних артерій.

10. Розробити та впровадити в клінічну практику алгоритм анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

Роботу, що представлено виконано на підставі результатів ретроспективного дослідження карт 73 пацієнтів (58 чоловіків та 15 жінок) віком 35-83 роки, що проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України». Усім пацієнтам проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому чи ургентному порядку, в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за RAMSEY) діазепамом та/або фентанілом та/або морфіном.

У дослідження було відібрано хворих з різними клінічними формами ІХС: гострим коронарним синдромом (інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією) та хронічними коронарними синдромами (стенокардією напруги різних функціональних класів, асимптомним атеросклерозом коронарних артерій), яким

у плановому чи ургентному порядку, відповідно, проведено діагностичну коронарографію та стентування.

При дослідженні на ретроспективному етапі проведено визначення методів анестезії для групи контролю, аналіз структури групи дослідження за віком, статтю, формами ІХС, ускладненнями, супутньою патологією, анамнезом, результатами лабораторних досліджень та об'ємом втручання.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням ліцензійного програмного статистичного пакета StatPlus 6 та MS Excel.

На цьому етапі нами було виявлено, що серед хворих переважали чоловіки (58 осіб, 79,45 %) над жінками (15 осіб, 20,55 %). Найбільшу частку склали пацієнти віком 50-70 років ($59,93 \pm 0,84$ років). Середній вік чоловіків складав $61,12 \pm 1,37$ років, жінок – $65,20 \pm 2,83$ років.

У більшості пацієнтів в дослідженні спостерігалися надлишкова маса тіла (у 41,10 % хворих) та ожиріння різного ступеня (у 36,98 %). Середня маса тіла пацієнтів складала $85,40 \pm 14,80$ кг (чоловіків – $88,10 \pm 14,27$ кг, жінок – $75,13 \pm 12,41$ кг). Середній індекс маси тіла становив $28,93 \pm 4,98$ (у чоловіків – $28,88 \pm 4,41$, у жінок – $29,12 \pm 4,40$).

У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадії та ступеня (87,67 %, у 64 пацієнтів). Дев'ять пацієнтів (13,71 %) хворіли на цукровий діабет, зокрема, вперше діагностований – 1,37 %. Фібриляція передсердь була у 12,33 % хворих. Майже чверть пацієнтів (24,66 %) мали в анамнезі інфаркт міокарда різної локалізації. Гіперглікемію на момент госпіталізації виявлено у 25 пацієнтів, що становило третину усіх хворих (34,25 %).

Усім пацієнтам проводили діагностичну коронарографію та стентування однієї чи кількох гілок коронарних артерій. Середня тривалість ендovasкулярного втручання становила $34,04 \pm 17,95$ хвилин, в ургентній підгрупі – $30,71 \pm 12,07$ хвилин, а в плановій підгрупі – $36,76 \pm 21,65$ хвилин. Найчастіше (у 64,61 % випадків) встановлювали 1 стент, рідше (17,81 % випадків) – 2 стенти і лише у 10,96 % випадків – 3 стенти.

Таким чином, в ході ретроспективного аналізу ми встановили, що:

1) надлишкова маса тіла: у більшості хворих, що госпіталізовано, спостерігалися надлишкова маса тіла (у 41,10 % хворих) та ожиріння різного ступеня (у 36,98 %); середня маса тіла пацієнтів складала $85,40 \pm 14,80$ кг; у дослідженні переважали чоловіки віком $59,93 \pm 0,84$ років з надлишковою масою тіла, яких госпіталізували з приводу ІМ з елевацією сегмента ST;

2) супутня серцево-судинна патологія та порушення обміну вуглеводів: гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,67 % хворих), цукровий діабет (13,71 %), фібриляція передсердь (12,33 %);

3) больовий синдром та тривога, що потребували знеболення та седації: у групі пацієнтів, яких госпіталізовано ургентно, для інтраопераційної седації застосовувався в основному фентаніл ($0,14 \pm 0,05$ мг, внутрішньовенно болюсно), а в підгрупі планової госпіталізації – фентаніл ($0,19 \pm 0,03$ мг, внутрішньовенно болюсно) та діазепам ($18,75 \pm 3,42$ мг, внутрішньовенно болюсно).

На наступному етапі роботи було проведено проспективне дослідження, що було виконано за допомогою аналізу результатів обстеження та лікування 270 пацієнтів, які проходили лікування в КНП КОР «Київська обласна лікарня» та «Інституті серця» МОЗ України.

Це були хворі з ІХС, стабільною стенокардією, ФК II-III, віком 35-75 років, у яких інфаркт відбувся 1 тижня до оперативного втручання, зі ступеню анестезіологічного ризику II-III за ASA.

Під час клінічної оцінки стану пацієнтів ми використали фізикальні та загально клінічні методики, також було проведено моніторинг системних показників газообміну та кровообігу, лабораторно-біохімічні та іммунологічні дослідження крові.

Також на цьому етапі було проведено експериментальну частину під час якої застосовано електро-фізіологічне дослідження клітин гладенької мускулатури кишківника миші.

Аналіз результатів, що отримано проводився на ліцензійних програмах «Statistica-10» і «Microsoft Exel». За їх допомогою ми оцінювали вірогідність

результатів, що отримано, а саме визначали M – середню арифметичну для кожного ряду варіацій, середні значення довірчих інтервалів, коефіцієнти асиметрії, m – погрішності середніх арифметичних, t -аргумент (Ст'юдента) чи нормоване відхилення. Кореляційну залежність ми виявляли різними отриманими характеристиками за допомогою методів регресійного аналізу.

Перспективний етап ми розділили на три під етапу.

На першому етапі перспективного дослідження ми визначали необхідну глибину анестезії.

Порівняння проводили з контрольною групою №1 яку склали пацієнти яким проводили аналгоседацію на основі діазепаму та фентанілу. Хворим цієї групи АС проводилась введенням 10 мг розчину Діазепаму та 100 мкг розчину Фентанілу на індукцію, та повторним введенням вищезазначених препаратів в тому ж дозуванні для підтримання анестезії протягом оперативного втручання. Методика проведення анестезії було визначено під час ретроспективного етапу дослідження.

Глибину анестезії досліджували в групах №2 та №3.

Для забезпечення оптимального рівня седатії було обрано найбільш контрольоване та відносно безпечне поєднання анальгетика й гіпнотика, відповідно: фентанілу та пропофолу. Хворих розподілено на дві групи. Компонентом анальгезії в обох клінічних групах виступав фентаніл: 1,5 мкг\кг (коіндукція) та 1,5 мкг\кг\год для підтримання рівня анальгезії. Гіпнотичний компонент забезпечував пропофол як у 2-й групі (стан анкіолізісу або другий рівень за шкалою RAMSEY), так і в 3-й групі (помірна седатія або третій рівень за шкалою RAMSEY).

Так, під час оперативного втручання відмічено тенденції до гіпердинамії у пацієнтів на рівні анкіолітичної седатії. Достовірні відмінності в 2-й групі у порівнянні з контрольною були в показниках максимального АТс ($>4\%$, $p = 0,042$) та максимальних значень ЧСС ($>4,1\%$, $p = 0,038$).

Теж саме спостерігалось при співставленні показників другої та третьої груп.

Одним із головних завдань анестезіологічного супроводу у рентген-операційній є максимальне обмеження стрес-відповіді, що вирішується адекватним анексіолізісом, седацією та аналгезією [163]. Контроль цукрів крові є найпростішим методом виявлення інтраопераційного стресу.

Контроль рівнів глікемії здійснювали до, під час, та після оперативного втручання. До початку операції глікемія не відрізнялася між досліджуваними групами. Інтраопераційний профіль глікемії в 3-й групі був кращим, ніж у 1-й та 2-й групах, причому відмічалась достовірна різниця між 2-ю та 3-ю групами. Цей показник в 3-й групі був на 13 % нижче, ніж в групі анексіолізісу ($p=0,046$). Що до рівня кортизолу, то після проведення стентування рівень кортизолу в 2-й групі статистично не відрізняються від контрольної групи ($p=0,078$), хоча й перевищував його на 9,5 %. Відмічалась достовірна різниця при порівнянні з 3-ю групою, де значення кортизолу було меншим, ніж у групі анексіолізісу на 21 % ($p=0,005$). Ця відмінність у стрес-маркерах доводить, що помірна седація є позитивною.

При ідентифікації явищ тривоги та депресії ми використовували шкалу HADS «Госпітальну шкалу тривоги та депресії» як одну з найчастіше вживаних під час моніторингу цих станів, ІХС зокрема [72, 144, 271]. Так показники тривожності в групі №2 були вищі за групу №3 на 21 % ($p=0,024$), а депресії на 18 % ($p=0,046$), що свідчить про кращі стрес обмежувальні властивості рівня «поверхневої анестезії».

Також звернуло на себе увагу те, що контрольній групі у 20 % хворих поскаржилися на за грудинний біль. Ця проблема виникла у 13,4 % пацієнтів 2-ї групи та у 6,67 % хворих 3-ї. Після інфузії нітратів цей біль поступово зникав в усіх пацієнтів.

Отже на цьому етапі ми дійшли до висновків, що:

1. Найкращий рівень насичення крові киснем спостерігався на основному етапі оперативного втручання в групі поверхневої седації та був вищий ніж при помірної седації на 6,5 % ($p = 0,042$) й контрольній групі на 8,3 % ($p = 0,036$). Однак, всі показники були у межах референтних, що свідчить про

адекватне забезпечення функції зовнішнього дихання в усіх досліджуваних групах.

2. Під час оперативного втручання при аналізі показників гемодинаміки відмічалися тенденції до гіпердинамії у пацієнтів групи анксиолітичної седації.

3. Найчастіше в періопераційному періоді стентування коронарних артерій скаржилися на загрудинний та біль у спині, сонливість чи нудоту. Найбільшу кількість скарг ми спостерігали в контрольній групі, найменшу – в групі з помірною седацією.

4. При порівнянні групи анксиолізісу, де спостерігалися вищі рівні стрес-маркерів (глюкоза, кортизол), більші показники тривожності та дипрезії за шкалою HADS, тенденція до гіпертензії та більша кількість скарг, ніж у пацієнтів 3-ї групи. Ми вважаємо, що забезпечення стану помірної седації має переваги при стентуванні коронарних артерій.

5. Оптимальною глибиною аналгоседації під час стентування коронарних артерій була «помірна седація або третій рівень за шкалою RAMSEY.

Також на цьому етапі ми провели оцінку малих змін електрокардіограми за допомогою оригінального методу шкалювання безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. Ми провели тестування модифікованою ЕКГ. Та з пацієнтів контрольної групи відібрали 23 хворих в яких ЕКГ параметри були найбільш якісними як на етапі до оперативного втручання так і після нього.

Під час цього дослідження ми встановили:

1. Запропонований оригінальний метод шкалювання ЕКГ та ВРС дозволяє реєструвати та аналізувати малі зміни електрокардіограми безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. Найбільш інформативними виявилися сучасні ЕКГ параметри, які використовуються для поглибленого аналізу електрокардіограми. На відміну від цього, рутинний аналіз електрокардіограми не є інформативним для вирішення цього завдання.

2. При аналізі показників тяжкості змін комплексних показників регуляції та стану міокарду пацієнтів групи контролю можна розділити на 22 % більш вагомих змін, 30 % середніх та 48 % легких кластери показників.

3. У пацієнтів старшої вікової категорії захворювання проходить у тяжчих формах.

4. Тяжкість показників за мультифакторним аналізом ЕКГ в групі з більш тяжкими замінами залежить від кількості стентів, що встановлено.

5. Поряд з змінами електрокардіограми у хворих, що були включені у підгрупу 1, за результатами аналізу ВРС виявлено погіршення індексу психоемоційного стану.

На другому етапі проспективного дослідження було сформовано ряд груп для дослідження різних компонентів анестезії. А саме, було сформовано групи № 4, 5 та 6.

В групі №4 для аналгоседації під час проведення оперативного втручання ми використовували розчин кетаміну у дозуванні 0,25 мг/кг у поєднанні з розчином Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин Пропофолу у цільовій дозі.

Група №5 зі збалансованим застосуванням діазепаму, а саме на етапі індукції ми повільно внутрішньовенно вводили 5 мг розчину діазепаму та розчину фентанілу у дозі 1,5 мкг/кг й 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Інтраопераційно, для підтримання рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин пропофолу.

З метою дослідження «безопіатної» анальгезії на основі застосування розчину лідокаїну ми сформуваємо групу № 6.

Так, для анальгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1 мг/кг розчину лідокаїну та 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії, а для седації ми використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

Під час аналізу групи зі збалансованим застосуванням кетаміну ми встановили, що основними перевагами застосування субнаркоотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій є підтримання функції зовнішнього дихання, відсутність кардіодепресивного ефекту та кращі показники захисту від пері операційного стресу й анальгезії ніж в групі з застосуванням діазепаму. Так рівень кисню в газах крові під час оперативного втручання в групі с застосуванням розчину кетаміну був достовірно вищий групи контролю на 9,1 % ($p=0,003$), а рівень вуглекислого газу був вищий в контрольній групі на 13,3 % ($p=0,026$). контрольній групі показники парціального тиску кисню були меншими за четверту групу на 9,5 %, а вуглекислого газу більшими на 9,4 %.

Слід відмітити, що в цій групі в 3 рази частіше виникали епізоди брадикардії (10 % в групі №4 та 3,3 % в групі контролю), поодиноких шлуночкових екстрасистол (36,7 % проти 23,3 % в групі №1).

Але, в групі с застосуванням розчину кетаміну на перший план на етапі індукції вийшли такі скарги як головокружіння та нудота. Так помірно головокружіння відмічали 14 (46,6 %) пацієнтів ($n=30$). Це відчуття не викликало суттєвого дискомфорту, але 10 (33,3 %) з них разом з цим відчували помірну нудоту. В післяопераційному періоді явища нудоти протягом перших трьох годин спостерігалися у 23,3 % пацієнтів та, в більш пізній період, першої після операційної доби ще у 15 (3 хворих) 4-ї групи. Після введення 4 мг ондасетрону ці явища зникали та не потребували повторного введення. В контрольній групі на відмітці до 3х годин – у 10 % пацієнтів, а протягом перших 24-х годин у 6,6 %. Терапія ондасетроном теж виявилася ефективною.

Так при дослідженні групи №5, ми встановили, що застосування збалансованої схеми застосування діазепаму мало ряд переваг, оскільки однією з основних недоліків контрольної групи була надлишкова седація як під час оперативного втручання та рівень за BIS був $83,5 \pm 5,62$, що вже було на межі «глибокої седації». А основною скаргою в цій групі була сонливість в післяопераційному періоді яку відмічали 36,7 % групи №1. Так при застосуванні схеми сбалансованого введення діазепаму середній рівень за BIS під час

основного етапу оперативного втручання складав $89,7 \pm 4,41$, на надлишкову сонливість скаржилися 13,3 % хворих 2-ї групи, що більш ніж в 3 рази менше ніж в контрольній групі.

Під час аналізу рівня кортизолу було встановлено, що його рівень був нижчий в 5-й групі на 20 % ($p=0,003$), а ніж в групі контролю. Це підтверджує стрес-протективні властивості мультимодального підходу з застосуванням діазепаму. Також слід зауважити, що 13,4 % хворих в групі контролю скаржилися на незручне та болісне положення тіла на операційному столі, ця ж скарга виникала лише у 3,4 % в групі збалансованої анестезії, що теж надає переваги цьому методу АС. А, при оцінці психоемоційного стану пацієнтів за шкалою HADS, то показники тривожності в групі «збалансованого» введення діазепаму були достовірно нижче за контрольну групу на 38 % ($p=0,001$), що підтверджує анексіолітичний ефект діазепаму.

Під час дослідження «безопіатної» анестезії в групі №6 ми з'ясували те, що вона забезпечує краще збереження функції зовнішнього дихання, ніж група контролю, так в контрольній групі рівень кисню був нижчий на 13,6 % ($p=0,004$), а рівень вуглекислого газу вищий на 9 % ($p=0,018$).

Також було відмічено достовірно нижчі показники параметрів гемодинаміки на етапі індукції, де систолічний артеріальний тиск був на 5 % ($p=0,037$), діастолічний – 7 % ($p=0,018$), а ЧСС – 9 % ($p=0,001$) нижче ніж в групі контролю.

Ще ми відмітили те, що в групі безопіатної анестезії рівень кортизолу крові був на 22 % ($p=0,038$) достовірно нижчий, аніж в контрольній групі. Це підтверджує той факт, що «безопіатна» анестезія обмежує стрес-відповідь та відповідає основним завданням анестезії.

Однак, в групі №6 на перший план вийшли скарги, що пов'язано з місцевоанестезіючими ефектами лідокаїну.

На «повзання мурашок» чи оніміння у руці скаржилися 63,3 %, такі ж відчуття у щоці та на понеміння язика – 33,3 %. Після операції відчуття понеміння у руці зберігалось у 16,7 %.

Отже, основними висновками цього етапу було те, що, застосування кетаміну, по схемі збалансованої анестезії, не дивлячись на її ефективність пов'язана з високою вірогідністю виникнення нудоти та головкружіння, а також виникнення екстрасистол та епізодів брадикардії. А застосування безопіатної анестезії – з високою кількістю «місцево анестезуючих» побічних ефектів.

Виникнення епізодів нудоти в групі кетаміну спонукало нас на розробку та здійснення експериментального етапу робіт. Відомо, що анестетики взаємодіють з клітинними рецепторами, G-білками та іонними каналами, включаючи канали транз'єнтного рецепторного потенціалу (TRP-канали). Одні з представників цієї родини, TRPC4-канали, що спряжені з мускариновими рецепторами (M2/M3 типу), через активацію G-білків, і які викликають холінергічне збудження та скорочення гладеньких м'язів тонкого кишечника та також можуть бути потенційними мішенями дії кетаміну. Тому метою експериментального етапу було дослідити ефект кетаміну (100 мкМ) на мускариновий катіонний струм (mICAT), що виникає в гладеньком'язових (ГМ) клітинах тонкого кишечника (ileum) при активації мускаринових рецепторів, та на карбахол-стимульовані скорочення ileum миші. Досліди виконувались на ізольованих клітинах ГМ кишечника мишей за допомогою методу петч-клемп в конфігурації whole-cell. mICAT реєстрували з використанням симетричних Cs⁺-розчинів (125 ммоль/л). [Ca²⁺]_i фіксували на рівні 100 нмоль/л за допомогою 10 ммоль/л ВАРТА. Ізометричні скорочення гладеньких м'язів тонкого кишечника проводились за допомогою методу тензометрія. Було показано, що mICAT значно пригнічувався кетаміном в концентрації 100 мкМ (клінічна концентрація). mICAT викликаний карбахоліном (50 мкмоль/л) зменшувався приблизно на 64 % (n=5) відносно контролю, а mICAT індукований внутрішньоклітинним ГТФγS (200 мкмоль/л), який активує G-білки безпосередньо (тобто без участі рецепторів), інгібувався приблизно на 42 % (n=5). Кетамін пригнічував більше ніж на 40 % (n=5) викликаний карбахоліном (50 мкмоль/л) скорочення ileum. Отже, кетамін впливає як на мускаринові рецептори, так і на передачу сигналів за участі активованих G-білки.

Отримані результати вказують на можливі механізми розвитку післяопераційних порушень моторики кишечника та відкривають нові шляхи для корекції таких станів.

На третьому етапі роботи ми запровадили оптимізовані схеми анестезії враховуючи особливості методів АС та недоліки, що отримано на попередніх етапах роботи.

Так, враховуючи те, що у більш ніж 60 % пацієнтів групи «безопіатної анестезії» скаржилися на скаргу на онеміння у руці, тілі та повзання «мурах» та онеміння язика у 33,3 % у періопераційному періоді стентування коронарних артерій ми запровадили методику «малоопіатної анестезії» в групі №7.

Отже, для того, щоб дослідити малоопіатну аналгезію на основі застосування розчину лідокаїну ми сформували групу №7. Так, для аналгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, довенно вводили 1,5 мкг/кг розчину фентанілу, а лідокаїн ми вводили інтраопераційно 1 мкг/кг/год для підтримання рівня аналгезії в комбінації з інфузією фентанілу у дозі 1 мкг/кг/год. Тобто ми знизили дозування лідокаїну більше ніж в 2 рази. Для седатії ми також використовували розчин пропофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

По-перше переваги цього методу були в дозуванні пропофолу. Так, для досягнення цільового рівня седатії на етапі індукції знадобилося $0,66 \pm 0,19$ мг/кг, а для підтримання цього рівня $0,04 \pm 0,027$ мг/кг/хв розчину в групі №7. Що до групи з безопіатної анестезії, то при досягненні цільового рівня седатії під час індукції знадобилося $1,23 \pm 0,21$ мг/кг, а для підтримання – $0,067 \pm 0,019$ мг/кг/хв розчину пропофолу. Тобто, під час індукції, для досягнення рівня поверхневої седатії, знадобилося на 46 % ($p=0,001$) а для підтримання – на 40 % більше розчину пропофолу. На нашу думку, це відбувається з тієї причини, що фентаніл має седативний ефект за рахунок парціальної взаємодії з капа-опіатними рецепторами. Це ще підтверджується і тим, що 33,3 % бі групи скаржилися на післяопераційну сонливість, а в групі №7 цю скаргу мали лише 6,6 %, що ми відносимо на значні дози пропофолу, що застосовувалися для седатії в групі №6.

По-друге, методика малоопіатної анестезії має менший суперсуючий вплив на забезпечення зовнішнього дихання під час оперативного втручання. Так під час введення в контрольній групі загальний рівень кисню був нижчий на 15 % в 7-й ($p=0,001$), а рівень вуглекислечу на 10 % ($p=0,007$).

Щодо обмеження рівня стресу, то в групі №7 на 11 % ($p=0,041$) був нижче рівень цукру крові та на 21 % ($p=0,047$) – кортизолу. Слід зауважити, що після стентування показники тривожності в групі «малоопіатної анестезії» були достовірно нижче за групу №6 на 24 % ($p=0,031$) та контрольну групу на 33 % ($p=0,028$)

Також, слід відмітити, що маніфестацію «місцевоанестезіючих» ефектів лідокаїну було знижено з 63,3 % до 9,9 % враховуючи, що доза лідокаїну було знижено більше ніж в два рази. Ще одним з недоліків «безопіатної» анестезії була сонливість вона виникала у 33,3 %, а в групі «малоопіатної» анестезії кількість її епізодів знижено до 6,7 %, тобто було знижено в 4,7 рази.

Враховуючи те, що на попередньому етапі роботи виявлено ряд недоліків в застосуванні у якості ад'юванта у дозуванні розчину кетаміну 0,25 мг/кг, а саме відчуття помірного головкружіння, яке виникало на етапі індукції, хоча і не викликало суттєвого дискомфорту, але у 33,3 % це відчуття супроводжувалося відчуттям нудоти. Хоче ми не відмітили епізодів блювання, застосування додаткових методів профілактики нудоти вплинуло на час оперативного втручання. Тому на четвертому етапі нашої роботи ми оптимізували схему введення кетаміну та сформували групу №8.

Ця група відрізнялась титрованим введенням розчину кетаміну зі швидкістю 0,25 мг/кг/хв., але в об'ємі не більше 0,25 мг/кг, до отримання будь яких суб'єктивних змін у відчуттях – легкості, марення, то що. Після чого вводився розчин Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) ми використовували розчин Пропофолу у цільовій дозі.

Застосування цієї методики дозволило зменшити тенденцію до гіпердинамії при достовірно вищим рівнем кисню при аналізі газового складу крові на 5,8 % ($p=0,042$) вище ніж в контрольній групі та на 6,1 % ($p=0,057$) нижчими показниками вуглекислого газу. Також ми відмітили нижчі показники цукру крові та на 11,8 % ($p=0,035$) та кортизолу – на 18,3 % ($p=0,02$) ніж в групі контролю. Також слід відмітити, що при аналізі показників за шкалою HADS рівень депресії після оперативного втручання був нижче в групі №8 на 39 % ($p=0,004$), а тривожності на 25 % ($p=0,011$) за контрольну групу. Все це свідчить про стрес-протективні властивості кетаміну.

В групі №4 на перший план на етапі індукції вийшли такі скарги як головокружіння та нудота, але в групі з титрованим введенням кетаміну, застосування цього методу й мало основну ціль не допустити значного головокружіння. Так, помірно головокружіння відмітили лише, 13,3 % пацієнта, а нудоту – 6,6 %, причому після терапії киснем ці явища зникали й ми продовжували анестезію.

Також слід відмітити, що рівень депресії за шкалою HADS був достовірно нижче в групі №4 на 39 % ($p=0,0001$), а в групі №8 на 18 % ($p=0,032$), ніж в групі контролю. Це підтверджує «антидепресивні» ефекти застосування кетаміну.

Ще одним аспектом роботи було те, що ід час першого етапу проспективного дослідження ми відмітили певну закономірність. Так, для забезпечення необхідного рівня седатії при стентуванні коронарних артерій, коіндукція анестезії починалася з повільної внутрішньовенної ін'єкції фентанілу в дозі 1,5 мкг/кг. Зазвичай від такого болюсного введення не очікується суттєвого негативного ефекту. Однак, як було відзначено вище, фентаніл, окрім анальгезії, зумовлює ще й седатію. Це відбувається за рахунок парціальної взаємодії з к-опіатними рецепторами, що відповідають за обидва ефекти.

Так, у групі, в якій цільовим рівнем анальгоседатії був анксиолізис або другий рівень за шкалою RAMSEY, 40 % хворих не потребували додаткового введення препарату з гіпнотичною дією пропофолу, оскільки досягали відповідного результату після введення фентанілу. У 6,7 % пацієнтів цієї ж

групи розвивався навіть третій рівень за шкалою RAMSEY (поверхнева седація). Потреба в додатковій ін'єкції пропофолу (у дозі $(0,41 \pm 0,12)$ мг/кг) виникала у 53,3 % хворих. Аналогічну ситуацію відзначено в групі, де метою була помірна седація або третій рівень за шкалою RAMSEY. Так, 43,3 % пацієнтів досягли анксіолізу після болюсу фентанілу, а один хворий досяг необхідного рівня седації без введення пропофолу. Відповідно, це вплинуло на режим інфузії гіпнотичного препарату.

Для бажаної седації пацієнтів, які після болюсу фентанілу перебували в стані анксіолізу, знадобилося $(0,51 \pm 0,11)$ мг/кг пропофолу, а хворим, які не відчували седативного впливу від введення опіоїдного препарату, – $(0,78 \pm 0,22)$ мг/кг пропофолу, що на 35 % більше ($p = 0,009$).

У групі, де цільовим рівнем був анксіолізіс, а пацієнти не відчували жодного ефекту від болюсу фентанілу, кількість пропофолу для підтримання цього рівня седації становила $(0,035 \pm 0,015)$ мг/кг за 1 хв; пацієнтам, які досягли цільового рівня седації, пропофол вводили в режимі $(0,018 \pm 0,007)$ мг/кг за 1 хв, що в майже вдвічі менше, а хворі, які досягли стану поверхневої седації, отримали майже в 4 рази менше, а саме $(0,009 \pm 0,002)$ мг/кг за 1 хв пропофолу під час основного етапу. У групі з цільовим рівнем поверхневої седації пацієнтам, які при введенні фентанілу не відчували відповідного ефекту, інфузували пропофол (у дозі $(0,056 \pm 0,015)$ мг/кг за 1 хв); особам, які досягли рівня анксіолізу, пропофол вводили в дозі $(0,029 \pm 0,011)$ мг/кг за 1 хв, що було на 42 % менше, а пацієнт, який після болюсного введення фентанілу був у стані поверхневої седації, для підтримання запланованої глибини анестезії отримав пропофол у дозі 0,019 мг/кг/хв.

Висвітлена закономірність у реакції на болюс фентанілу в дозі 1,5 мкг/кг та необхідність подальшого контролю глибини седації гіпнотичним препаратом дозволяють зробити висновок, що ця проба відображає індивідуальну реакцію пацієнтів на опіоїд. Результати цієї «фентанілової проби» при повільному внутрішньовенному введенні 1,5 мкг/кг фентанілу протягом першої хвилини та реєстрація її ефекту через 2 хвилини.

1. Проба негативна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт не відзначав седативного ефекту.

2. Проба слабо позитивна, тому що після болюсу фентанілу у хворого виникав стан анксіолізису або другий рівень седації за шкалою RAMSEY.

3. Проба позитивна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт досяг рівня поверхневої седації або третього рівня за шкалою RAMSEY.

Таким чином, наявність подібної закономірності дозволила нам сформулювати дев'яту групу – з персоналізованим підходом введення фентанілу. Цільовим рівнем в цієї групі була «поверхнева» седація до рівня III за шкалою RAMSEY, яку ми досягали введенням розчину пропофолу. А дозування анальгетику ми змінювали відповідно до результатів «фентанілової» проби. Так, при позитивній пробі, для підтримання анальгезії ми вводили 0,5 мкг/кг/год, при слабкопозитивній пробі – 1,5 мкг/кг/год, а при негативній – 2,5 мкг/кг/год.

Так використання цієї методики дозволила підтримувати адекватні показники газообміну та гемодинаміки. Виявила стрес захисні властивості за рахунок нижчих на 16 % ($p=0,037$) рівня цукру крові та 14 % ($p=0,024$) рівня кортизолу.

З метою контролю психоемоційного стану пацієнтів ми проводили оцінку за шкалою HADS до та після операційного втручання. Так, показники тривожності в групі «персоналізованої анестезії» були достовірно нижче за групу №3 на 28 % ($p=0,026$) та контрольну групу на 32 % ($p=0,021$), а рівень депресії нижче за групу №3 на 22 % ($p=0,048$) та групу №1 на 28 % ($p=0,033$).

Також на цьому етапі ми вимірювали рівень інтерлейкіну-6 до початку оперативного втручання та через 10 хвилин після імплантації стенту та взяли зразки в групах з різними підходами до анестезії, а саме до дослідження увійшли пацієнти 1-ї контрольної групи, 3-ї групи з застосуванням анестезії на основі фентанілу та пропофолу та груп з мало та безопіатної анестезії. При порівнянні показників до стентування з результатами, що було отримано після, то у всіх групах, показники були нижче доопераційних, причому в групах 3 ($p=0,005$), 6 ($p=0,001$) та 7 ($p=0,003$) ця різниця була достовірно нижчою приблизно на 30 %

в цих групах. Це зниження показників можна відносити на рахунок впливу стентування, але як ми можемо побачити, то більша достовірна різниця спостерігалась саме в групах дослідження, що нам дає підстави говорити о анти запальної ролі методів анестезії, що запропоновано. Так, якщо порівнювати рівень інтерлейкіну після стентування між групами дослідження, то в групі 3 його рівень нижче контрольної групи на 23 % ($p=0,153$), в групі з малоопіатною анестезією – на 28 % ($p=0,043$), а в групі де не застосовувались опіати – на 31 % ($p=0,024$).

Також на цьому етапі ми з метою контролю ішемії міокарду в післяопераційному періоді та моніторингу стану пацієнта на третьому етапі ми застосували тривалий ЕКГ моніторинг моніторинговою системою "Telecardian" пацієнтам груп № 7,8 та 9 після закінчення оперативного втручання.

Моніторингова система "Telecardian" (МС) призначена для віддаленої реєстрації ЕКГ у ручному та/або автоматичному режимах, з подальшою передачею в робочий кабінет сервісу «Telecardian», на електронну пошту, в приймальну станцію на ПК, в Cloud (Google Drive) або HIS (Hospital information system).

В режимах безперервного моніторингу система забезпечує контроль порушень ритму з видачею повідомлень і формуванням «тривог» за п'ятьма признакам: тахікардія, брадикардія, аритмія, пауза і відсутність сигналу (зупинка серця), при цьому контролюється якість накладання електродів і можливість оперативного управління будь-якою функцією.

Під час цього дослідження ми встановили:

1. Серед пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні при аналізі кількості виникнення надшлуночкових екстрасистол в середньому спостерігались у $14,8 \pm 5,4$ % в ранньому післяопераційному періоді

2. У всіх пацієнтів було зафіксовано епізоди поодиноких шлуночкових екстрасистол у кількості не менше 50 за період спостереження.

3. В групі титрованого застосування кетаміну №7 групові епізоди шлуночкових екстрасистол виникали 2,2 рази, а парні на 19 % частіше ніж

в групі, № 7 де застосовувався лідокаїн, що можна пов'язати з фармакологічними властивостями препаратів

4. Значимої дислокації сегменту ST не було зафіксовано в жодного пацієнта.

5. Післяопераційний моніторинг ЕКГ за допомогою моніторингової системи є доступною і практичною методикою, яка потребує мінімум ресурсів та часу з боку медичного персоналу, а її застосування має перспективне місце в післяопераційному моніторингу в кардіохірургічному стаціонарі.

Під час третього етапу дослідження з метою створення алгоритму ми провели рейтингову оцінку основних клінічних показників. Під час її ми встановили, що найбільше розчину анестетику знадобилося для досягнення індукційної дози в групі, де застосовувався у якості анальгетика лідокаїн, що і підтверджує те, що він має мінімальні седативні властивості та вплив на рівень седації. На нижчих місцях рейтингу стоять групи, де застосовувався розчин кетаміну в поєднанні з розчином фентанілу на індукцію. Так, для досягнення рівня «поверхневої» седації в групі №8 знадобилося менше пропофолу, ніж в шостій групі на 55 % ($p=0,0001$), а в 4-ї групі – на 63 % ($p=0,000$). Враховуюче, той факт, що в групі де кетамін вводився титровано, його було введено на 28 % менше ($0,18\pm 0,06$ мг/кг), ніж в четвертій групі ($0,25$ мг/кг), то і розчину пропофолу було витрачено на 16 % ($p=0,031$) менше, що підтверджує вплив кетаміну на процес седації та його психотропні ефекти.

Найменше споживання анестетичного агента було відмічено в групі №5, де було спожито на 54 % ($p=0,0001$) і це ми пов'язуємо з седативними властивостями сибазону. Приблизно ж таку кількість розчину пропофолу було витрачено і на групу №8, а саме на 55 % менше ($p=0,0001$). А найменшу кількість пропофолу було спожито в групі №4, а саме на 66 % ($p=0,0000$) менше ніж в групі де не було застосовано опіатів в порівнянні з групою №6 «безопіатної» анестезії.

Під час аналізу показників гемодинаміки висвітлив тенденції до гіпердинамії в групі №4. Так на етапі індукції в цій групі були вищі показники

систоличного АТ на 9 % від контрольної групи ($p=0,078$) і на 10 % від групи №9 ($p=0,057$), а під час аналізу ЧСС показники були більше на 10 % ($p=0,061$), чим в групі контролю та на 17 % ($p=0,028$), чим в групі «безопіатної анестезії», що можна пов'язати з відносно більшою кількістю пропофолу в цій групі. В групі №4 та ж картина спостерігалась і під час оперативного втручання. Так, максимальні показники АТс більші ніж в контрольній групі на 4,8 % ($p=0,159$) та на 10 % ($p=0,035$), ніж в групі «безопіатної» анестезії; максимальні показники АТд – на 9 % ($p=0,042$) та на 16 % ($p=0,022$), ніж в групі «безопіатної» анестезії; максимальних показників ЧСС на 6 % ($p=0,142$) та на 9 % ($p=0,074$), ніж в групі «малоопіатної» анестезії; мінімальних показників ЧСС на 5 % ($p=0,283$) та на 9 % ($p=0,041$), ніж в групі «безопіатної» анестезії.

Під час оцінки сатурації найкращі показники спостерігались в групі «без та малоопіатної» анестезії, а саме вони були на 14 % ($p=0,004$) в 6-й групі та на 15 % в 7-й ($p=0,001$) вище ніж в групі контролю, де були найгірші показники. При оцінці насичення крові киснем, то найкращі показники спостерігались в групі «без та малоопіатної» анестезії, а саме вони були на 14 % ($p=0,004$) в 6-й групі та на 15 % в 7-й ($p=0,001$) вище ніж в групі контролю, де були найгірші показники. Та ж тенденція спостерігалась і при оцінці насичення двоокисом вуглецю та найгірші показники мала група контролю чиї показники були вище на 12 % в 4-ї групи ($p=0,007$) та на 9 % ($p=0,007$) групи «малоопіатної анестезії».

Під час оцінки стрес захисту на основному етапі оперативного втручання ми відмітили, що вищі позиції в «антирейтингу» кортизолу, як і цукру крові, займають перша та друга групи, а найкращі позиції мають групи «малоопіатної анестезії» та збалансованого введення кетаміну.

Під час ідентифікації явищ тривоги та депресії за допомогою шкали HADS на момент поступлення у операційну ми не виявили достовірної різниці між групами дослідження і середній рівень тривоги складав $11,3 \pm 2,8$ бали, що відповідає «клінічно значимій» тривозі, а середній рівень депресії склав $9,6 \pm 3,5$ бали, що відповідає «субклінічній» формі, але це значення знаходилось на межі клінічних форм.

В післяопераційному періоді середній рівень тривожності знизився на 38 % і склав $7,1 \pm 2,7$ бали, що відповідає «субклінічної» формі тривожності, а середній рівень депресії – на 32 % і склав $6,3 \pm 3,1$ бали, що не відповідає депресії. Але якщо розглядати окремо групи, то в 1-й та 2-й групі було відмічено «субклінічну» форму тривожності.

При проведенні рейтингової, а скоріше «антирейтингової» оцінки післяопераційного рівня тривожності, то перше місце займає група, де була седація на рівні анксиолізісу і рівень тривожності був на 45 % вище ($p=0,0001$), ніж в групі, що займала найнижчі позиції в рейтингу, а саме збалансованого введення сибазону. Слід сказати, що саме з метою зниження тривожності і використовують діазепам. При складанні «антирейтингу» показників депресії, то в групі анксиолізісу віна була вище на 46 % ($p=0,004$), ніж в групі, де застосовувався кетамін. При цьому слід відмітити, що обидві групи з кет аміном займають нижні шаблі цього рейтингу, що підтверджує антидепресивні властивості цього препарату.

Під час оцінки побічних ефектів на епізоди виникнення за грудиного болю найчастіше скаржилися пацієнти в групі контролю та групі №4 де вводився розчин кетаміну, а найменше в групі «персоналізованої анестезії», що доводить оптимальність запропонованої схеми та групи де застосовувався лідокаїн, що підтверджує його спазмолітині властивості. Іншим важливим явищем під час стентування коронарних артерій є виникнення епізодів брадикардії.

Ці епізоди частіше пов'язані з хірургічною тактикою, але й анестезіологічний вплив в цьому випадку неможна не до оцінювати. Так, найчастіше ці епізоди виникали в групах 2 та 4, що можна пов'язати як з рівнем анестезії в другій групі, так і застосуванням кетаміну в четвертій.

Також під час АС виникали поодинокі шлуночкові екстрасистоли. Частіше ці епізоди виникали в групі №4 де застосовувався кетамін, а рідше – групі «безопіатної та «малоопіатної» анестезії, що підтверджує антиаритмічні властивості лідокаїну.

Що ж до больових відчуттів, то одними з частих скарг, були скарги на незручне положення на столі, болі у спині чи руці, взагалі на незручне положення. Найчастіше такі скарги мали пацієнти груп №2, які знаходилися майже в свідомості, а найменше пацієнти груп № 5, 7 та 9 з модернізованими та оптимізованими методиками знеболювання, що підтверджує їх ефективність.

Після проведення рейтингової оцінки ми підвели загальний рейтинг, для відокремлення «найгірших» та «найкращих» груп. Під час аналізу загальної рейтингової оцінки найменшу кількість балів отримала група контролю а її значення в балах від лідерів було більше ніж в два рази менше. Лідерські позиції зайняли такі групи: на третьому місці була група №8 «титрованого введення кетаміну», на другому – №7 «малоопіатної анестезії», а на першому – №9 «персоналізованої анестезії». Слід зауважити, що найкращі позиції зайняли групи, які біло розроблено на третьому етапі проспективного дослідження та на основі оптимізованих схем.

Після проведення основних етапів досліджень, на основі результатів дисертаційного дослідження, узагальненої оцінки, рейтингової оцінки та врахування побічних ефектів ми сформуваємо алгоритм проведення анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної анестезіології, а саме – підвищення ефективності та зниження відсотку ускладнень при анестезіологічному забезпеченні пацієнтів з ішемічною хворобою серця під час проведення стентування коронарних артерій.

1. Під час проведення ретроспективного аналізу встановили, що серед хворих, яким проводиться стентування коронарних артерій, переважають чоловіки 79,5 % з надлишковою масою тіла 41,1 % (з індексом маси тіла $28,93 \pm 4,98$). З них планово госпіталізовано 39,73 %, а в ургентному порядку – 60,27 %. У структурі супутньої патології при поступленні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня 87,67 %. Середня тривалість ендovasкулярного втручання становила $34,04 \pm 17,95$ хвилин та найчастіше (у 64,61 % випадків) встановлювали 1 стент.

2. Під час дослідження варіантів аналгоседації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця встановлено, що не існує уніфікованого алгоритму анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій, а в підгрупі планової госпіталізації препаратами для аналгоседації переважали фентаніл ($0,19 \pm 0,03$ мг, внутрішньовенно болюсно) та діазепам ($18,75 \pm 3,42$ мг, внутрішньовенно болюсно). Недоліками застосування цієї схеми було низьке середнє значення за BIS під час оперативного втручання було $83,5 \pm 5,62$, інтраопераційна гіповентиляція, високі рівні показників стрес-реакції, а саме рівнів цукру крові й кортизолу, ознак депресії та тривожності за шкалою HADS після оперативного втручання, більша кількість скарг на сонливість після операції у 36,7 % та періопераційного виникнення епізодів за грудиного болю у 20 % пацієнтів. При дослідженні глибини анестезії ми встановили, що оптимальною є «поверхнева анестезія» – III бали за шкалою Ramsey, яка забезпечувала оптимальні показники газообміну й гемодинаміки та кращий рівень стрес-захисту під час стентування коронарних артерій.

3. Застосування розчину фентанілу с седацією на рівні поверхневої анестезії дозволило забезпечити адекватний контроль аналгезії та седації під час стентувань коронарних артерій. Використання персоналізованої схеми аналгоседації мала найвищі рейтингові оцінки серед методів аналгоседації, забезпечувала кращі показники обмеження стрес-реакції організму та мала найнижчу кількість побічних ефектів, а саме кількість епізодів виникнення за грудинного болю й інших больових синдромів, інтраопераційної брадикардії та епізодів нудоти та блювання.

4. Застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій по рутинній схемі призводить до надлишкової седації (середній рівень BIS $83,5 \pm 5,62$), що мало вплив на рівень гемодинаміки, показники газообміну, кількість епізодів виникнення за грудинного болю та післяопераційної сонливості. Застосування «збалансованої» схеми використання діазепаму дозволило контролювати глибину седації (середній рівень за BIS $89,7 \pm 4,41$), що дозволило знизити кількість епізодів сонливості в післяопераційному періоді з 36,7 % до 13,3 %, забезпечувала кращі показники гемодинаміки, газообміну, стрес захисту та кількість епізодів за грудинного болю в 2 рази.

5. Застосування кетаміну у якості ад'юванта дозволила знизити витрати пропофолу на коіндукцію (на 63 % ($p=0,000$) в групі «збалансованого» та на 55 % ($p=0,0001$) в групі «титрованого» застосування кетаміну ніж в групі безопіатної анестезії) та мала найкращі показники газообміну, однак при цьому відмічалися ознаки гіпердинамії з високою кількістю епізодів виникнення за грудинного болю, брадикардії, поодиноких екстрасистол та нудоти. При експериментальному дослідженні ефектів кетаміну на мускариновий катіонний струм що виникає в гладеньком'язових клітинах тонкого кишечника показано, що він пригнічував більше ніж на 40 % ($n=5$) викликані карбахоліном (50 мкмоль/л) скорочення ileum. Розроблена «титрована» схема застосування кетаміну у якості ад'юванта дозволила досягнути оптимальних показників гемодинаміки, знизити кількість епізодів виникнення за грудинного болю з 16,6 % до 10 %, поодиноких шлуночкових екстрасистол з 36,7 % до 16,7 %, а нудоти з 33,3 % до 6,7 % на фоні збереження функції зовнішнього дихання.

6. Застосування «безопіатної» анестезії забезпечувало оптимальний рівень показників газообміну, гемодинаміки, обмеження стрес-реакції та меншу кількість екстрасистолій, але викликала скарги на місцево анестезуючі ефекти лідокаїну. Застосування «малоопіатної» схеми анестезії дозволило знизити кількість даних скарг з 63,3 % до 9,9 % на фоні збереженні переваг «безопіатної анестезії».

7. При порівнянні показників рівня прозапального інтерлейкіну-6 після імплантації стенту в групах збалансованого застосування фентанілу ($p=0,005$), «без» ($p=0,001$) та «малоопіатної» аналгоседації ($p=0,003$) було відмічено найнижчі його показники які були приблизно на 30 % нижче доопераційного рівня, причому його рівень був нижче контрольної групи в групі збалансованого застосування фентанілу на 23 % ($p=0,153$), в групі з «малоопіатною» анестезією – на 28 % ($p=0,043$), а в групі де не застосовувались опіати – на 31 % ($p=0,024$).

8. При використанні дистанційної моніторингової ЕКГ системи у післяопераційному періоді в пацієнтів зі стентуванням коронарних артерій, було виявлено, що виникнення надшлуночкових екстрасистол спостерігались у $14,8 \pm 5,4$ % випадків, у всіх пацієнтів було зафіксовано епізоди поодиноких шлуночкових екстрасистол у кількості не менше 50 за період спостереження. А в групі титрованого застосування кетаміну групові епізоди шлуночкових екстрасистол виникали 2,2 рази, а парні на 19 % частіше ніж в групі, де застосовувався лідокаїн.

9. Впровадження в клінічну практику розробленого комплексу оптимізованих методик аналгоседації при стентуванні коронарних артерій дозволило знизити кількість ускладнень, що пов'язано з анестезіологічним забезпеченням (кількість епізодів виникнення поодиноких шлуночкових екстрасистол з 23,3 % в групі контролю до 10 % в групі «персоналізованої» анестезії та «малоопіатної» анестезії, надшлуночкових екстрасистол з 10 % до 6,7 % та 3,3 %, а епізодів виникнення нудоти з 13,3 % до відсутності при «малоопіатній» та 3,3 % при «персоналізованій» анестезії).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведеного дослідження дозволило зробити практичні рекомендації щодо оптимальних методик анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

1. При поступленні пацієнта у операційну необхідно провести оцінку рівня тривожності та депресії за шкалою HADS.

2. При наявності рівня тривожності за шкалою HADS більше 10 балів у якості методу вибору аналгоседації необхідно застосовувати збалансовану схему з додаванням діазепаму, а саме на етапі індукції слід повільно внутрішньовенно вводити 5 мг р-ну діазепаму та р-ну фентанілу у дозі 1,5 мкг/кг й 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) використовувати р-н Пропрофолу у цільовій дозі.

3. При наявності рівня депресії за шкалою HADS більше 10 балів або тенденцій до гіпотензії чи гіповентиляції рекомендовано застосовувати схему з титрованим методом додавання кетаміну, а саме р-н кетаміну титровано вводиться доведено зі швидкістю 0,25 мг/кг/хв, але в об'ємі не більше 0,25 мг/кг, до отримання будь яких суб'єктивних змін у відчуттях – легкості, марення, тощо. Після чого вводився р-н Фентанілу – 1,5 мкг/кг на індукцію та 1,5 мкг/кг/год для підтримання рівня анальгезії. Для підтримання інтраопераційного рівня седації III за шкалою RAMSEY (поверхневої седації) використовувати р-н Пропрофолу у цільовій дозі. Для запобігання періопераційної нудоти та блювання рекомендуємо застосовувати р-н ондасетрону 4 мг доведено.

4. За відсутністю порушень провідної системи серця слід застосовувати «малоопіатну анестезію» по схемі: для анальгезії в цієї групі ми на індукцію повільно, доведено вводили 1,5 мкг/кг р-ну фентанілу, а лідокаїн вводили інтраопераційно 1 мг/кг/год для підтримання рівня анальгезії в комбінації з інфузією фентанілу у дозі 1 мкг/кг/год. Для седації рекомендовано використовувати р-н пропрофолу у цільовій дозі, щоб отримати рівень III за RAMSEY.

5. Як базовий метод аналгоседації при стентуванні коронарних артерій рекомендовано застосовувати «персоналізовану» схему аналгоседації. На індукцію слід проводити «фентанілову пробу», а саме повільно вводити внутрішньовенно 1,5 мкг/кг фентанілу протягом першої хвилини та реєструємо її ефект протягом двох хвилин:

1) проба негативна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт не відзначав седативного ефекту;

2) проба слабкопозитивна, тому що після болюсу фентанілу у хворого виникав стан анксіолізису або другий рівень седації за шкалою Ramsey;

3) проба позитивна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт досяг рівня поверхневої седації або третього рівня за шкалою Ramsey.

Дозування анальгетика потрібно змінювати відповідно до результатів «фентанілової» проби. Так, при позитивній пробі, для підтримання анальгезії ми вводили 0,5 мкг/кг/год, при слабкопозитивній пробі – 1,5 мкг/кг/год, а при негативній – 2,5 мкг/кг/год.

6. Для реєстрації та аналізу малих змін електрокардіограми безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій необхідно застосовувати запропонований оригінальний метод шкалювання ЕКГ та ВРС. Найбільш інформативними виявилися сучасні ЕКГ параметри, які використовуються для поглибленого аналізу електрокардіограми. На відміну від цього, рутинний аналіз електрокардіограми не є інформативним для вирішення цього завдання.

7. Післяопераційний моніторинг стану пацієнта слід застосовувати дистанційне ЕКГ за допомогою моніторингової системи та «хмарних» технологій, що є доступною і практичною методикою, яка потребує мінімум ресурсів та часу з боку медичного персоналу, а її застосування має перспективне місце в післяопераційному моніторингу в кардіохірургічному стаціонарі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абузарова ГР, Сарманаева РР, Лапина СЕ, Кузнецов СВ. Сильные опиоидные анальгетики в терапии хронического болевого синдрома. Какой препарат предпочесть? Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. 2017;6(6):62–71.
2. Абдуханова НГ, Сайфуллина ФМ, Клещева ОА, Зейнетдинова ГР, Шарафиева АЭ. Совершенствование методики рейтинговой оценки контрагентов. Финансы и кредит. 2019;25(10):2385–2401.
3. Антомонов МЮ, Волощук ЕВ. Конструирование интегральных показателей количественных признаков с помощью одномерных и многомерных методов статистики. Кибернетика и вычислительная техника. 2012;167:61–8.
4. Антонов АА. Безнагрузочная оценка функционального состояния организма спортсменов. Поликлиника №1. 2013, с. 37–41.
5. Боровиков ВС. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. СПб: Питер; 2003. 688 с.
6. Дайнеко ЯВ. Метод рейтинговой оценки кредитоспособности предприятия на примере ПАО «Сбербанк России». Тюменский Государственный Университет; 2016. 6 с.
7. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Укр. мед. часопис. 2011;5:38 – 41
8. Боброва ОП, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дыхно ЮА, Петрова ММ, Насырова РФ. Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):114–22.
9. Козлов АИ, Козлова МА. Кортизол как маркер стресса. Физиология человека. 2014;40(2):123–36.
10. Колесов РВ, Скуридина ЛА. Методика рейтинговой оценки результатов деятельности обучающихся. 2018; с. 324.
11. Лебедева НБ, Ардашова НЮ, Барбараш ОЛ. Гендерные особенности комплексной оценки прогноза при инфаркте миокарда с использованием шкал

тревожности и депрессии. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2016;31(1):21–7.

12. Литвиненко НВ, Силенко ГЯ, Пінчук ВА, Кривчун АМ. Ведення пацієнтів із когнітивними розладами на фоні дисциркуляторної енцефалопатії. *Нейро News*. 2012;7(42):74–6.

13. Лоскутов ОА, Марков ЮІ, Поліщук ВО. Інфаркт міокарда в молодих осіб. *Медицина невідкладних станів*. 2020;16(3):32–6.

14. МОЗ України. У реперфузійних центрах рятують втричі більше життів. МОЗ України, дані за 27 березня 2019 р. (<https://moz.gov.ua/article/news/u-reperfuzijnih-centrah-rjatujut-vtrichi-bilshe-zhittiv>).

15. Мандель ИД. Кластерный анализ. Москва: Финансы и статистика; 1988. 176 с.

16. Петросян ЮС, Иоселиани ДГ. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1976;12:41–6.

17. Титова НЮ, Сарычева МА, Сафронова ЕА, Соколова АИ, Флик ЕГ. Идентификация участников рыбопромышленного кластера Приморского края методом рейтинговой оценки. *Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Экономика и управление*. 2016;3(26):68–74.

18. Шлапак ІП, редактор. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник для лікарів-інтернів та слухачів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та закладів післядипломної освіти. Т. 1. Київ: Ніка Прінт; 2012. 550 с.

19. Чайковский ИА. Анализ электрокардиограммы в одном, шести и двенадцати отведениях с точки зрения информационной ценности: электрокардиографический каскад. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2013;9(10):20–31.

20. Abe K, Tominaga K, Kanamori A, Suzuki T, Kino H, Nakano M, et al. Safety and efficacy of nonanesthesiologist-administrated propofol during endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Jan 10;2019:5937426.

21. AbuRuz ME. Patients with ST segment elevation myocardial infarction: moderating effect of perceived control on the relationship between depression and in-hospital complications. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):143.
22. Adam S, Osborne S, Welch J, editors. *Critical care nursing: science and practice.* Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2017. 592 p.
23. Armario A, Marti O, Molina T, de Pablo J, Valdes M. Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology.* 1996;21(1):17–24.
24. Akbulut Y, Gaunt HJ, Muraki K, Ludlow MJ, Amer MS, Bruns A, et al. (-)-Englerin A is a potent and selective activator of TRPC4 and TRPC5 calcium channels. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015;54(12):3787–91.
25. Alamri H, Almoghairi A, Almasood A, Alotaibi M, Alonazi S. Do we need premedication before coronary angiography? A controlled clinical trial. *Cardiol Res.* 2011;2:224–8.
26. American Society of Anesthesiologists. Statement on granting privileges for administration of moderate sedation to practitioners who are not anesthesia professionals. 2016.
27. Amoroso P, Best CJ. Paralytic ileus during ketamine infusion. *Anaesthesia.* 1989;44:74.
28. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):609–16.
29. Arepally A, Oechsle D, Kirkwood S, Savader SJ. Safety of conscious sedation in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001;24(3):185–90.
30. Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics. Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TDP). 2017. Available from: <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>.
31. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. Guidelines on monitoring during anaesthesia (PS18). 2017.
32. Avci S, Bayram B, Inanç G, Gören NZ, Oniz A, Ozgoren M, et al. Evaluation of the compliance between EEG monitoring (Bispectral Index™) and

Ramsey Sedation Scale to measure the depth of sedation in the patients who underwent procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(5):447–52.

33. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):23–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq393.

34. Baker SC, Shabir S, Georgopoulos NT, Southgate J. Ketamine-induced apoptosis in normal human urothelial cells: a direct, N-methyl-d-aspartate receptor-independent pathway characterized by mitochondrial stress. *Am J Pathol.* 2016;186:1267–77.

35. Barbato M, Barclay G, Potter J, Yeo W, Chung J. Correlation between observational scales of sedation and comfort and bispectral index scores. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(2):186–93.

36. Baris S, Karakaya D, Aykent R, Kirdar K, Sagkan O, Tür A. Comparison of midazolam with or without fentanyl for conscious sedation and hemodynamics in coronary angiography. *Can J Cardiol.* 2001;17:277–81.

37. Bates ER. Stent-centric view of stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020 Apr;13(4):e009129.

38. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs.* 2018;78(12):1229–46.

39. Beddoes L, Botti M, Duke MM. Patients' experiences of cardiology procedures using minimal conscious sedation. *Heart Lung.* 2008;37:196–204.

40. Bell JK, Laasch HU, Wilbraham L, England RE, Morris JA, Martin DF. Bispectral index monitoring for conscious sedation in intervention: better, safer, faster. *Clin Radiol.* 2004;59(12):1106–13.

41. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):353–60.

42. Bennett DH. Bennett's cardiac arrhythmias: practical notes on interpretation and treatment. 8th edition. London: Hodder Arnold; 2013. 336 p.

43. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67–492.
44. Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, Jolly SS, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(10):1022–31.
45. Bessev PQ, Downey RS, Monafo WW. Metabolic response to injury and critical illness. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. *Critical care*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; p. 325–35.
46. Botzet K, Dalyanoglu H, Schäfer R, Lichtenberg A, Schipke JD, Korbmacher B. Anxiety and depression in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(7):530–6.
47. Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Cochrane Database System Rev*. 2016;10(10):CD006623.
48. Boysen PG, Pappas MM, Evans B. An evidence-based opioid-free anesthetic technique to manage perioperative and periprocedural pain. *Ochsner J*. 2018;18(2):121–5.
49. Bolton TB, Prestwich SA, Zholos AV, Gordienko DV. Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:85–115.
50. Bhatia A, Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control – multimodal anesthesia protocol. *J Spine Surg*. 2019;5(Suppl 2):S160.
51. Bovino LR, Funk M, Pelter MM, Desai MM, Jefferson V, Andrews LK, et al. The value of continuous ST-segment monitoring in the emergency department. *Advanc Emerg Nurs J*. 2015;37(4):290–300.
52. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1246–58.

53. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New persistent opioid use after minor and major surgical procedures in US adults. *JAMA Surg.* 2017 Jun 21;152(6):e170504. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0504.
54. Burg MM, Meadows J, Shimbo D, Davidson KW, Schwartz JE, Soufer R. Confluence of depression and acute psychological stress among patients with stable coronary heart disease: effects on myocardial perfusion. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000898.
55. Burns SM, Cunningham CW, Mercer SL. DARK classics in chemical neuroscience: fentanyl. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2428–37.
56. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Feb;31(2):241–51. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00506-8.
57. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO; 2017. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
58. Cavaleiro C, Gonçalves V, Pinho S, Miguel JC, Machado H. Intravenous lidocaine survey: clinical practice impact of published data. *J Anesth Clin Res.* 2018;9(803):2.
59. Cashman JN, Ng L. The management of peri-and postprocedural pain in interventional radiology: a narrative review. *Pain Manag.* 2017;7(6):523–35.
60. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem Neurosci.* 2014 Apr 16;5(4):253–60.
61. Carmo P, Ferreira J, Aguiar C, Ferreira A, Raposo L, Gonçalves P, et al. Does continuous ST segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(3):239–49.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Drug overdose deaths in the United States continue to increase in 2015 [Internet]. Available from: www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html.
63. Chaikovsky I. Electrocardiogram scoring beyond the routine analysis: subtle changes matters. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(5):379–382.

64. Chen K, Wei P, Zheng Q, et al. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on earlypostoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit.* 2015;21:1402–7.
65. Chiu KM, Lu CW, Lee MY, Wang MJ, Lin TY, Wang SJ. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of lidocaine in kainic acid-injected rats. *Neuroreport.* 2016;27(7):501–7.
66. Choi GJ, Kang H, Baek CW, Jung YH, Ko JS. Etomidate versus propofol sedation for electrical external cardioversion: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):2023–9.
67. Choi L, Ferrell BA, Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Heltsley R, Ely EW, et al. Population pharmacokinetics of fentanyl in the critically ill. *Crit Care Med.* 2016;44(1):64–72.
68. Chulay M. Sedation assessment: easier said than done! *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16(3):359–64.
69. Clattenburg EJ, Nguyen A, Yoo T, Flores S, Hailozian C, Louie D, et al. Intravenous lidocaine provides similar analgesia to intravenous morphine for undifferentiated severe pain in the emergency department: a pilot, unblinded randomized controlled trial. *Pain Med.* 2019;20(4):834–9.
70. Colan SD. The way and how of Z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):38–40.
71. Cook CM, Ahmad Y, Howard JP, Shun-Shin MJ, Sethi A, Clesham GJ, et al. Impact of percutaneous revascularization on exercise hemodynamics in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):970–83.
72. Christensen AV, Dixon JK, Juel K, Ekholm O, Rasmussen TB, Borregaard B, et al. Psychometric properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cardiac disease: results from the DenHeart survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):9.
73. Cornelis FH, Monard E, Moulin MA, Vignaud E, Laveissiere F, Ammar MB, et al. Sedation and analgesia in interventional radiology: where do we stand, where are we heading and why does it matter? *Diagn Interv Imaging.* 2019;100(12):753–62.

74. Curcio N, Philpot L, Bennett M, Felius J, Powers MB, Edgerton J, et al. Anxiety, depression, and healthcare utilization 1 year after cardiac surgery. *Am J Surg.* 2019;218(2):335–41.

75. Dahaba AA, Lischnig U, Kronthaler R, Bornemann H, Georgiev V, Rehak PH, et al. «Bispectral-index-guided versus clinically guided remifentanil/propofol analgesia/sedation for interventional radiological procedures: an observer-blinded randomized study. *Anesth Analg.* 2006;103(2):378–84.

76. Daza JF, Tan CM, Fielding RJ, Brown A, Farrokhyar F, Yang I. Propofol administration by endoscopists versus anesthesiologists in gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis of patient safety outcomes. *Can J Surg.* 2018;61(4):226–36.

77. De Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Urban D, et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:727–34.

78. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2002;106(13):1610–13.

79. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Hahalis G, Kaoukis A, Kossyvakis C, et al. Moderate procedural sedation and opioid analgesia during transradial coronary interventions to prevent spasm: a prospective randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:267–73.

80. Doi-Kanno M, Fukahori H. Predictors of depression in patients diagnosed with myocardial infarction after undergoing percutaneous coronary intervention: a literature review. *J Med Dent Sci.* 2016;63(2–3):37–43.

81. Dong H, Zhang FJ, Wang FY, Wang YY, Guo J, Kanhar GM, et al. Simultaneous on-line monitoring of propofol and sevoflurane in balanced anesthesia by direct resistive heating gas chromatography. *J Chromatogr A.* 2017;1506:93–100.

82. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
83. Dar SH, Jayaprakash R, George RS, Nissar S, Shafiuzamma M, Kannan TA. The anesthetic effect of propofol or etomidate in geriatric dogs premedicated with butorphanol and diazepam. *Veterinarski Arhiv*. 2019;89(6):831–8.
84. Drummer OH. Fatalities caused by novel opioids: a review. *Forensic Sci Res*. 2018;4(2):95–110. DOI: 10.1080/20961790.2018.1460063.
85. Davis WD, Davis KA, Hooper K. The use of ketamine for the management of acute pain in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(2): 111–21.
86. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126:729–37.
87. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*. 1995;81(1):57–62.
88. Dzuba D, Zhurovska Y, Loskutov O. The questions of anesthesia in interventional cardiology. *Emergen Med*. 2017;1(80):125–8.
89. Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):327–37.
90. Elbakry AE, Ibrahim E. Propofol-dexmedetomidine versus propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy during epilepsy surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(12):1248–1254.
91. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education*. 2016;16(9):292–8.
92. Elfenbein JR, Robertson SA, Corser AA, Urion RJ, Sanchez LC. Systemic effects of a prolonged continuous infusion of ketamine in healthy horses. *J Vet Intern Med*. 2011;25:1134–7.
93. Elmer J, Rittenberger JC. Beyond induced sedation: BIS for post-arrest monitoring. *Resuscitation*. 2018;126:A5–6.

94. Ercan S, Unal A, Altunbas G, Kaya H, Davutoglu V, Yuce M, et al. Anxiety score as a risk factor for radial artery vasospasm during radial interventions: a pilot study. *Angiology*. 2014;65:67–70.
95. Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):513–21.
96. Fanari Z, Mohammed AA, Bathina JD, Hodges DT, Doorey K, Gagliano N, et al. Inadequacy of pulse oximetry in the catheterization laboratory. An exploratory study monitoring respiratory status using arterial blood gases during cardiac catheterization with conscious sedation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(6):461–7.
97. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*. 2013;119:932–40.
98. Fecho K, Lunney AT, Boysen PG, Rock P, Norfleet EA. Postoperative mortality after inpatient surgery: incidence and risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(4):681–8.
99. Frässdorf J, De Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):89–98.
100. Fulton TR, Peet GI, McGrath MA, Hilton JD, Smith RE, Sigurdsson AF, et al. Effects of 3 analgesic regimens on the perception of pain after removal of femoral artery sheaths. *Am J Crit Care*. 2000;9:125–9.
101. Inverso G, Resnick CM, Gonzalez ML, Chuang SK. Anesthesia complications of diazepam use for adolescents receiving extraction of third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(6):1140–4.
102. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371.
103. Gayed M, Yadak N, Qamhia W, Daralammouri Y, Ohlow MA. Comorbidities and complications in nonagenarians undergoing coronary angiography and intervention. *Int Heart J*. 2017;58(2):180–4.

104. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020;30(1):5–8.
105. Gilhofer TS, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review of complications and management strategies. *Expert REV Cardiovasc Ther*. 2019;17(4):275–91.
106. Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery – measurement of plasma levels. *Perioper Med*. 2019;8(1):1.
107. Gómez-Hospital JA, Cequier A, Valero J, González-Costello J, Mañas P, Iràculis E, et al. Minor myocardial damage during percutaneous coronary intervention does not affect long-term prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):625–32. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)72226-1.
108. González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Pérez-Hernández N, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML, et al. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI J*. 2019;18:331–355.
109. Gu G, Zhou Y, Zhang Y, Cui W. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BMC Psychiatry*. 2016;16:259.
110. Gupta RK, Makkar R, Lamba PS. Comparison of effectiveness of intravenous palonosetron versus ondansetron in prevention of post-operative nausea and vomiting in laparoscopic surgeries under general anaesthesia: a randomised double blind interventional study. *Int J Sci Res*. 2020;9(1):72–74.
111. Haslam PJ, Yap B, Mueller PR, Lee MJ. Anesthesia practice and clinical trends in interventional radiology: a European survey. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000;23(4):256–61.
112. Hamid A. Anesthesia for cardiac catheterization procedures. *Heart Lung Vessel*. 2014;6(4): 225.
113. Hatchett R. Cardiac monitoring and the use of a systematic approach in interpreting electrocardiogram rhythms. *Nurs Stand*. 2017;32(11):51–63.

114. Heusch G. Myocardial ischaemia – reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):773–89.
115. Hoar PF, Nelson NT, Mangano DT, Bainton CR, Hickey RF. Adrenergic response to morphine-diazepam anesthesia for myocardial revascularization. *Anesth Analg.* 1981;60(6):406–11.
116. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:630–5.
117. Houghton AR, Gray D. Making sense of the ECG: a hands-on guide. 4th edition. Boca Raton: CRC Press; 2014. 464 p.
118. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalifé 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.
119. Hagos FT, Horvat CM, Au AK, Conley YP, Li L, Poloyac SM, et al. Factors contributing to fentanyl pharmacokinetic variability among diagnostically diverse critically ill children. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(12):1567–76.
120. Hill R, Santhakumar R, Dewey W, Kelly E, Henderson G. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol.* 2020;177(2):254–66. DOI:10.1111/bph.14860.
121. Haque M, Lucky NS. Effects of atrophine sulphate, xylazine hydrochloride, ketamine hydrochloride and diazepam in cats. *Res Agricult Livestock Fisheries.* 2019;6(1):127–32.
122. Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, Feder G, Walker N, Crook AM, et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol.* 2004;20(3):305–9.
123. Hansen PR, Nelveg-Kristensen KE, Rasmussen HB, Torp-Pedersen C, Køber L, Nielsen CH, et al. Prognostic role of genetic polymorphisms of the interleukin-6 signaling pathway in patients with severe heart failure. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(5):428–37.

124. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, Royo C, Pérez-Chrzanowska H, Criado A. Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(8):649–53.
125. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a doubleblinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246:192–200.
126. Hirota K, Hashimoto Y, Lambert DG. Interaction of intravenous anesthetics with recombinant human M1-M3 muscarinic receptors expressed in chinese hamster ovary cells. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1607–10.
127. Hreybe H, Saba S. Location of acute myocardial infarction and associated arrhythmias and outcome. *Clin Cardiol.* 2009;32(5):274–7.
128. Hubert H, Feinleib M, McNamara P, Castelli W. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968–77.
129. Huang K, et al. Comparison of analgesia, sedative effect and safety of oxycodone and fentanyl after laparoscopic hysterectomy. *China Pharmacy.* 2018;29(8):1102–5.
130. Huang YH, Lee MS, Lou YS, Lai HC, Yu JC, Lu CH, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia did not improve survival compared to desflurane anesthesia in breast cancer surgery. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224728.
131. Jahn A, Bodreau C, Farthing K, Elbarbry F. Assessing propylene glycol toxicity in alcohol withdrawal patients receiving intravenous benzodiazepines: a One-Compartment Pharmacokinetic Model. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Aug;43(4):423–30.
132. Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ, editors. Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents. ADIS; 2016. 601 p.
133. Jacobsohn K, Davis TD, El-Arabi AM, Tlachac J, Langenstroer P, O'Connor RC, et al. Initial experience with ketamine-based analgesia in patients

undergoing robotic radical cystectomy and diversion. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5–6):E367.

134. Jeon JP, Hong C, Park EJ, Jeon JH, Cho NH, Kim IG, et al. Selective G α i subunits as novel direct activators of transient receptor potential canonical (TRPC)4 and TRPC5 channels. *J Biol Chem.* 2012;287:17029–39.

135. Joshi VS, Kollu SS, Sharma RM. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(4): 422–6.

136. Kandil E, Melikman E, Adinoff B. Lidocaine infusion: a promising therapeutic approach for chronic pain. *J Anesth Clin Res.* 2017;8(1):697.

137. Kehlet H, Dahl JB. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993 Nov;77(5):1048–56.

138. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–13.

139. Kezerashvili A, Fisher JD, DeLaney J, Mushiyevev S, Monahan E, Taylor V, et al. Intravenous sedation for cardiac procedures can be administered safely and cost-effectively by non-anesthesia personnel. *J Interv Card Electrophysiol.* 2008;21:43–5.

140. Kiat AC, Leung DY, Lo S, French JK, Juergens CP. Effect of local anesthesia and intravenous sedation on pain perception and vasovagal reactions during femoral arterial sheath removal after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2007;116:321–6.

141. Khitri A, Jayasuriya S, Habibzadeh MR, Movahed MR. Coronary stenting in patients with medically resistant vasospasm. *Rev Cardiovasc Med.* 2019;11(4):264–70.

142. Kundra T, Nagaraja P, Singh N, Dhananjaya M, Sathish N, Manjunatha N. Effect of dexmedetomidine on diseased coronary vessel diameter and myocardial protection in percutaneous coronary interventional patients. *Ann Card Anaesth.* 2016;19:394.

143. Kochiyama T, Li X, Nakayama H, Kage M, Yamane Y, Takamori K, et al. Effect of propofol on the production of inflammatory cytokines by human polarized macrophages. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:1919538.

144. Kokcu OD, Kaya H. The effect of web-based training on anxiety and depression levels in myocardial infarction patients. *Int J Caring Sci.* 2019;12(3):1372.

145. Koolen SL, Van der Rijt CC. Is there a role for pharmacogenetics in the dosing of fentanyl? *Pharmacogenomics.* 2017;18(5):417–9.

146. Kim H, Kim J, Jeon JP, Myeong J, Wie J, Hong C, et al. The roles of G proteins in the activation of TRPC4 and TRPC5 transient receptor potential channels. *Channels (Austin).* 2012;6:333–43.

147. Ku LC, Hornik CP, Beechinor RJ, Chamberlain JM, Guptill JT, Harper B, et al.; Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Steering Committee. Population pharmacokinetics and exploratory exposure-response relationships of diazepam in children treated for status epilepticus. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018 Nov;7(11):718–27.

148. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anesthesiol.* 2018;31(5):556–61.

149. Lavand'homme P, de Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:813–20.

150. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):487–98.

151. Lavi S, Jolly SS, Bainbridge D, Manji F, Randhawa V, Lavi R. Sedation, analgesia, and anaesthesia variability in laboratory-based cardiac procedures: an international survey. *Can J Cardiol.* 2014;30:627–33.

152. Lavi S, Bainbridge D, D'Alfonso S, Diamantouros P, Syed J, Jablonsky G, et al. Sevoflurane in acute myocardial infarction: a pilot randomized study. *Am Heart J.* 2014;168:776–83.

153. Lavi, Yang, E. H., Prasad, A., Mathew, V., Barsness, G. W., Rihal, C. S. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension* 2008; 51(1): 127-3.

154. Lee JK. Adverse events associated with drugs used for endoscopic sedation: a nationwide assessment. *Endoscopy*. 2019;51(04):ePP192.
155. Lee DW, Wąsowicz M. Recent advances in nonoperating room anesthesia for cardiac procedures. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(4):601–7.
156. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
157. Lin S, Jin P, Shao C, Lu W, Xiang Q, Jiang Z, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects against endotoxemia in mice by suppressing HIF1 α -induced glycolysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106150.
158. Lemay KR, Tulloch HE, Pipe AL, Reed JL. Establishing the minimal clinically important difference for the hospital anxiety and depression scale in patients with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(6):E6–11.
159. Liu Y, Zhao Y, Tian J, Tong T, Gao R, Liu Y. The association of depression following percutaneous coronary intervention with adverse cardiovascular events: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(2):e13952. DOI:10.1097/MD.0000000000013952.
160. Lodenius Å, Maddison KJ, Lawther BK, Scheinin M, Eriksson LI, Eastwood PR, et al. Upper airway collapsibility during dexmedetomidine and propofol sedation in healthy volunteers: a nonblinded randomized crossover study. *Anesthesiology*. 2019;131(5):962–73.
161. Lundy JS. Balanced anesthesia. *Minnesota Med*. 1926;9:399–404.
162. McCarthy C, Mullins K, Sidhu S, Schulman S, McEvoy J. The on- and off-target effects of morphine in acute coronary syndrome: a narrative review. *Am Heart J*. 2016;176:114–21.
163. Martin ML, Lennox PH. Sedation and analgesia in the interventional radiology department. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9):1119–28.
164. 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;31(4):533–45.

165. McEvoy JW, Ibrahim K, Kickler TS, Clarke WA, Hasan RK, Czarny MJ, et al. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PACIFY randomized clinical trial. *Circulation*. 2018;137(3):307–9.
166. Mehta PP, Kochhar G, Albeldawi M, Kirsh B, Rizk M, Putka B, et al. Capnographic Monitoring in routine EGD and colonoscopy with moderate sedation: a prospective, randomized. *Am J Gastroenterol*. 2016 Mar;111(3):395–404.
167. Meng QT, Cao C, Liu HM, Xia ZY, Li W, Tang LH, et al. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: a double-blind randomized clinical study. *Exp Ther Med*. 2016;12(3):1515–24.
168. Miller KA, Andolfatto G, Miner JR, Burton JH, Krauss BS. Clinical practice guideline for emergency department procedural sedation with propofol: 2018 update. *Ann Emerg Med*. 2019;73(5):470–80.
169. Mulier J, Dekock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):441–3.
170. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016–27.
171. Morgan B, Aroke EN, Dungan J. The role of pharmacogenomics in anesthesia pharmacology. *Ann Rev Nurs Res*. 2017;35(1):241–56.
172. Morse Z, Kaizu M, Sano K, Kanri T BIS monitoring during midazolam and midazolam-ketamine conscious intravenous sedation for oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(4):420–4.
173. Mohammed AA, Al-Hozab A, Alshaheen T. Effects of diazepam and xylazine on changes of blood oxygen and glucose levels in mice. *Adv Anim Vet Sci*. 2018;6(3):121–7.
174. Movsisyan NK, Vinciguerra M, Medina-Inojosa JR, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular diseases in Central and Eastern Europe: a call for more surveillance and evidence-based health promotion. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):21.

175. Mueller PR, Biswal S, Halpern EF, Kaufman JA, Lee MJ. Interventional radiologic procedures: patient anxiety, perception of pain, understanding of procedure, and satisfaction with medication – a prospective study. *Radiology*. 2000;215(3):684–8.

176. Mueller PR, Wittenberg KH, Kaufman JA, Lee MJ. Patterns of anesthesia and nursing care for interventional radiology procedures: a national survey of physician practices and preferences. *Radiology*. 1997;202(2):339–43.

177. Miller KA, Andolfatto G, Miner JR, Burton JH, Krauss BS. Clinical practice guideline for emergency department procedural sedation with propofol: 2018 update. *Ann Emerg Med*. 2019;73(5):470–80.

178. Minard A, Bauer CC, Wright DJ, Rubaiy HN, Muraki K, Beech DJ, et al. Remarkable progress with small-molecule modulation of TRPC1/4/5 channels: Implications for understanding the channels in health and disease. *Cells*. 2018;7(6):52.

179. Montandon G, Horner RL. Electrocortical changes associating sedation and respiratory depression by the opioid analgesic fentanyl. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11.

180. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87–165.

181. Whitehead NJ, Clark AL, Williams TD, Collins NJ, Boyle AJ. Sedation and analgesia for cardiac catheterisation and coronary intervention. *Heart Lung Circ*. 2020;29(2):169–77.

182. Norman E, Kindblom JM, Rane A, Berg AC, Schubert U, Hallberg B, et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1441–6.

183. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia – a literature review. *Eur J Pharmacol*. 2019;860:172547.

184. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*. 2019;151:219–26.

185. Okada S, Hagan JB, Kato M, et al. Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of human eosinophils. *J Immunol*. 1998;160(8):4010–7.
186. Oladiran O, Oladunjoye OO, Oladunjoye AO, Khan M, Lanham T, Licata A. Spontaneous coronary artery dissection treated with direct coronary stenting. *Am J Case Reports*. 2020;21:e922587.
187. Oosten AW, Matic M, van Schaik RH, et al. Opioid treatment failure in cancer patients: the role of clinical and genetic factors. *Pharmacogenomics*. 2016;17:1391–1403.
188. Otsuguro Ki, Tang J, Tang Y, Xiao R, Freichel M, Tsvilovskyy V, et al. Isoform-specific inhibition of TRPC4 channel by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem*. 2008;283:10026–36.
189. Pallant JF, Tennant A. An introduction to the Rasch measurement model: an example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Br J Clin Psychol*. 2007;46(1):1–18.
190. Pappachan JM, Raj B, Thomas S, Hanna FW. Multiorgan dysfunction related to chronic ketamine abuse. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014;27(3):223–5.
191. Patton JA, Funk M. Survey of use of ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndrome. *Am J Crit Care*. 2001;10(1):23–34.
192. Platt S, Raedle J. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *Lancet*. 2017;390(10107):2016.
193. Pelter MM, Drew BJ. Harm from alarm fatigue. Agency for Healthcare Research and Quality. 2015. Available from: <https://psnet.ahrq.gov/webmm/case/362/harm-from-alarm-fatigue>.
194. Pitcher D, Nolan J. Peri-arrest arrhythmias. Resuscitation Council UK, London. 2015. Available from: <http://tinyurl.com/ogeh2jt>.
195. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Drew BJ. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in Practice study. *J Electrocardiol*. 2010;43(6):572–6.

196. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res*. 2016;119(1):91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.

197. Quintana DS, Guastella AJ, Outhred T, Hickie IB, Kemp AH. Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *Int J Psychophysiol*. 2012;86(2):168–72.

198. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2(5920):656–659.

199. Ratnayake R., Covell D, Ransom TT, Gustafson KR, Beutler JA, Englerin A, a selective inhibitor of renal cancer cell growth, from *Phyllanthus engleri*. *Org Lett*. 2009;11(1):57–60.

200. Rasheed AM, Amirah MF, Abdallah M, Parameaswari PJ, Issa M, Alharthy A. Ramsay sedation scale and richmond agitation sedation scale: a Cross-sectional Study. *Dimens Crit Care Nurs*. 2019;38(2):90–5.

201. Reis FM, Ribeiro-de-oliveira JrA, Machado L, Guerra RM, Reis AM, Coimbra CC. Изменения пролактина и глюкозы в плазме, индуцированные хирургическим стрессом: единая или двойственная реакция? *Медицина неотложных состояний*. 2008;5(18):108–14.

202. Ren Y, Yang H, Browning C, Thomas S, Liu M. Prevalence of depression in coronary heart disease in China: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:2991–8.

203. Ren J, Ding X, Greer JJ. Activating $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors alleviates fentanyl-induced respiratory depression in rats. *Anesthesiology*. 2019;130(6):1017–31.

204. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:49–55.

205. Resuscitation Council. Advanced life support. 7th ed. London: RCUK; 2016.
206. Rimbert S, Schmartz D, Bougrain L, Meistelman C, Baumann C, Guerci P. MOTANA: study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation. *Trials*. 2019;20(1):534.
207. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1343–8.
208. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des*. 2012;18:6034–42.
209. Sanders RD, Grover V, Goulding J. Immune cell expression of GABAA receptors and the effects of diazepam on influenza infection. *J Neuroimmunol*. 2015;282:97–103.
210. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e273–e344.
211. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation*. 1987;75(4):817–29.
212. Schick A, Driver B, Moore JC, Fagerstrom E, Miner JR. Randomized clinical trial comparing procedural amnesia and respiratory depression between moderate and deep sedation with propofol in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2019;26(4):364–74.
213. Sekhri NK, Cooney MF. Opioid metabolism and pharmacogenetics: clinical implications. *J Perianesth Nurs*. 2017;32(5):497–505.
214. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7.

215. Singh H. Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(1):31–6.
216. Sheikh S, Hendry P. The expanding role of ketamine in the emergency department. *Drugs.* 2018;78(7):727–35.
217. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(5):269–74.
218. Spratt G. Three steps to reduce alarm fatigue and improve patient safety. *AARC Times*; 2016; p. 13–6.
219. Sree S, Christopher S, Gopal TV. A clinical study of comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing device closure. *Clin Med.* 2019;7(2):37–42.
220. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain.* 2014;15:1215–26.
221. Stern AF. The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med.* 2014;64(5):393–4.
222. Subramanian S, et al. Analyzing transitions in anesthesia by multimodal characterization of autonomic state. In: 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO). IEEE; 2020; p. 1–2.
223. Tajik AA, Dobre D, Aguilar D, Kjekshus J, Zannad F, Dickstei K., et al. A history of diabetes predicts outcomes following myocardial infarction: an analysis of the 28 771 patients in the High-Risk MI Database. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):635–42.
224. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2014;77:439–48.
225. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart.* 2012;7(4):275–95.

226. Terenda NO. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;3(65):35–40.

227. Tsentr medstatystyky – Statystychni dani [Internet]. Medstat.gov.ua. 2019; [cited 29 July 2019]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

228. Tsvilovsky VV, Zholos AV, Aberle T, Philipp SE, Dietrich A, Zhu MX, et al. Deletion of TRPC4 and TRPC6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility *in vivo*. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1415–24.

229. Sangkachand P, Sarosario B, Funk M. Continuous ST-segment monitoring: nurses' attitudes, practices, and quality of patient care. *Am J Crit Care*. 2011;20(3):226–38.

230. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. *Ann Clin Biochem*. 2002 Jul;39(Pt 4):392–7. DOI: 10.1258/000456302760042155.

231. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, et al. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(19):e273–e344. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527.

232. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;5(4):382–95. DOI: 10.1177/2048872615568965.

233. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7.

234. Sheikh S, Hendry P. The expanding role of ketamine in the Emergency Department. *Drugs*. 2018;78(7):727–35.

235. Schug SA, Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update. *Drugs*. 2017;77(7):747–63.

236. Sekhri NK, Cooney MF. Opioid metabolism and pharmacogenetics: clinical implications. *J Perianesth Nurs*. 2017;32(5):497–505.

237. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Assessing the 2004–2018 fentanyl misusing issues reported to an international range of adverse reporting systems. *Front Pharmacol.* 2019;10:46.
238. Schnoor J, Unger JK, Kochs B, Silny J, Rossaint R. Effects of a single dose of ketamine on duodenal motility activity in pigs. *Can Vet J.* 2005;46:147–52.
239. Sethi SS, Singh A, Farkouh ME. Periprocedural myocardial enzyme elevation: prognostic implications for current practice. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Aug;14(4):424–32. DOI: 10.1007/s11886-012-0288-4. PMID: 22673863.
240. Sheahan CG, Mathews DM. Monitoring and delivery of sedation. *Br J Anaesth.* 2014;113:ii37–47.
241. Smith HS, Laufer A. «pioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:67–78.
242. Smischney NJ, Pollard EM, Nookala AU, Olatoye OO. Serotonin syndrome in the perioperative setting.» *Am J Case Rep.* 2018;19:833–5.
243. Solhaug V, Molden E. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics – importance of drug interactions and pharmacogenetics. *Scand J Pain.* 2017;17(1):193–200.
244. Spinhoven PH, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in different groups of Dutch subjects» *Psychol Med.* 1997;27(2):363–70.
245. Sridhar P, Sistla SC, Ali SM, Karthikeyan VS, Badhe AS, Ananthanarayanan PH. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial. *ANZ J Surg.* 2015;85(6):425–9.
246. Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg.* 1978;57(4):411–6.
247. Stuart SD, De Jesus NM, Lindsey ML, Ripplinger CM. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;91:114–22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.024.

248. Squire Y, Spencer R. Postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med.* 2018;19(9):475–9.
249. Taylor D, Paton C, Kapur S. Depression and anxiety. In: Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.* 12th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015; p. 343–52.
250. Tajik AA, Dobre D, Aguilar D, Kjekshus J, Zannad F, Dickstein K, et al. A history of diabetes predicts outcomes following myocardial infarction: an analysis of the 28 771 patients in the High-Risk MI Database. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):635–42.
251. Thomas SP, Thakkar J, Kovoor P, Thiagalingam A, Ross DL, MacIsaac A, et al. CSANZ position statement on sedation for cardiovascular procedures (2014). *Heart Lung Circ.* 2015;24:1041–8.
252. Thorell A, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr.* 1996;15(2):75–9.
253. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: an observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(1): 35–40.
254. Vargo JJ, DeLegge MH, Feld AD, Gerstenberger PD, Kwo PY, Lightdale JR, et al. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):e1–25.
255. Vari A, Gangi A. Anesthesia practices for interventional radiology in Europe. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(6):803–13.
256. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Crea F, Chiariello L, et al. Chest pain after coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol.* 2002;89(5):500–4.
257. Versteylen MO, Bekkers SC, Smulders MW, Winkens B, Muhl C, Winkens MH, et al. Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction. *Heart.* 2012;98(2):109–15.
258. Vigneault L, Turgeon AF, Côté 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;58(1):22–37.

259. Vozech S. Pharmacokinetic of benzodiazepines in old age. *Schweiz Med Wochenschr*. 1981;111(47):1789–93.

260. Wadhwa V, Issa D, Garg S, Lopez R, Sanaka MR, Vargo JJ. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):194–206.

261. Wagenaar TC, Rohling WJ, Klomp M, Meesterman MG, Henriques JP. Sedative treatment regimes in all Dutch centers carrying out percutaneous coronary interventions, a comprehensive nationwide survey. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2010;9(3):195–6.

262. Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, et al. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes*. 2016;40(2):220–8.

263. Walter J, Tanglay Y, de Lavallaz JD, Strebel I, Boeddinghaus J, Twerenbold R, et al. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019;275:20–5.

264. Warren SG, Wagner GS, Bethea CF, Roe CR, Oldham HN, Kong Y. Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am Heart J*. 1977;93(2):189–96. DOI: 10.1016/s0002-8703(77)80310-4.

265. Wadhwa V, Issa D, Garg S, Lopez R, Sanaka MR, Vargo JJ. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):194–206.

266. Wang TY, Peterson ED, Dai D, Anderson HV, Rao SV, Brindis RG, et al.; National Cardiovascular Data Registry. Patterns of cardiac marker surveillance after elective percutaneous coronary intervention and implications for the use of periprocedural myocardial infarction as a quality metric: a report from the National

Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2068–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.054. PMID: 18498965.

267. Warren SG, Wagner GS, Bethea CF, Roe CR, Oldham HN, Kong Y. Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am Heart J*. 1977;93(2):189–96. DOI: 10.1016/s0002-8703(77)80310-4.

268. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):770–83.

269. Yan W, Yang S, Chen L, Yang J. Analgesia in acute ischemic chest pain. *Coron Artery Dis*. 2020;31(6):556–64.

270. Weissheimert T, da Silveira Gerzson A, Schwengber HE, Neto AM. Benzodiazepines for conscious sedation in the dental office. *Stomatos*. 2016;22(42):42–53.

271. Westhoff-Bleck M, Winter L, Davila LA, Herrmann-Lingen C, Treptau J, Bauersachs J, et al. Diagnostic evaluation of the hospital depression scale (HADS) and the Beck depression inventory II (BDI-II) in adults with congenital heart disease using a structured clinical interview: Impact of depression severity. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(4):381–90.

272. Neumann, F. J., Ott, I., Gawaz, M., Richardt, G., Holzapfel, H., Jochum, M., & Schömig, A. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92(4): 748-755.

273. Wheeler DW, Thompson AJ, Corletto F, Reckless J, Loke JC, Lapaque N, et al. Anaesthetic impairment of immune function is mediated via GABAA receptors. *PLoS One*. 2011;6(2):e17152.

274. Wiryana M, Sinardja IK, Budiarta IG, Senapathi TG, Widnyana M, Aryabiantara IW, et al. Low dose ketamin. *Bali J Anesthesiol*. 2017;1(1):13–9.

275. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77(2):362–79.

276. Wu ZF, Lee MS, Wong CS, Lu CH, Huang YS, Lin KT, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(5):932–41.
277. Xu Q, Li QG, Fan GR, Liu QH, Mi FL, Liu B. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(2):e5286.
278. Yan HD, Okamoto H, Unno T, Tsytsyura YD, Prestwich SA, Komori S, et al. Effects of G-protein-specific antibodies and G $\beta\gamma$ subunits on the muscarinic receptor-operated cation current in guinea-pig ileal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2003;139:605–15.
279. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1464–9.
280. Yaster M, Benzon HT, Anderson TA. «Houston, we have a problem!»: The role of the anesthesiologist in the current opioid epidemic. *Anesth Analg*. 2017;125:1429–31.
281. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications. *Int J Genomics*. 2015;2015:368979.
282. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e9147.
283. Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Korjian S, Aouad MT. Haloperidol versus ondansetron for treatment of established nausea and vomiting following general anesthesia: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2017;124(2):438–44.
284. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
285. Zhang P. Study of anxiety/depression in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72:503–7.

286. Zhang H, Tu XK, Chen Q, Shi SS. Propofol reduces inflammatory brain injury after subarachnoid hemorrhage: involvement of PI3K/akt pathway. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104375.

287. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(8):e026445.

288. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70:621–60.

289. Zholos AV, Bolton TB. Muscarinic receptor subtypes controlling the cationic current in guinea-pig ileal smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1997;122:885–93.

290. Zholos AV, Tsytsyura YD, Gordienko DV, Tsvilovsky VV, Bolton TB. Phospholipase C, but not InsP3 or DAG, -dependent activation of the muscarinic receptor-operated cation current in guinea-pig ileal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2004;141:23–36.

291. Zminy, shcho riatiut zhyttia: novi kroky u borotbi z infarktamy v Ukraini [Internet]. *Moz.gov.ua.* 2017; [cited 29 July 2019]. Available from: <http://moz.gov.ua/article/announcements/zmini-scho-rjatujut-zhittja-novi-kroki-u-borotbi-z-infarktami-v-ukraini>

Список робіт здобувача, опублікованих за темою дисертації

292. Дзюба ДО. Лідокаїн як компонент анальгоседації під час стентування коронарних артерій. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020;20(4):25–9.

293. Дзюба ДО. Тривалий електрокардіографічний моніторинг у кардіохірургічному стаціонарі: сучасні погляди та досвід застосування телемоніторингової системи після стентування коронарних артерій. *Медицина неотложных состояний.* 2021;1:69–77.

294. Дзюба ДО. Інтраопераційна динаміка рівня інтерлейкіну-6 під час планового коронарного стентування за різних підходів до анальгоседації. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* 2020;2:15–20.

295. Дзюба ДО. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:11–9.

296. Дзюба ДО. Оптимізована схема застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;4(93):46–52.

297. Дзюба ДО, Болюк МВ, Сиворакша ОО, Лоскутов ОА. Клінічні характеристики пацієнтів в умовах рутинної седації при ендоваскулярному лікуванні ІХС. Art of Medicine. 2020;3(15):66–73.

298. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Лоскутов ОА. Встановлення оптимальної глибини аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;3(92):17–24.

299. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2020;17(3):111–6. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

300. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):125–8.

301. Дзюба ДО, Мельник МІ, Дринь ДО, Лоскутов ОА, Жолос ОВ. Пригнічення скоротливої активності тонкого кишківника після застосування анестетика кетаміну. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;2(91):39–50.

302. Дзюба ДО, Дзюба ГА, Чир'єва ОМ. Вплив епідуральної анестезії при ендоваскулярній емболізації маткових артерій на перебіг післяопераційного періоду. Україна. Здоров'я нації. 2015;3(35):121–3.

303. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендоваскулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4.

304. Дзюба ДО, Верещагін СВ. Новітні підходи до корекції больового синдрому у хворих з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, що проперовані методом ендоваскулярної балонопластики. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;2(64):20–3.

305. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Галушко ОА, Верещагін СВ, Донець ВВ, Богдан АМ. Особливості застосування каудальної анестезії розчином бупівакаїну у поєднанні з бупренорфіном при ендоваскулярних оперативних втручаннях на периферичних артеріях. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):99–102.

306. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендоваскулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4.

307. Dziuba D, Veremchuk S, Loskutov O. Influence of acute coronary syndrome on intraoperative dynamics of il-6 during coronary revascularization. Eureka: Health Sciences. 2020;5:16–21.

308. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Чубко ВІ, Лоскутов ОА. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(27):133–41.

309. Loskutov OA, Druzhyna OM, Dziuba DO, Maruniak SR, Loskutov DO, Veremchuk SF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during percutaneous coronary intervention in patients with Coronary Heart Disease. J Extra Corpor Technol. 2020;52(3):196–202.

310. Веремчук СФ, Фуркало АС, Дзюба ДО, Хохлов АВ, Лоскутов ОА. Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(6):88–94.

311. Савчак ЯО, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. ЕКГ-діагностика: від Ейнтховена до сучасного серцевого моніторингу. Медицина неотложных состояний. 2018;2:121–4.

312. Веремчук СФ, Маруняк СР, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Рівні сироваткового с-реактивного білка та інтерлейкіну-6 як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(3):39–43.

313. Веремчук СФ, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на динаміку Тропонину І у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому під час стентування вінцевих артерій. Серце і судини. 2018;4:68–73.

314. Фуркало ОС, Дзюба ДО, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Прогностичні фактори тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів із гострим коронарним синдромом після екстреної ендоваскулярної ревазуляризації міокарда. Клінічна хірургія. 2019;86(1):30–4.

315. Фуркало ОС, Лоскутов ОА, Дзюба ДО, Максаков АО, Хохлов АВ, Тодуров БМ. Кардіопротективний ефект нітрогліцерину при невідкладній черезшкірній ендоваскулярній ревазуляризації міокарда в пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом. Медицина неотложных состояний. 2020;16(2):69–77.

316. Верещагин В, Ахмад ММ, Кучер ВН, Чубко ВИ, Дзюба ДА. Первый опыт эндоваскулярного лечения посттравматических ложных аневризм вервей дуги аорты. Эндоваскулярна нейро рентгенхірургія. 2014;2(8):64–70.

317. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos AV. Suppression of mICAT in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. Front Pharmacol. 2020;11:594882.

318. Лоскутов ОА, Веремчук СФ, Дзюба ДО, Дружина ОМ, Хохлов АВ, Маруняк СР. Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому. Патент України №135208U. 2019 червень 25; бюл. №12

319. Dziuba D, Melnyk M, Dryn D, Loskutov O, Zholos A. The alteration of mICAT in small intestinal myocytes by ketamine after X-ray coronary artery stenting surgery. Eur J Anaesthesiol. 2020;37:66.

320. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. ЕКГ зміни у періопераційному періоді стентування коронарних артерій в залежності від маси тіла. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2017;3:85.

321. Дзюба ДО, Болюк МВ, Єфименко РА, Антонюк ЯА, Лоскутов ОА. Показники активації запальної відповіді під час стентування коронарних артерій в умовах рутинної седатії. Медицина неотложных состояний. 2019;2(97):200.

322. Bishovets S, Bogdan A, Dziuba D, Maruniak S Application of caudal anesthesia in X-ray endovascular surgery. Eur J Anaesthesiol. 2019;36:86.

323. Мамчич ВИ, Верещагин СВ, Мыценко ИН, Дзюба ДА. Применение эндоваскулярных методов диагностики и лечения острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области. В: Матеріали конференції «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»; Санкт-Петербург 19-22 сентября 2017; с. 178–9.

324. Дзюба ДО. Особливості застосування субнаркоотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках»; 4–5 грудня 2020 р.; с. 38–41.

325. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Дзюба ГА. Роль сакральної анестезії у перебігу післяопераційного періоду при ендоваскулярній емболізації маткових артерій. В: Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. Матеріали 10-го БУС, присвяченого 100-річчю НУОЗУ імені П.Л. Шупика. 2018; с. 37–8.

ДОДАТКИ**Додаток А****СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дзюба ДО. Лідокаїн як компонент аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(4):25–9.
2. Дзюба ДО. Інтраопераційна динаміка рівня інтерлейкіну-6 під час планового коронарного стентування за різних підходів до анальгоседації Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;2:15–20.
3. Дзюба ДО. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:11–9.
4. Дзюба ДО. Оптимізована схема застосування діазепаму під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;4(93): 46–52.
5. Дзюба ДО, Болюк МВ, Сиворакша ОО, Лоскутов ОА. Клінічні характеристики пацієнтів в умовах рутинної седації при ендоваскулярному лікуванні ІХС. Art of Medicine. 2020;3(15):66–73 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).
6. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Лоскутов ОА. Встановлення оптимальної глибини аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;3(92):17–24 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).
7. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2020;17(3):111–6 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

8. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):125–8 (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

9. Дзюба ДО, Мельник МІ, Дринь ДО, Лоскутов ОА, Жолос ОВ. Пригнічення скоротливої активності тонкого кишківника після застосування анестетика кетаміну. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;2(91):39–50 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

10. Дзюба ДО, Дзюба ГА, Чир'єва ОМ. Вплив епідуральної анестезії при ендovasкулярній емболізації маткових артерій на перебіг післяопераційного періоду. Україна. Здоров'я нації. 2015;3(35):121–123 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

11. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що прооперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

12. Дзюба ДО, Верещагін СВ. Новітні підходи до корекції больового синдрому у хворих з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, що проперовані методом ендovasкулярної балонопластики. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;2(64):20–3 (Дисертантом особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).

13. Дзюба ДО, Бишовець СМ, Галушко ОА, Верещагін СВ, Донець ВВ, Богдан АМ. Особливості застосування каудальної анестезії розчином бупівакаїну у поєднанні з бупренорфіном при ендovasкулярних оперативних втручаннях на периферичних артеріях. Медицина неотложных состояний. 2017;1(80):99–102 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

14. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Злочевський ОМ. Варіанти періопераційного знеболювання хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок, що

прооперовані методом ендоваскулярної балонопластики. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):72–4 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

15. Dziuba D, Veremchuk S, Loskutov O. Influence of acute coronary syndrome on intraoperative dynamics of IL-6 during coronary revascularization. Eureka: Health Sciences. 2020;5:16–21 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

16. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Чубко ВІ, Лоскутов ОА. Безопіатна аналгоседація під час стентування коронарних артерій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(27):133–41 (Дисертант проводив лікування хворих і підготував статтю до друку).

17. Loskutov OA, Druzhyna OM, Dziuba DO, Maruniak SR, Loskutov DO, Veremchuk SF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during percutaneous coronary intervention in patients with Coronary Heart Disease. J Extra Corpor Technol. 2020;52(3):196–202 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

18. Веремчук СФ, Фуркало АС, Дзюба ДО, Хохлов АВ, Лоскутов ОА. Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(6):88–94 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

19. Савчак ЯО, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. ЕКГ-діагностика: від Ейнтховена до сучасного серцевого моніторингу. Медицина неотложных состояний. 2018;2:121–4 (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

20. Веремчук СФ, Маруняк СР, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Рівні сироваткового с-реактивного білка та інтерлейкіну-6 як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(3):39–43 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

21. Веремчук СФ, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на динаміку Тропонину І у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому під час стентування вінцевих артерій. *Серце і судини*. 2018;4:68–73 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

22. Фуркало ОС, Дзюба ДО, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Прогностичні фактори тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів із гострим коронарним синдромом після екстреної ендоваскулярної реваскуляризації міокарда. *Клінічна хірургія*. 2019;86(1):30–4 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

23. Фуркало ОС, Лоскутов ОА, Дзюба ДО, Максаков АО, Хохлов АВ, Тодуров БМ. Кардіопротективний ефект нітрогліцерину при невідкладній черезшкірній ендоваскулярній реваскуляризації міокарда в пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом. *Медицина неотложных состояний*. 2020;16(2):69–77 (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті).

24. Верещагин В, Ахмад ММ, Кучер ВН, Чубко ВИ, Дзюба ДА. Первый опыт эндоваскулярного лечения посттравматических ложных аневризм вервей дуги аорты. *Эндоваскулярна нейро рентгенхірургія*. 2014;2(8):64–70 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

25. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos AV. Suppression of mICAT in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. *Front Pharmacol*. 2020;11:594882 (Дисертант провів аналіз матеріалу і провів статистичний аналіз).

26. Dziuba D, Melnyk M, Dryn D, Loskutov O, Zholos A. The alteration of mICAT in small intestinal myocytes by ketamine after X-ray coronary artery stenting surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37:66.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

27. Дзюба ДО, Журовська ЮМ, Лоскутов ОА. ЕКГ зміни у періопераційному періоді стентування коронарних артерій в залежності від маси тіла. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2017;3:85.

28. Дзюба ДО, Болюк МВ, Єфименко РА, Антонюк ЯА, Лоскутов ОА. Показники активації запальної відповіді під час стентування коронарних артерій в умовах рутинної седації. Медицина неотложных состояний. 2019;2(97):200.

29. Bishovets S, Bogdan A, Dziuba D, Maruniak S Application of caudal anesthesia in X-ray endovascular surgery. Eur J Anaesthesiol. 2019;36:86.

30. Мамчич ВИ, Верещагин СВ, Мыценко ИН, Дзюба ДА. Применение эндоваскулярных методов диагностики и лечения острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области. В: Матеріали конференції «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»; Санкт-Петербург 19-22 сентября 2017; с. 178–9.

31. Дзюба ДО. Особливості застосування субнаркотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках»; 4–5 грудня 2020 р.; с. 38–41.

32. Дзюба ДО, Недашківський СМ, Дзюба ГА. Роль сакральної анестезії у перебігу післяопераційного періоду при ендоваскулярній емболізації маткових артерій. В: Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. Матеріали 10-го БУС, присвяченого 100-річчю НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018; с. 37–8.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

33. Лоскутов ОА, Веремчук СФ, Дзюба ДО, Дружина ОМ, Хохлов АВ, Маруняк СР. Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому. Патент України №135208U. 2019 червень 25; бюл. №12.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Дев'ятому Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 19-22 квітня 2017 року), тема «ЕКГ зміни у періопераційному періоді стентування коронарних артерій в залежності від маси тіла» (доповідь, тези);
- Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК III (м. Київ, 24-25 травня 2018 року), тема «Гострий коронарний синдром. Акцент на знеболюванні. Оновлення гайдлайнів та сучасні тенденції» (доповідь);
- Десятому Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 18-21 квітня 2018 року), тема «Роль сакральної анестезії у перебігу післяопераційного періоду при ендоваскулярній емболізації маткових артерій» (доповідь, тези);
- Конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Київ, 20-21 вересня 2018 року), тема «Можливості застосування каудальної анестезії у рентгеноендоваскулярній хірургії» (доповідь);
- Одинадцятому Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю (м. Київ, 17-20 квітня 2019 року.), тема «Показники активації запальної відповіді під час стентування коронарних артерій в умовах рутинної седації» (доповідь, тези);
- Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК IV (м. Київ, 16-19 жовтня 2019 року), тема «Досвід застосування малоопіатної анестезії» (доповідь);
- Конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Київ, 19-20 вересня 2019 року), тема «Застосування мало- та безопіатної анестезії в інтервенційній радіології» (доповідь);
- Загальноєвропейському конгресі анестезіологів «Euroanaesthesia 2019» (м. Відень, 1-3 червня 2019 року), тема «Application of caudal anesthesia in X-ray endovascular surgery» (доповідь, тези);

- Дванадцятому Британо-Українському симпозиумі з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю» (м. Київ, 15-17 жовтня 2020 року), тема «Особливості анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій» (доповідь);
- Молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» МАК V (м. Київ, 14-16 жовтня 2020 року), тема «Застосування субнаркоотичних доз кетаміну під час стентування коронарних артерій» (доповідь);
- Загальноєвропейському конгресі анестезіологів «Euroanaesthesia 2020» (м. Барселона (онлайн), 28-30 листопада 2020 р.), тема «The alteration of mICAT in small intestinal myocytes by ketamine after X-ray coronary artery stenting surgery» (доповідь, тези).