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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРЦІНІВ ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616-089.5-003.83:618.19-089

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ПЕКТОРАЛЬНОЇ БЛОКАДИ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХІРУРГІЇ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Спеціальність: 222 Медицина
(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)
Галузь знань: 22 Охорона здоров'я
Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник:
Лоскутов Олег Анатолійович,
Доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Марцінів В.В. Застосування пекторальної блокади для оптимізації анестезіологічного забезпечення хірургії новоутворень молочної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Метою даного дослідження було підвищити ефективність інтра- та післяопераційного знеболення та знизити частоту розвитку післяопераційних ускладнень хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози, шляхом оптимізації анестезіологічного забезпечення за рахунок застосування пекторальної блокади.

Дослідження було побудовано на аналізі трьох методів знеболення (системної аналгезії, пекторальної та паравертебральної блокад) у пацієнтів, яким проводилась модифікована мастектомія за Маденом або квадрантектомія з аксилярною лімфодисекцією з наступним порівняльним аналізом отриманих результатів. В першій – «групі системної аналгезії», для анестезіологічного забезпечення операції використовували виключно загальну анестезію – тотальну внутрішньовенну анестезію розчином пропофолу та фентанілу, з подальшим системним знеболенням. В другій – «групі пекторальної блокади» перед операцією виконували пекторальну блокаду розчином ропівакаїну 0,375% 30 мл за методикою, описаною R. Blanco [1], після чого операція тривала в умовах загальної анестезії. В третій «групі паравертебральної блокади» перед операцією виконували паравертебральну блокаду на рівні Th4 розчином ропівакаїну 0,5% – 20 мл за методикою O Riain [2], а далі проводили загальну анестезію.

У дослідження було включено 91 пацієнтка (середній вік 61,8±10,4 років), що знаходились на лікуванні в Клінічній лікарні «Феофанія» з приводу злоякісних новоутворень молочної залози, яким проводилось планове хірургічне лікування. Статистично достовірної різниці між групами за віком, вагою, тривалістю

операції, ступенем анестезіологічного ризику та співвідношенням видів операцій не було.

У дослідженні використовувались комплексні загальноприйняті та стандартизовані для даної категорії хворих методи обстеження та статистичного аналізу. Проводилось вивчення больового синдрому в періопераційному періоді, шляхом вивчення інтраопераційної потреби в наркотичних анальгетиках та пропофолі та післяопераційної аналгезії, яку оцінювали за ступенем болю за цифровою рейтинговою шкалою (NRS) кожну 0, 1, 2, 6, 12, 18, 24, 48 годину після операції, за потребою в наркотичних анальгетиках перші 48 годин та часом до першого введення анальгетиків. Якість відновлення оцінювали за визначенням часу першої активізації та першого прийому їжі. Частоту та силу хронічного болю в віддаленому післяопераційному періоді оцінювали через 3 і 6 місяців шляхом опитування по телефону, за спеціально розробленою анкетою. Фіксували всі можливі ускладнення різних технік анестезії. Для оцінки системної запальної відповіді організму на операційну травму визначали в крові рівень кортизолу, С-реактивного білку, інтерлейкіну-6 до операції та через 24 год.

Третій розділ дисертації присвячений вивченню поширення дії блокад, впливу на гемодинаміку та виникнення ускладнень. При вивченні поширення аналгетичної дії ПБ та ПВБ, були виявлені відмінності в зонах аналгезії. Пекторальна блокада розповсюджувалась на 4 (4-5,3) дерматоми, що було статистично достовірно більше ніж поширення ПВБ – 3 (2-4) (p=0,007). Крім того аналгезія після пекторальної блокади краніально поширювалась до аксилярної ямки та не поширювалась медіально до парастернальної ділянки. Що з врахуванням виду операцій дозволяло перекрити більшу площу хірургічної рани.

Гемодинамічний профіль під час та відразу після операції відрізнявся у пацієнтів, яким застосовували реґіонарну анестезію і в групі системної аналгезії. Так після початку операції спостерігалось зниження сАТ в групі пекторальної та паравертебральної блокади та деяке підвищення в групі системної аналгезії. Зниження сАТ більше ніж на 20% від доопераційного спостерігалось під час

операції в групі СА 0, в групі ПБ – 9% та в групі ПВБ – 7% (p=0,365), а після операції – 0, 19%, 3% відповідно (p=0,016).

Після виконання пекторальної та паравертебральної блокади спостерігався статистично значиме зниження ЧСС порівняно з загальною аналгезією під час і після операції. В групі паравертебральної блокади порівняно з пекторальною в післяопераційному періоді це явище було суттєво більш виражене – 43% проти 17% (p=0,054), тобто майже кожна друга пацієнтка мала зниження ЧСС більше 20% від вихідного рівня.

Також виконання пекторальної блокади було безпечніше ніж ПВБ. В періорераційному періоді у пацієнтів спостерігались наступні ускладнення, що потребували медикаментозної корекції: брадикардія, гіпотензія, системна токсична дія МА. Згідно отриманих даних, ПБ має кращий профіль безпеки порівняно з ПВБ, так як після неї ускладнення спостерігались у 6% пацієнток а в після ПВБ у 17% (p=0,0451), а в групі СА ускладнень не було.

В періопераційному періоді краще інтра- та післяопераційне знеболення було у пацієнтів після виконання однієї із блокад порівняно з системною аналгезією, що відображено в четвертому розділі дисертаційної роботи. Переконливих доказів про перевагу в знеболені ПБ чи ПВБ не було виявлено. Використання ПБ та ПВБ порівняно із виключно системною аналгезією призводило до зниження потреби в пропофолі та фентанілі під час операції. Доза пропофолу в групі ПБ склала 5,9 (4,80- 7,53) мкг/кг/год, в групі ПВБ 5,9 (4,82-7,78) мкг/кг/год, що було достовірно менше ніж в групі системної аналгезії 8,8 (6,30-24,66) мкг/кг/год (p<0,001). А доза фентанілу в групі ПБ склала 2,3 (1,86-2,94) мкг/кг/год, в групі ПВБ 1,9 (1,62-2,24) мкг/кг/год, що було менше ніж в групі системної аналгезії 2,6 (2,07-3,62) мкг/кг/год (p=0,003).

Післяопераційний біль був слабший через 1, 2, 6 та 24 години після операції у пацієнтів яким застосовувалась одна із блокад (p<0,05), в інші періоди вимірювання (через 12, 18 та 48 годин) не відрізнявся в трьох групах. Сила болю не відрізнялась у пацієнтів після пекторальної та паравертебральної блокад.

Післяопераційне знеболення здійснювалось кетопрофеном та тримепередином. Найменша потреба в кетопрофені була в групі пекторальної блокади – 68,8 (±47,09) мг проти 120,7 (±55,92) мг в групі системної аналгезії та 86,6 (±68,14) мг в групі ПВБ (p=0,017). Також, в групі ПБ спостерігалась найменша потреба в наркотичних анальгетиках 19% проти 27% та 31% в групі ПВБ та СА. Звертає увагу на себе той факт, що 10 (31%) після пекторальної та 9 (30%) пацієнток після паравертебральної блокади не потребували зовсім знеболення. На противагу в групі системної аналгезії була лише одна така пацієнтка (3%) (p=0,017). Крім того, аналгезія в групі ПБ була тривалішою 550 (450-600) хв ніж в групі ПВБ 510 (360-600) хв та групі системної аналгезії – 420 (270-540) хв (p=0,058).

Відновлення в післяопераційному періоді відбувається швидше при виконанні ПВБ та ПБ. Виконання ПБ призводило до зменшення частоти ПОНБ, що позначається на комфорті пацієнта після операції.

Вид знеболення суттєво впливає на відновлення пацієнтів в післяопераційному періоді. Активізація та початок ентерального харчування починались скоріше в групах блокад. Так перший раз після операції пацієнти вставали з ліжка після ПБ через 170,0 (120-240) хв, після ПВБ через 162,5 (120-240) хв та за системної аналгезії 360,0 (150-360) хв (p=0,003). Час до першого прийому рідини або їжі в групах ПБ і ПВБ блокад суттєво не відрізнявся між собою і становив 165 (120-240) хв та 180 (120-220) хв, але був статистично значимо коротший порівняно із групою СА 360 (240-360) хв (p<0,001).

Згідно отриманих результатів було встановлено, що використання пекторальної блокади зменшує ризик виникнення ПОНБ. Шанси виникнення ПОНБ в групі ПБ порівняно з групою СА в шість разів менше (ВШ 0,15, 95% довірчий інтервал 0,02-0,85, p=0,018), а порівняно з групою ПВБ в п’ять разів менше (ВШ 0,19, 95% ДІ 0,02-1,07, p=0,04).

Виконання як ПБ так і ПВБ також призводило до зменшення сили системної запальної відповіді організму на хірургічну травму. Так рівень кортизолу в плазмі крові під час операції дещо наростав в групі СА на 10,6%, та суттєво знижувався в

групі ПБ на 34,4% та в групі ПВБ на 23,1% (p=0,049). Рівень с-реактивного білку після операції був найнижчий в групі пекторальної блокади – 51,9 (36,1-79,5) мг/л, порівняно з 61,7 (25,6-73,9) мг/л в групі паравертебральної блокади та 83,0 (51,3-94,0) мг/л в групі системної аналгезії (p=0,062). А плазмовий рівень інтерлейкіну-6 після операції був найнижчим в групі ПВБ 16,8 (14,0-19,5) пг/мл, вище в групі ПБ – 22,2 (11,5-31,6) пг/мл і найвищий в групі виключно загальної анестезії 29,5 (16,9-33,1) пг/мл, (p=0,002).

Таким чином застосування ПБ та ПВБ, як компонента знеболення онкохірургічних втручань на молочній залозі, супроводжується зниженням системної запальної реакції організму в порівнянні з лише системною аналгезією.

При оцінці частоти виникнення, сили, локалізації хронічного болю через 3 та 6 місяців у пацієнтів досліджуваних груп нами було виявлено значиме зменшення частоти та сили ПМБС через три місяці в групі пекторальної блокади. Так найбільше пацієнток страждали від ПМБС в групі виключно загальної аналгезії – 93 %, менше в групі ПВБ – 67 % та найменше в групі ПБ – 59 % (p=0,006). А медіана сили болю за ЦРШ була найвищою в групі СА – 2 (1-4), найменшою в групі ПБ – 1,5 (0-2), а в групі ПВБ – 2 (0-3) бали (p=0,057). Хоча через шість місяців різниці між групами в частоті та силі болю не спостерігалось, і становило в групі СА 72%, ПБ – 62%, ПВБ – 57% (p=0,409) та 2 (0-3) бали в групі СА, 1,5 (0-3) в групі ПБ та 1 (0-2) в групі ПВБ відповідно (p=0,209). Загальна кількість пацієнтів з хронічним болем зменшувалась із часом, із 72% через три до 64% через шість місяців. Протягом досліджуваного періоду більшість пацієнток мала біль легкого ступеню та жодна з пацієнток не відчувала сильного хронічного болю (8-10 балів за ЦРШ). Локалізація болю була однакова за даними обох опитувань: найчастіше це післяопераційний рубець, ділянка аксили, рука з оперованого боку, бік грудної клітки.

В даному досліджуванні в післяопераційному періоді відсоток пацієнток, які відмічали негативний вплив болю на якість життя, був вище в групі СА, ніж в групах, де виконувались блокади, хоча жодного разу це не мало статистичної достовірності.

Використання пекторальної блокади призводило до зменшення частоти виникнення парестезій через три та шість місяців. Загальна частота парестезій через три місяці в групі ПБ склала 28 %,. в групі ПВБ – 57% і групі системної аналгезії – 59% (p=0,026). А через 6 місяців – 16%, 38% та 53% відповідно (p=0,006).

Таким чином, використання як пекторальної блокади, так і грудної паравертебральної блокади для знеболення операцій з приводу злоякісних новоутворень молочної залози призводило до зниження частоти виникнення та сили хронічного болю лише на декілька післяопераційних місяців. В подальшому жодний з видів аналгезії повністю не попереджував виникнення ПМБС. Використання ПБ призводить до зменшення виникнення парестезій, що може мати позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

Враховуючи вище викладене, виконання пекторальної блокади перед хірургічними втручаннями з приводу злоякісних новоутворень молочної залози є безпечним та дозволяє знизити біль та необхідність в знеболені в періопераційному періоді, пришвидшити відновлення, зменшити частоту ПОНБ, зменшити силу системної запальної відповіді та частоту виникнення парестезій в віддаленому післяопераційному періоді. Ці знахідки дозволяють рекомендувати рутинне застосування пекторальної блокади для анестезіологічного забезпечення операцій мастектомії та квадрантектомії.

Ключові слова: Грудна паравертебральна блокада; пекторальна блокада; мастектомія, стрес-відповідь, хірургія молочної залози, хронічний біль.

ANNOTATION

Martsiniv V.V. Use of the pectoral nerve block for optimization of anesthesia in breast cancer surgery. – Manuscript.

Thesis for the degree of doctor of philosophy, Specialty 14.01.30 – Anesthesiology and Intensive Care. – Shupyk National University of Health of Ukraine; Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of this study was to improve the quality of intra- and postoperative analgesia and reduce the incidence of postoperative complications of breast cancer surgery, by optimizing anesthesia through use of Pectoral nerve block.

The study was based on the evaluation of three methods of analgesia (systemic analgesia, Pectoral nerve block and Paravertebral block) with a comparative analysis of the obtained results in patients who underwent Madden modified radical mastectomy or quadrantectomy with axillary lymph node dissection. Patients from the first " systemic analgesia group" received only general anesthesia, total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl, followed by systemic analgesia. In the second "Pectoral block group" Pectoral nerve block with ropivacaine 0,375% 30 ml was performed before surgery according to the method described by R. Blanco [1], and then an operation started under general anesthesia. In the third "Paravertebral block group" Paravertebral block at the level of Th4 with ropivacaine 0,5% 20 ml was performed before the operation according to the method described by O. Riain [2], and then general anesthesia was started.

Ninety one patients (mean age 61.8 ± 10,4 years), who undergoing elective surgery due to breast cancer at the Feofaniya Clinical Hospital, were included in the study. There were no statistically significant differences between groups by age, weight, duration of surgery, anaesthesia risk score and surgery types.

Generally accepted and standardized for this category of patients methods of examination and statistical analysis were used in the study. In the perioperative period, we assessed an intraoperative opioid and propofol consumption and postoperative analgesia. In terms of postoperative analgesia we assessed the pain score by Numerical Rating Scale at 0, 1, 2, 6, 12, 18, 24, 48 hours after surgery, the need for narcotic analgetics during the first 48 hours and the time to the first administration of analgetics. The quality of recovery was assessed by determining the time to the first mobilization and the first meal. The incidence and severity of chronic pain were assessed after 3 and 6 months by phone survey, according to a specially designed questionnaire. All possible complications of various anesthesia techniques were recorded. Blood levels of cortisol,

C-reactive protein and Interleukin-6 were measured before and through 24 hours after surgery for evaluation of the systemic inflammatory response to surgical trauma.

The third section of the dissertation is devoted to research the spread of blockades, the impact on hemodynamics and the incidence of complications. Differences were found in the areas of analgesia using PB and PVB. Pectoral block spreads to 4 (4-5,3) dermatomes, which was statistically significantly greater than the PVB – 3 (2-4) (p = 0,007). In addition, analgesia after Pectoral block spread cranial to the axillary fossa and did not spread medially to the parasternal area. It allowed covering a larger area of the surgical wound for special type of operation.

The hemodynamic profile during and after surgery differed in patients, who have received regional anesthesia + GA or general anesthesia only. After the start of the operation, mAP decreased in the groups of Pectoral and Paravertebral block and slightly increased in the group of systemic analgesia. The incidence of mAP decreasing during the operation for more than 20% from the preoperative level was 0 in the systemic analgesia group, 9% in the PB group and 7% in the PVB group (p = 0,365), and after the operation — 0, 19% and 3% respectively (p = 0,016).

After performing Pectoral and Paravertebral block, there was a statistically significant decrease in heart rate during and after surgery compared with general analgesia. This phenomenon was significantly more pronounced postoperatively in the PVB group compared with PB group – 43% vs. 17% (p = 0,054). In PVB group almost every second patient had a decrease in heart rate of more than 20% from baseline.

Pectoral nerve block was also safer than PVB. In the perioperative period patients had the following complications, that required medical correction: bradycardia, hypotension, convulsions. According to the obtained data, complications were observed in 6% of patients after PB vs 17% after PVB (p = 0,0451). There were no complications in the systemic analgesia group.

In the perioperative period, patients after one of the blockades had better intra- and postoperative analgesia compared with systemic analgesia only. These results are reflected in the fourth section of the dissertation. Strong evidence of superiority in analgesic power of PB or PVB was not detected. The use of PB and PVB compared to

systemic analgesia only reduced propofol and fentanyl consumption during surgery. The doses of propofol were 5,9 (4,80-7,53) mg/kg/h in the PB group and 5,9 (4,82- 7,78) mg/kg/h in the PVB group. These doses were significantly lower than in the systemic analgesia group — 8,8 (6,30-24,66) mg/kg/h (p <0,001). Also, fentanyl doses were 2,3 (1,86-2,94) μg/kg/h in the PB group, 1,9 (1,62-2,24) μg/kg/h in the PVB group and 2,6 (2,07-3,62) μg/kg/h in systemic analgesia group (p = 0,003).

Postoperative pain was lower through 1, 2, 6 and 24 hours after surgery in patients who received one of the blockades (p <0,05). But in other periods of assessment (12, 18 and 48 hours) postoperative pain did not differ in the three groups. The severity of pain did not differ in patients after Pectoral and Paravertebral block.

Ketoprofen and trimeperedine were used for postoperative analgesia. The lowest ketoprofen consumption was in the Pectoral blockade group— 68,8 (± 47,09) mg vs 120,7 (± 55,92) mg in the systemic analgesia group and 86,6 (± 68,14) mg in the PVB group (p = 0,017). Also in the PB group there was the lowest opioids' consumption – 19% versus 27% in the PVB group and versus 31% in the systemic analgesia group. It is noteworthy, that 10 (31%) patients after Pectoral block and 9 (30%) patients after Paravertebral block did not need painkillers at all. In contrast, there was only one such patient in the systemic analgesia group (3%) (p = 0,007). In addition, analgesia in the PB group was longer than in the PVB group and in the systemic analgesia group: 550 (450-600) min, 510 (360-600) min and 420 (270-540) min respectively (p=0,058).

Recovery in the postoperative period was faster after PVB and PB. PB using led to lower PONV incidence, and we know that PONV affects the comfort of patients after surgery.

The type of anesthesia significantly affects the recovery in the postoperative period. Verticalization and start of enteral nutrition began earlier in the blockade groups. Patients got out of bed for the first time after surgery in PB group through 170,0 (120-240) min, in PVB group through 162,5 (120-240) min and in GA group through 360,0 (150-360) min (p = 0,003). The periods to first fluid or food intake did not differ significantly in the PB and PVB blockade groups and were 165 (120-240) min and 180

(120-220) min, but were statistically significantly shorter compared to the systemic analgesia group 360 (240-360) min (p <0,001).

According to the results, it was found that pectoral nerve block reduces the risk of PONV. The PONV incidence in PB group was six times lower compared to the systemic analgesia group (OR 0,15, 95% CI 0,02-0,85, p =0,018), and five times lower compared to the PVB group (OR 0,19, 95% CI 0,02-1,07, p=0,04).

PB and PVB both decreased systemic inflammatory response to the surgical trauma. The serum level of cortisol after operation slightly increased in the systemic analgesia group by 10,6%, and significantly decreased in the PB group by 34,4% and in the PVB group by 23,1% (p=0,049). The level of C-reactive protein after surgery was the lowest in the Pectoral nerve block group – 51,9 (36.1-79,5) mg/l, compared with 61,7 (25,6-73,9) mg/l in the PVB group and 83,0 (51,3-94.0) mg/l in systemic analgesia group (p=0,062). The serum level of Interleukin-6 after surgery was the lowest in the PVB group – 16,8 (14,0-19,5) pg/ml, higher in the PB group – 22,2 (11,5-31,6) pg/ml and the highest in the general anesthesia group – 29,5 (16,9-33,1) pg/ml (p=0,002).

Thus, the use of PB and PVB as a component of analgesia for breast cancer surgery is accompanied by a decrease in the systemic inflammatory response of the body compared with only systemic analgesia.

Thus, the PB and PVB as analgesia techniques for breast cancer surgery are associated with decrease of the systemic inflammatory response of the body compared with systemic analgesia only.

Results of study of chronic postmastectomy pain syndrome after 3 and 6 months are described in the sixth section. We found a significant decrease in the incidence and severity of PMPS through three months in the Pectoral block group. The highest incidence of PMPS was observed in general analgesia only group – 93%, lower in the PVB group – 67% and the lowest in the PB group – 59% (p=0,006). The pain severity was the highest in the systemic analgesia group — 2 (1-4) points by NRS, lower in the PVB group – 2 (0-3) points and the lowest in the PB group – 1.5 (0-2) points (p=0,057). After six months, the difference between the groups in the incidence and severity of chronic pain was not observed. It was 72% in the systemic analgesia group, 62% in the

PB group and 57% in the PVB group (p =0,409). Severity of pain by the NRS was: 2 (0-3) points in the systemic analgesia group, 1,5 (0-3) points in the PB group and 1 (0-2) points in the PVB group, respectively (p=0,209). The total number of patients with chronic pain decreased over time from 72% after three months to 64% after six months postop. During the study, most of the patients had mild pain and no one had severe chronic pain (8-10 points by NRS). The localization of pain was the same in both surveys: most often it was in the postoperative scar, the axilla, the arm on the operated side, the chest side.

In this study, in the postoperative period the percentage of patients who reported about decreasing in the quality of life due to chronic pain was slightly higher in the systemic analgesia group than in the groups with blockades, but it wasn’t statistically significant.

We found that the Pectoral nerve block reduces the incidence of paresthesia after three and six months. The overall incidence of paresthesia after three months was 28% in the PB group, 57% in the PVB group and 59% in the systemic analgesia group (p=0,026). After 6 months these incidences were 16%, 38% and 53% respectively (p=0,006).

Thus, Pectoral nerve block and Thoracic paravertebral blockade both led to a decrease in the incidence and severity of chronic pain for only a few postoperative months, when performed as an analgesia technique for breast cancer surgery. Subsequently, none of the types of analgesia can completely prevent the occurrence of PMPS. The PB reduces the occurrence of paresthesia, which can have a positive impact on patient's quality of life.

Taking into account the above results, we can say that performing Pectoral nerve block before breast cancer surgery is safe and can reduce pain severity and analgesics consumption in perioperative period, enhance recovery, reduce the incidence of PONV, the systemic inflammatory response and the incidence of paresthesia in the postoperative period. These findings suggest recommending the Pectoral nerve block for mastectomy and quadrantectomy.

Key words: Thoracic paravertebral block; pectoral nerve block; mastectomy;

stress-response, breast surgery, chronic pain.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Пекторальна блокада, як компонент мультимодальної аналгезії хірургії новоутворень молочної залози. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту-2018. 2018; Том 3, № 7(16). ст. 122-128. DOI: 10.26693/jmbs03.07.122 УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*.
2. Марцінів В.В., Лоскутов О.А., Строкань А.М**.** Пекторальна блокада в хірургії новоутворень молочної залози. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини-2018. 2018; Том 2. № 2-3. ст. 63-69. УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
3. Martsiniv V.V., Loskutov O.A., Strokan A.M., Pylypenko M.M., Bondar M.V. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. Klinická Oncologie. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
4. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Вплив пекторальної та паравертебральної блокади на виникнення післяопераційного хронічного болю в хірургії новоутворень молочної залози. Вісник проблем біології і медицини. 2021; №2 (160). ст. 109-115. DOI:10.29254/2077-4214-2021-2-160-109-115. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*

5. Марцінів В.В. Порівняння динаміки с-реактивного білка, кортизолу та інтерлейкіну-6 в хірургії молочної залози після загального знеболення або його комбінації з пекторальною чи грудною паравертебральною блокадою. Art of Medicine. 2021; №2 (18). ст. 103-110. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.103. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
6. Марцінів В.В. Застосування пекторальної та паравертебральної блокади в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози з позиції концепції швидкого відновлення. Медицина невідкладних станів. 2021; № 4 (17). ст. 43-50. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237726. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Марцінів В.В., Строкань А.М., Могорита Є.В., Михальчишина І.В. Можливості реґіонарної анестезії в хірургії молочної залози. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря: Десятий британо-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії. 2018; ст 66. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
2. Марцінів В.В., Могорита Є.В. Пекторальна блокада (Pecs block), як компонент мультимодальної анестезії в хірургії молочної залози. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 24 – 25 травня 2018 року. ст 23. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
3. Марцінів В.В., Могорита Є.В. Місце пекторальної блокади (Pecs block) в мультимодальній анестезії хірургії молочної залози. Міждисциплінарна науково-практична конференція з актуальних питань анестезіології, інтенсивної терапії та бойової травми .“Компас анестезіолога”. Тези доповідей і лекцій. 2018; Випуск 16. ст. 33-34. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
4. Martsiniv V., Loskutov O., Strokan A. Impact of pectoral nerve block (Pecs) type-II on the chronic postoperative pain after breast cancer surgery. European Journal of Anaesthesiology. Abstracts Programme 2019. Volume 36. e-Supplement 57. p. 191. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*

5. Марцінів В.В., Михальчишина І.В. Порівняння післяопераційної аналгезії пекторальною та грудною паравертебральною блокадами в онкохірургії молочної залози. Медицина невідкладних станів. 2019; № 2 (97). ст 220-221. DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161658. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
6. Марцінів В.В., Бурба А.П., Циганок Л.М., Батіщева О.М. «Порівняння динаміки рівня С-реактивного білка та кортизолу при аналгезії пекторальною та грудною паравертебральною блокадами в онкохірургії молочної залози». Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю «галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» 2020; ст 73-74. DOI: https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(90).2020.193921. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
7. Марцінів В.В., Бурба А.П., Циганок Л.М., Батіщева О.М. Динаміка інтерлейкіну-6 після операцій з приводу новоутворень молочної залози за аналгезії пекторальною та паравертебральною блокадами. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020; ст 78-79. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*
8. Марцінів В.В., Кучма А.Б. Розвиток хронічного больового синдрому після операцій з приводу новоутворень молочної залози при використанні пекторальної та паравертебральної блокади. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 р. ст. 24. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... 20
ВСТУП 21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). 28
1.1 Характеристика методів знеболення при проведені хірургічних втручань на молочній залозі – їх переваги та недоліки. 28
1.2. Післяопераційний хронічний больовий синдром та системна запальна відповідь організму в хірургії новоутворень молочної залози. 33
1.3. Характеристика реґіонарних методик аналгезії операцій на молочній залозі та їх анатомічне підґрунтя..... 43
1.4. Пекторальна та паравертебральна анестезії. 47
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 54
2.1. Клінічна характеристика пацієнток в групах дослідження. 54
2.2. Протокол анестезіологічного забезпечення. 57
2.3. Техніка пекторальної та грудної паравертебральної блокади та оцінка поширення блоку. 58
2.4. Методи оцінки больового синдрому в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді 62
2.5. Лабораторні методи оцінки стрес-відповіді та системної запальної відповіді організму. 63
2.6. Статистична обробка результатів дослідження 64

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕННЯ ПЕКТОРАЛЬНОЇ ТА ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЇ БЛОКАД ЇХ ВПЛИВ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ 65
3.1. Тривалість процедури та поширення пекторальної та паравертебральної блокад. 65
3.2. Вплив досліджуваних методів знеболення на гемодинаміку в періопераційному періоді. 68
3.3. Ускладнення та побічні ефекти у хворих в досліджуваних групах. 74
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ НА БІЛЬ, ПОТРЕБУ В ЗНЕБОЛЕНІ ТА ВІДНОВЛЕНІ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ 78
4.1. Інтраопераційна потреба в наркотичних анальгетиках та гіпнотиках для різних методів знеболення. 78
4.2. Біль та знеболення в ранньому післяопераційному періоді в досліджуваних групах. 81
4.3. Відновлення пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після різних методів знеболення. 85
Розділ 5. ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СТРЕС-ВІДПОВІДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ АНЕСТЕЗІЇ. 92
5.1. Динаміка кортизолу в періопераційному періоді. 92
5.2. Динаміка С-реактивного білку в періопераційному періоді 96
5.3. Динаміка інтерлейкіну-6 в періопераційному періоді.. 98
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ, ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ НА РОЗВИТОК ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ. 102
6.1. Характеристика хронічного болю через 3 місяці після операції 102
6.2. Характеристика хронічного болю через 6 місяців після операції 107

6.3. Вплив післяопераційної променевої та хіміотерапії на хронічний біль. 113
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 119
ВИСНОВКИ..... 141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 144
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 146
ДОДАТКИ..... 171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ВШ – відношення шансів

ДІ – довірчий інтервал

МА – місцевий анестетик

МЗ –молочна залоза

ПБ – пекторальна блокада

ПВП – паравертебральний простір

ПВБ – паравертебральна блокада

ПМБС – постмастектомічний больовий синдром

ПОНБ – післяопераційна нудота та блювання

СА – системна аналгезія

сАТ – Середній артеріальний тиск

СЗВ – системна запальна відповідь

СРБ – С-реактивний білок

ЦРШ – Цифрова рейтингова шкала болю

ЧСС – частота серцевих скорочень

ASA – American Society of Anaesthesiologists

ESPB – Erector spinae plane block

IL-6 – інтерлейкіну 6

MTP – Mid-Point Transverse Process to Pleura block

RB – Retrolaminar Block

Pec – Pectoral Nerve Block

PIFB – Pecto-intercostal fascial plane block

RISS – Rhomboid Intercostal and Subserratus Plane Block

SAP – Serratus Anterior Plane Block

SIFB – Serratus intercostal fascial block

SpO_2 – сатурації кисню капілярної крові

TTP – Transversus Thoracic Muscle Plane Block

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Злоякісні новоутворення молочної залози — найбільш розповсюджене онкологічне захворювання серед жіночого населення України [3]. За останні десятиліття минулого і на початок нинішнього століття рівень захворюваності на рак молочної залози в Україні зріс більше, ніж у три рази [4]. Загальна кількість випадків захворювання в Україні за 2017 рік – 1451, із яких 82.5% підлягало хірургічному лікуванню. [4]

Після хірургічних втручань на молочній залозі 40% жінок переживають гострий післяопераційний біль і у 50% розвивається хронічний біль. Крім того неадекватний контроль гострого болю супроводжується надмірною стрес-реакцію на операційну травму, що впливає на імунну функцію організму і здатність протистояти онкопроцесу. Впровадження регіонарної анестезії забезпечує кращий контроль над болем і в наступному меншу частоту хронічного болю. Для аналгезії цих пацієнтів відомі різні техніки грудна епідуральна та грудна паравертебральна блокади, міжреберна. «Золотим стандартом» анестезії мастектомій рахується грудна паравертебральна блокада, яка в 10% випадків не вдається, а в 2,6% випадків супроводжується ускладненнями, такими як пневмоторакс, епідуральне та субдуральне поширення анестетика. Технічно складна у осіб з надмірною масою тіла, зумовлює симпатичну блокаду та подальші гемодинамічні зрушення, протипоказана при порушеннях гемостазу. На даний час актуальним є вивчення та впровадження простіших в виконанні та безпечніших методик знеболення, однією з яких є пекторальна блокада.

Мета: підвищити ефективність післяопераційного знеболення та знизити частоту розвитку післяопераційних ускладнень хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози шляхом оптимізації анестезіологічного забезпечення за рахунок застосування пекторальної блокади.

Завдання:

1. Дослідити вплив пекторальної та паравертебральної блокади на потребу в наркотичних анальгетиках та гіпнотиках під час мастектомії та квадрантектомії.

2. Оцінити якість післяопераційної аналгезії пекторальною та паравертебральною блокадою в ранньому післяопераційному періоді після мастектомії та квадрантектомії.

3. Визначити вплив пекторальної та паравертебральної блокади на відновлення пацієнтів після мастектомії та квадрантектомії.

4. Встановити частоту виникнення можливих ускладнень різних технік анестезії у пацієнтів досліджуваних груп в періопераційному періоді.

5. Дослідити вплив пекторальної та паравертебральної блокади на стрес-реакцію та системну запальну відповідь при проведенні мастектомії та квадрантектомії.

6. Вивчити вплив досліджуваних методів аналгезії на розвиток постмастектомічного больового синдрому та якість життя пацієнтів в віддаленому післяопераційному періоді.

7. Розробити та впровадити в клінічну практику протокол застосування пекторальної блокади для знеболення мастектомії та квадрантектомії.

Об’єкт дослідження: Больовий синдром під час та після хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози.

Предмет дослідження Пекторальна блокада, як метод знеболення під час та після хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози.

Методи дослідження Вплив грудної паравертебральної та пекторальної блокад на організм вивчався шляхом оцінки зони аналгезії, що охоплює блокада; часу її настання; реакції гемодинаміки під час операції (АТ, ЧСС), потребу в наркотичних анальгетиках та пропофолі. Післяопераційну аналгезію оцінювали за ступенем болю за цифровою рейтинговою шкалою (numerical rating scale, NRS) кожну 0, 1, 2, 6, 12, 18, 24, 48 годину; потребою в наркотичних анальгетиках перші 48 годин після операції; часом до першого введення анальгетиків за вимогою. Швидкість відновлення оцінювали за визначенням часу першої активізації та першого прийому їжі. Частоту та силу хронічного болю в віддаленому післяопераційному періоді оцінювали через 3 і 6 місяців шляхом опитування по телефону, за спеціально розробленою анкетою. Можливі

ускладнення різних технік анестезії (пункція вени чи артерії, порушення ритму, подразнення в місці пункції, оніміння в місці пункції, епідуральне або субарахноїдальне поширення анестетика, пневмоторакс, головний біль, гематома в місці втручань, інтенсивність нудоти пацієнта (за шкалою від 1 до 4)) визначали шляхом опитування пацієнтів кожну 0, 1, 2, 6, 12, 18, 24, 48 годину після операції. Для оцінки системної запальної відповіді організму на операційну травму визначали в крові рівень кортизолу, С-реактивного білку, інтерлейкіну-6 до операції та через 24 год.

Наукова новизна.

Доповнено та деталізовано дані про поширення знеболюючої дії пекторальної та паравертебральної блокад в хірургії молочної залози.

Вперше в Україні було описано гемодинамічні зміни під час мастектомії та квадрантектомії після пекторальної та паравертебральної блокад.

Уточнено дані про інтраопераційну потребу в фентанілі та пропофолі під час мастектомії та квадрантектомії у пацієнтів, яким застосовано пекторальну та паравертебральну блокаду.

Доповнено дані про біль та потребу в знеболенні в перші 48 годин після мастектомії або квадрантектомії за використання пекторальної та паравертебральної блокад.

Вперше показано, що застосування пекторальної блокади в порівнянні з паравертебральною та виключно загальною анестезією сприяє ранній активізації, ранньому початку вживання їжі та меншій частоті нудоти після хірургічних втручань, проведених з приводу злоякісних новоутворень молочної залози.

Отримані нові відомості про частоту та інтенсивність хронічного болю при застосуванні пекторальної, паравертебральної блокади та системної аналгезії в періопераційному періоді після хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень молочної залози. Це внесло вклад в розвиток уявлень про вплив реґіонарних методів знеболення на формування хронічного болю.

Вперше було встановлено, що застосування пекторальної блокади знижує частоту виникнення хронічного болю через 3 місяці після мастектомії або квадрантектомії з аксилярною лімфодисекцією.

Вперше встановлено, що застосування пекторальної блокади знижує частоту виникнення парестезій в ділянці операції в перші шість місяців після операцій мастектомія або квадрантектомія з аксилярною лімфодисекцією, в порівнянні з загальною анестезією або паравертебральною блокадою.

Детально вивчено локалізацію хронічного болю після мастектомії та квадрантектомії з аксилярною лімфодисекцією при застосуванні реґіонарних блокад, що стало першим дослідженням такого плану в Україні.

Вперше показано, що використання пекторальної блокади для знеболення хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень молочної залози асоціюється з нижчим післяопераційним рівнем С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, що свідчить про меншу вираженість системної запальної реакції організму, порівняно з системною аналгезією.

Практичне значення очікуваних результатів.

За результатами дослідження в Клінічній лікарні «Феофанія» було впроваджено в практику протокол знеболення операцій на молочній залозі з використанням пекторальної блокади.

Згідно даних про меншу частоту ускладнень і однакову аналгетичну ефективність, в практичній діяльності було замінено грудну паравертебральну блокаду на пекторальну для анестезіологічного забезпечення в онкомамології.

Згідно отриманих результатів, пекторальна блокада включена в протокол знеболення операцій на молочній залозі в хірургії одного дня.

Внаслідок уточнення даних про межі поширення знеболення після пекторальної блокади, було змінено точку введення місцевого анестетика в простір між переднім зубчастим м’язом та малим грудним м’язом на більш дистальну в проекції четвертого ребра. Це дозволяє забезпечити краще поширення місцевого анестетика в каудальному напрямку і збільшити зону аналгезії після пекторальної блокади.

Завдяки визначенню позитивного впливу пекторальної блокади на постмастектомічний больовий синдром, розпочато використання пекторальної блокади, як компонента анестезіологічного забезпечення операцій у пацієнток з високим ризиком хронізації болю, для попередження хронізації больового синдрому в онкомамології.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно здійснено огляд та аналіз наукової літератури за темою дослідження. Автором спільно з науковим керівником запропоновано дизайн дослідження, визначено його мету, завдання та методи. Автором самостійно виконана клінічна частина дослідження: проведено включення пацієнтів в дослідження, їх рандомізація, проведена частина лікувальної роботи, здійснено контроль дотримання протоколу дослідження. Автором спільно з науковим керівником проведено збір даних, їх аналіз та висвітлення результатів в наукових виданнях та на конференціях, здійснено оформлення дисертації.

Апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертаційної роботи були представлені та піддані обговоренню на наукових конференціях, симпозіумах, конгресах та майстер-класах:

1. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2018, м.Київ, 24 – 25 травня 2018 року. Доповідь: «Пекторальна блокада (Pecs block), як компонент мультимодальної анестезії в хірургії молочної залози» Марцінів В.В., Могорита Є.В.
2. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2018, м.Київ, 24 – 25 травня 2018 року Майстер-клас «Реґіонарна анестезія грудної клітки» модератор
3. Науково-практична конференція “Компас анестезіолога”, м Бердянськ, 7-8 вересня 2018 року. Доповідь: «Місце пекторальної блокади (Pecs block) в мультимодальній анестезії хірургії молочної залози»

4. II Ізраїльсько-український науковий симпозіум «невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині. м.Київ. Доповідь: «Сучасні реґіонарні техніки аналгезії операцій на молочній залозі» Марцінів В.В., Строкань А.М., Михальчишина І.В.
5. Одинадцятий британо-український симпозіум 17-20 квітня 2019 року. м.Київ. Доповідь: «Розвиток постмастектомічного больового синдрому за застосування пекторальної блокади в онкохірургії молочної залози»
6. Euroanaesthesia. 1-3 червня 2019 року. Відень. Стендова доповідь: «Impact of pectoral nerve block (Pecs) type-II on the chronic postoperative pain after breast cancer surgery» V. Martsiniv, O. Loskutov, A. Strokan
7. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2019, м.Київ, 16 – 18 жовтня 2019 року. Доповідь: «Яку регіонарну анестезію обрати для операцій на молочної залози» Марцінів В.В
8. Дванадцятий Британо-Український Симпозіум Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії та П'ята Молодіжна Анестезіологічна Конференція 15 - 17 жовтня 2020 року. М. Київ. Доповідь: "Вплив пекторальної блокади на розвиток постмастектомічного больового синдрому" Марцінів В.В
9. II-а Різдвяна школа реґіонарної анестезії 18 – 19 грудня 2020 р. м. Київ. «Який блок для якої операції в хірургії молочної залози» Марцінів В.В.

Публікації за темою дисертації.

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць. Одна стаття в журналі четвертого квартилю науково-метричної бази даних SCOPUS. П’ять статей у наукових фахових виданнях України. Вісім праць опубліковано в наукових збірниках матеріалів і тезах національних та міжнародних з’їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках комп’ютерного тексту і складається з анотації, списку публікацій, основної частини (вступу, 4 розділи

власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаної літератури, що включає 235 посилання, додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури).

1.1. Характеристика методів знеболення при проведені хірургічних втручань на молочній залозі – їх переваги та недоліки.

У жінок, рак молочної залози є найбільш поширеним діагностованим злоякісним захворюванням в різних за економічним розвитком регіонах, із 2,1 млн випадків в рік. На нього припадає кожен четвертий злоякісний неопроцес у жінок в світі [5].

В Україні новоутворення молочної залози (МЗ) займають перше місце серед всіх злоякісних неопроцесів серед жіночого населення країни. Кількість виявлених випадків захворювання зросла за останні десятиріччя більше ніж втричі [4]. За 2019 рік зареєстровано майже 14,5 тис випадків. Це відповідає 71,4 випадки на 100 тис. жінок України [4].

Вибір методу лікування визначається клінічною формою пухлини, стадією захворювання, віком та загальним станом пацієнтки [3]. Згідно сучасних протоколів хірургічне лікування може бути показане при I-III стадії захворювання і виконується в 80% випадків [3]. Залежно від клінічної форми захворювання вид і травматизм хірургічних втручань сильно різняться [6]. За можливості та з етичних міркувань перевагу надають органозберігаючим операціям із визначенням чистоти меж резекції [7]. На ранніх стадіях захворювання (I стадія) виконують органозберігаючу операцію (лампектомію) з резекцією сторожового лімфовузла. На стадії IIb, IIIa – органозберігаючу операцію з лімфодисекцією та визначенням чистоти меж резекції або квадрантектомію з лімфодисекцією або підшкірну мастектомію з/без одночасним ендопротезуванням та реконструктивною операцією. Загальною тенденцією останнього десятиліття в цій галузі хірургії є виконання органозберігаючих малотравматичних видів операцій, які полегшують післяопераційне відновлення але подовжують тривалість втручання та відповідно анестезіологічного забезпечення[7].

Анестезіологічне забезпечення операцій з приводу раку молочної залози має ряд особливостей. До 50% пацієнток має підвищений рівень тривожності та депресію в передопераційному періоді [8]. Це асоціюється з поганою виживаністю пацієнток та поганою відповіддю на лікування [9] та розвитком хронічного болю в віддаленому післяопераційному періоді [10]. Також у цих пацієнток підвищений ризик виникнення нудоти та блювання в ранньому та в віддаленому післяопераційному періоді [11]. За даними W. Wesmiller та спів., 38,8% пацієнток незважаючи на антиеметичну терапію мали нудоту після операції [11]. В досліджені де вивчалась нудота та блювання в амбулаторній хірургії молочної залози після виписки з стаціонару, її частота складала 37% [12]. Післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ) викликають виражений дискомфорт у пацієнток, дегідратацію, та обмежують рухову активність [13], затримують перевід з палати пробудження та виписку з лікарні [14]. Фактори що впливають на частоту післяопераційної нудоти та блювання у пацієнток з раком молочної залози за різними даними є вік менше 50 років, анамнез нудоти за попередньої анестезії та застосування наркотичних анальгетиків, вищий рівень болю [11,12,15]. Тому крім раціонального застосування антиеметичної терапії важливою складовою профілактики цього ускладнення є якісне знеболення та зменшення потреби застосування наркотичних анальгетиків в періопераційному періоді.

Незважаючи на різноманітність методів анестезії в мамологічній хірургії, значною проблемою залишається гострий біль після втручань. За даними Poleshuck E та спів. його частота сягає 40% [16]. За результатами ретроспективного дослідження K.Fecho та спів. 196 жінок, яким виконувались різні за травматичністю хірургічні втручання на молочній залозі, в палаті пробудження сильний біль переживали 57,7%. Його частота та інтенсивність корелювала із збільшенням складності операції від 43,9% у пацієнток після квадрантектомії до 75,4% після мастектомії з одномоментною реконструкцією [17]. Частота та інтенсивність післяопераційного болю залежать від віку, травматичності операції, наявності хронічного болю в анамнезі, підвищеного

рівня передопераційної тривожності, виконані аксилярної лімфодисекції [18]. Погано контрольований післяопераційний біль призводить до широкого кола негативних наслідків. Впливає на стан різних систем органів: серцево-судинної (ішемія міокарду і інфаркт міокарду), дихальної (гіповентиляція, інфекційні захворювання легень, знижує життєву ємність легень), травної (закрепи, нудота та блювання), сечовидільної (олігурія, затримка сечопуску), імунної системи та системи гемостазу, підвищуючи ризик тромбоутворення та погіршуючи загоєння ран. Після операційний біль погіршує сон, що має негативний психологічний ефект [19]. Гострий післяопераційний біль це незалежний фактор розвитку хронічного больового синдрому [20]. За результатами дослідження Peters ML із спів. пацієнтки, в яких на четвертий день після операції біль був вище за середній, через 6 місяців мали зниження рухливості і фізичної активності, якості життя [21]. Використання опіатів в свою чергу має ряд негативних наслідків, таких як депресія дихання, нудота, шкірний зуд та закрепи. Наркотичні анальгетики пригнічують імунну відповідь організму, що може впливати на частоту рецидивів і метастазування онкопроцесу [22,23]. В кінцевому результаті з економічної точки зору не достатнє знеболення в періопераційному періоді призводить до збільшення витрат на лікування через подовження часу госпіталізації та повторних звернень до стаціонару [19].

Різні медикаменти та техніки були запропоновані для знеболення в онкохірургії молочної залози. Оптимальним є мультимодальний режим знеболення, що дозволяє зменшити післяопераційний біль, збільшити задоволеність пацієнтів та знизити загальну потребу в опіоїдах [24]. Авторитетна міжнародна група експертів Prospect для лікування та профілактики виникнення післяопераційного болю також рекомендує застосовувати мультимодальний підхід до анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань з приводу раку молочної залози [25]. Так для обширних операцій він включає в себе перед та під час операції введення парацетамолу та нестероїдних протизапальних або селективних інгібіторів COX-2 рецепторів, габапентину та дексаметазону. А також виконання реґіонарних технік знеболення – паравертебральної блокади або

пекторальної блокади в випадку, якщо паравертебральна протипоказана чи не планується аксилярна лімфодисекція, та як додатку до цих двох блокад, інфільтрацію рани місцевим анестетиком (МА) [25]. В після операційному періоді рекомендовано введення парацетамолу та нестероїдних протизапальних або селективних інгібіторів COX-2 рецепторів, опіоїдних анальгетиків та подовжена паравертебральна блокада, якщо був встановлений катетер. [25]. Доказова база по ефективності знеболення нестероїндними протизапальними препаратами [26, 27], парацетамолом [28] та інгібіторами COX-2 рецепрорів [29] була напрацьовано вже давно. Натомість результати досліджень по використанню з цією ціллю антиконвульсантів та дексаметазону були отримані відносно нещодавно. За результатами дослідження Jiang Y з спів. в онкохірургії молочної залози призначення перед операцією габапентину дозволяє зменшити післяопераційний гострий та хронічний біль, потребу в наркотичних анальгетиках та нудоту після втручання [30]. В роботі AO Cortés-Flores та спів., що вивчала вплив 8 мг дексаметазону введеного за одну годину до анестезії на біль після часткової мастектомії з/без аксилярної лімфодисекції у 80 пацієнток, виявили статистично достовірне зниження болю в 1, 6 та 12 годині після втручання [31]. Так габапентин та дексаметазон рекомендовані для періопераційного знеболення хірургії молочної залози з ступенями доказовості Grade A і Grade B відповідно [25].

За результатами декількох метааналізів [25, 32] для великих операцій з приводу раку молочної залози (мастектомія, квадрантектомія, аксилярна лімфодисекція, реконструктивні операції на молочній залозі) рекомендовано застосовувати реґіонарні блокади. A. Jacobs та спів. серед всіх блоків для цієї цілі виділяють із ступенем доказовості Grade A грудну паравертебральну блокаду, пекторальну блокаду та інфільтрацію рани місцевим анестетиком [25]. Переферичні блокади мають ряд переваг, зокрема в онкохірургії молочної залози. Реґіонарні техніки знеболення в порівнянні з лише загальною анестезією за даними Sittl R. та спів., забезпечують кращий контроль над гострим післяопераційним болем та в подальшому зниження частоти хронічного

больового синдрому [33]. Результати окремих досліджень свідчать, що використання реґіонарних технік зменшує хронічний біль після мастектомій [34]. Також за використання реґіонарної анестезії зменшується потреба в наркотичних анальгетиках, застосування яких підвищує післяопераційну нудоту та блювання [35] та пригнічує імунну відповідь організму, що може мати вплив на поширення онкопроцесу [23]. З іншого боку є дослідження, які не показують переваг використання реґіонарної анестезії перед загальною анестезією в хірургії молочної залози [36, 37, 38]. Також виконання блокад зв'язане з можливими ускладненнями: гіпотензією, брадикардією, системним токсичним ефектом місцевих анестетиків, пневмотораксом, синдромом Горнера, радикулярними болями, пункцією судин [39, 40].

Онкологічні операції на молочній залозі в економічно розвинутих країнах світу все частіше виконують в умовах хірургії одного дня. Рання виписка цих пацієнток з стаціонару не погіршує результатів хірургії. Натомість контроль післяопераційного болю, нудоти та блювання, зменшення використання наркотичних анальгетиків є важливими факторами вчасної виписки хворого та попередження повернення його в стаціонар [41]. Це досягається мультимодальним анестезіологічним забезпеченням, яке зазвичай включає виконання реґіонарних технік знеболення. Так в дослідженні Chiu C та спів. оцінювали результати впровадження мультимодального протоколу швидкого відновлення після підшкірної мастектомії в умовах стаціонару одного дня і виявили нижчу потребу в наркотичних анальгетиках ($p<0,001$), меншу частоту нудоти та блювання ($p<0,001$) та менший біль в палаті пробудження ($p<0,001$) [15].

Ще одним важливим аспектом знеболення цих операцій є те, що більше половини випадків раку молочної залози припадають на вік старше 65 років [42], що збільшує частоту і важкість супутніх захворювань у пацієнток та періопераційні ризики. Тому для їх зниження необхідність анестезії без загального знечулення лише за допомогою реґіонарної анестезії стає більш актуальною. Das S та спів. продемонстрували в своєму досліджені меншу потребу

в наркотичних анальгетиках, довший час до першого знеболення та меншу частоту нудоти після багаторівневої паравертебральної блокади, як методу моноанестезії в хірургії молочної залози порівняно з загальною анестезією [43]. Успішні випадки та серії випадків виконання хірургічних втручань з застосуванням пекторальної та інших міофасціальних блокад без загального знечулення все частіше публікуються в наукових журналах [44, 45].

Крім того, використання реґіонарної анестезії дозволяє досягти кращого контролю над післяопераційним болем, який є предметом страху пацієнток в переопераційному періоді та негативно впливає на час відновлення, тривалість перебування в стаціонарі та вартість лікування [46,47].

Таким чином результати сучасних досліджень та вимоги до анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози спонукають використовувати мультимодальний підхід, одною з складових якого є різні види реґіонарних анестезій. Але на даний час залишається багато невирішених питань стосовно показань для виконання та переваг конкретного виду блокади. Та пошуку оптимальних з точки зору користь/ризик видів реґіонарного знеболення.

1.2. Післяопераційний хронічний больовий синдром та системна запальна відповідь організму в хірургії новоутворень молочної залози.

Вперше хронічний біль після мастектомії був детально описаний ще в 1978 році, де був названий синдромом защемлення міжреберно-плечового нерву [48]. Згодом це явище почали називати постмастектомічний больовий синдром (ПМБС). Останнім часом деякі автори вживають термін «персистуючий постмастектомічний біль» [49]. На даний час єдиного прийнятого визначення хронічного больового синдрому після операцій на молочній залозі не існує [50]. Це утруднює порівняння та інтерпретацію результатів різних досліджень в цьому напрямку. Є декілька найбільш вживаних, одне з них Міжнародної організації по вивченню болю (International Association of the Study of Pain): постмастектомічний больовий синдром – це біль по медіальній поверхні руки, передній поверхні грудної клітки, в післяопераційному рубці, аксилярній ямці, що виник

іпсилатерально після хірургічного втручання на молочній залозі і триває більше трьох місяців. Waltho D та спів. в своїй роботі, де аналізували критерії визначення хронічного болю після операцій на молочній залозі в різних 23 дослідженнях, виокремили сім характеристик ПМБС [50]. На основі цього аналізу сформулювали комплексне визначення: ПМБС – це біль, не менш як середнього ступеню, який виник після будь-якої хірургічної операції на молочній залозі, який має нейропатичний характер та локалізується в іпсилатеральній молочній залозі/грудній клітці, пахві або руці, та триває не менше 50% часу, протягом не менше останніх 6 місяців і може ставати сильнішим при рухах в плечовому поясі.

Більшість дослідників рахують, що термін «постмастектомічний біль» стосується хронічного болю не лише після мастектомій, а також після інших органозберігаючих операцій на молочній залозі таких як квадрантектомія, лампектомія тощо [50]. Це підтверджує дослідження Couceiro та спів., в яке були включені 250 жінок, де ризик розвитку ПМБС після квадрантектомії (PR=1,59; 95% CI:1,18-2,1; p=0,001) був вище ніж після мастектомії [51]. Ключовою характеристикою для визначення ПМБС є те, що за природою це нейропатичний біль. При описі пацієнтка характерезує його, як колючий, стріляючий, пекучий, ниючий, пронизування стумом. Також біль часто супроводжується іншими нейропатіями – порушеннями чутливості в уражених ділянках, виникненням гіпо/гіперестезій та алодинії, фантомними болями [52]. А за даними Датського об’єднаного реєстру раку молочної залози (Danish Breast Cancer Cooperative Group register) після онкомамологічних операцій парестезію шкіри відмічали 47%, набряк в руці і плечі 25%, фантомні болі – 19%, алодинію – 15% [53].

Загальноприйнятим терміном тривалості постмастектомічного болю, після якої його можна називати хронічним є три місяці, що відповідає визначенню хронічного болю [54]. Вважається, що до цих термінів біль може бути результатом операційної травми та процесу відновлення [55]. Хоча ряд науковців для своїх робіт використовують довші терміни, як критерій ПМБС чотири або шість місяців [53, 56]. Сила постмастектомічного болю також може бути різною, що позначається на якості життя пацієнтки. За результатами дослідження Gärtner

R та спів. із тих пацієнток, що мали ПМБС, легкий біль відчували 48%, середнього ступеню – 39% та 13% мали біль тяжкого ступеню [52]. Інтенсивність болю обернено пропорційна впливу на якість життя пацієнток [57]. ПМБС може бути постійним та інтермітуючим, з проміжками часу з болем і без нього. Чотири можливі локалізації болю: (1) безпосередньо уражена молочна залоза (це зазвичай рубець або фантомні болі в видаленій залозі), (2) ділянка пахви, (3) рука, особливо її внутрішня поверхня, (4) іпсилатеральна сторона грудної клітки [52].

Ризик хронізації болю після операцій з приводу новоутворень молочної залози один з найвищих в хірургії [58]. Частота його виникнення широко варіює від 25 до 60% [59, 60]. Така велика розбіжність зв’язана з різними критеріями визначення ПМБС в різноманітних дослідженнях. Також відсоток ПМБС залишається значним незважаючи на проміжок часу, який пройшов з моменту операції. Через 3 міс за даними Fuzier R та спів. із 150 жінок ПМБС спостерігався у 40% після різних за травматичгністю операцій на молочній залозі [61]. А згідно дослідження Poleshuck EL та спів., в якому вивчались частота та причини виникнення ПМБС, 48,4% пацієнток із 95 мали хронічний біль [16]. Через шість місяців, як показує Lefebvre-Kuntz D та спів. ПМБС виникає у 43.0% пацієнток [62]. А через рік за результатами датського проспективного дослідження у 42% спостерігається біль, але лише у 14% він середнього або важкого ступеню тяжкості [63]. За даними Pereira S та спів. через один рік після операції нейропатичний біль – це найбільш значиме неврологічне ускладнення, з частотою проявів до 30,8% [64]. А в дослідженні Steyaert A та спів. було виявлено 43,8% пацієнток з хронічним болем через 4-9 років після мастектомії [65]. За результати Belfer I та спів., було виявлено однакову 32,5% частоту хронічного болю вище трьох із десяти балів періоди від 2 місяців до 10 років [66].

Цікавим фактом є тенденція виявлена за результатами метааналізу 177 досліджень ПМБС Wang K та спів., де порівнювали частоту ПМБС в трьох декадах з 1990-х по 2010-ті років. Зменшення частоти та сили хронічного болю, спостерігалось з кожною наступною декадою [67].

З прогресом в діагностиці та лікуванні раку молочної залози покращилась і п'ятирічна виживаність, що досягає 85% [68] Відповідно ще більшу актуальність мають віддаленні негативні наслідки операцій, як хронічний біль, що погіршують якість життя пацієнток на довгі роки [46]. Тривалість болю теж має значення. За різними шкалами пацієнтки, які відчувають постійний хронічний біль мають гірші показники якості життя ніж ті, біль яких турбує час від часу ($p<0,001$) [70]. Для пацієнток з злоякісними новоутвореннями молочної залози тривале відчуття болю після операції постійно нагадує про саму хворобу і про лікувальний процес, більше того пацієнтка може сприймати його як продовження хвороби. а це веде до виникнення страху виникнення рецидиву і погіршання стану здоров'я [10]. Gulluoglu BM та спів. визначили, що найбільше від хронічного болю страждає настрій пацієнток [71]. Також хронічний біль асоціюється з вищою психологічною та психічною захворюваністю, що включає депресії та тривожність [72]. В дослідженні Manoj K Karmakar при вивченні ефекту паравертебральної анестезії на якість життя та біль після мастектомії, було виявлено статистично достовірно нижчу оцінку за шкалою SF-36 (гірший показник) у групі загальної анестезії ніж в групі single short паравертебральої блокади [37]. Що може бути свідченням позитивного впливу реґіонарної анестезії на післяопераційну якість життя. Хоча вплив пекторальної та інших міофасціальних блоків на якість життя в онкохірургії молочної залози залишається невідомим.

Виникнення хронічного болю після операцій з приводу раку молочної залози пов’язують з рядом чинників. За результатами метааналізу обсерваційних досліджень, в який ввійшли 19813 пацієнток, виконаного Wang L та спів. з високим доказовим рівнем факторами ризику розвитку ПМБС є молодий вік, променева терапія, аксилярна лімфодисекція та високий рівень гострого післяопераційного болю. До того ризик виникнення ПМБС зростає із зростанням рівня післяопераційного болю, з кожним 1 балом із 10 за Візуально аналоговою шкалою болю (OR 1,16, 95% CI 1,03–1,30) [20]. Тому контроль над болем в ранньому післяопераційному періоді вкрай важливий, і є один з небагатьох

факторів на який можливо вплинути. За даними Кокранівської систематичного огляду впливу місцевих анестетиків та реґіонарної анестезії на виникнення персистуючого післяопераційного болю, реґіонарна анестезія може зменшувати ризик його виникнення в хірургії молочної залози із слабким рівнем доказовості [73]. За розрахунками авторів огляду на основі даних 18 рандомізованих клінічних досліджень сім пацієнток потребують виконання блокади, щоб в одного попередити виникнення хронічного персистуючого болю через 3-12 місяці після операції [73].

Наявність болю перед операцією також є фактором ризику розвитку ПМБС з середнім ступенем достовірності [20]. Окремі дослідження показують, що також такими факторами є надмірна маса тіла (індекс маси тіла > 30) [60], виконання органозберігаючих операцій [51, 63], тривожність до операції [18], попередні операції на цій молочній залозі [74]. До факторів, які асоціюються із меншим ризиком виникнення ПМБС відноситься підвищений діастолічний тиск перед операцією (OR: 0,98 на мм. рт. ст., p=0,01) [63].

Виконання аксилярної лімфодисекції асоціюється з більшою частотою ПМБС в порівнянні з видаленням сигнального лімфовузла, що зв’язують з травмою міжреберно-плечового нерву. Пошкодження міжреберно-плечового нерву з наступною його невралгією є найчастішим механізмом виникнення ПМБС [75]. Але за результатами Andersen KG та спів. статистично достовірно більша частота виникнення хронічного болю саме в випадках збереження міжреберно-плечового нерва за аксилярної лімфодисекції. Що автори пов’язують з мікротравмуванням нерва та спонтанною активністю його потім [63]. Саме місцева анестезія міжреберно-плечового нерва, забезпечується пекторальною блокадою, що може мати вплив не лише на гострий післяопераційний біль , а також на хронічний біль.

Етіо-патогенез ПМБС достеменно не відомий, але є декілька основних теорій [10]. Згідно сучасних уявлень, хронічний біль після операцій на молочній залозі представлений трьома нейропатичними синдромами, кожен з яких має дещо різні патофізіологічні механізми: невралгія міжреберно-плечового або

інших нервів, біль від невроми рубця та фантомний біль. Пошкодження нервів під час втручання відбувається внаслідок компресії, ішемії, ретракції або термічного впливу [76]. Пошкодження медіального та латерального грудних нервів, medial cutaneous nerve of the arm, n. thoracicus longus та n. thoracodorsalis при тракціях чи перетинанні під час операції також може виклика їх невралгію та хронізацію болю [76]. Після пошкодження нерву включається механізм центральної сенсибілізації [77], що пов’язана з надмірною обробкою імпульсів від ноцицепторів у центральній нервовій системі [78]. Дані зміни відбуваються на різних рівнях центральної нервової системи вздовж проходження ноцицептивних шляхів, на сам перед у задніх рогах спинного мозку та деяких зонах кори головного мозку. На клітинному рівні в основі центральної сенсибілізації лежать різні механізми [78]. Пошкодження периферичного нерву зумовлює збільшення чутливості глутаматних постсинапсичних рецепторів та збільшення вільного глутамату в синапсі, що веде до персистуючої та посиленої активації іонотропних та метаболотропних рецепторів [79]. Це призводить до зниження порогу активізації нейронів заднього рогу [79]. Внаслідок глутаматергічної активізації NMDA рецепторів на цьому рівні характерним є виникнення феномену «заведення» (*windup phenomen*), коли регулярна активація С-волокон веде до збільшення частоти і сили збудження нейронів задніх рогів спинного мозку та до передачі больового сигналу при значно меншій кількості глутамату [80].

Нещодавні дослідження вказують, що мікроглія та астроцити також відіграють важливу роль у виникненні центральної сенсибілізації. При пошкодженні периферичних нервів клітини мікроглії швидко зазнають структурних та функціональних змін і продукують велику кількість прозапальних та проноцицептивних факторів, що веде до підвищеної збудливості спінальних нейронів та нейропластичним змінам. [79]

Ще одним з механізмів центральної сенситизації є пригнічення антиноцицептивних механізмів [78]. Що є результатом порушення продукції ГАМК, накопичення іонів *Cl* в нейронах та посилення апоптозу спінальних інгібуючих інтернейронів.

Формування невроми також часте явище при травмі периферичних нервів [76,77]. Неврома на мікроскопічному рівні являє собою переплетення аксонів в тканинах рубця, які знаходяться на різних стадіях регенерації [76]. Ці нервові волокна здатні до спонтанного збудження або надмірного збудження при небольових подразниках [76, 81].

Згідно дослідження Pieter U Dijkstra та спів. через два роки після мастектомії фантомні відчуття були у 19% пацієнток, а фантомні болі у 1% [82,83]. Згідно сучасних уявлень в виникненні фантомного болю задіяні характерні для інших видів хронічного болю механізми периферичної та центральної сенситизації нервової системи, зокрема спінальні і супраспінальні [84,85,86,87]. Найбільш значимим в виникненні фантомного болю вважають процес реорганізації в соматосенсорних зонах кори головного мозку, на які проектується ампутована частина тіла [84,88].

Незважаючи на велику увагу дослідників проблемі ПМБС, небагато методів, що можуть попереджувати його виникнення на даний час, відомо з точки зору доказової медицини. Антиконвульсанти рекомендовані до використання з ціллю попередження як і гострого так і хронічного болю [25,30,89]. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну показала свою ефективність в профілактиці ПМБС [90, 91], хоча не впливає на гострий післяопераційний біль [32]. В дослідженні з 36 пацієнтками Grigoras A та спів. використовували інфузію лідокаїну протягом втручання і отримали через три місяці достовірно (P= 0,031) нижчу частоту хронічного болю 11,8% проти 47,4% [90]. Втирання крему з суміші місцевих анестетиків EMLA в шкіру парастернальної ділянки та ділянки аксилярної ямки не показало зменшення болю в перші 24 години після операції, але показало зниження частоти хронічного болю через три місяці після операції, що мало статистичну значимість [92].

Серед реґіонарних технік, які знижують частоту персистуючого післяопераційного болю в онкохірургії молочної залози найбільший рівень доказовості має паравертебральна блокада [93]. Застосування перед операцією однорівневої грудної паравертебральної блокади в дослідженні Kairaluoma PM та

спів. призводило до статистично меншої (P=0,003) частоти болю в спокої та при рухах протягом року спостереження [34]. Аналогічно після мастектомії в дослідженні Ilfeld BM та спів. в групі подовженої паравертебральної блокади з катетером впродовж трьох днів через рік частота хронічного болю спостерігалась у 13% пацієнток проти 47% в контрольній групі (p=0,011) [94]. Chiu M та спів. порівнювали вплив подовженої паравертебральної блокади із інфільтрацією місцевим анестетиком рани на персистуючий післяопераційний біль після мастектомій і дійшов висновку, що через рік значимої різниці не було [95]. Але згідно дослідження Baudry G та спів. інфільтрація рани розчину ропівакаїну 0,475% не приводила до зменшення частоти хронічного болю через рік після операції [96]. Дослідження, які вивчають вплив на виникнення хронічного болю новітніх міофасціальних блоків поодинокі і доволі суперечливі. В роботі Al Ja'bari та спів., в яку було включено та рандомізовано в дві групи 42 пацієнтки після мастектомії, через шість місяців після операції не було різниці (p=0,951) в частоті ПМБС в групі пекторальної блокади та в групі без неї [97]. Схожий результат був отриманий в ретроспективному дослідженні G Besch та спів. (191 пацієнтки), де через шість місяців не було знайдено різниці між групами ПБ і системнлї аналгезії (p=0,25) [98]. Натомість в роботі Hassn A та спів., де пацієнткам перед мастектомією виконували пекторальну блокаду, хронічний біль після операції був у всі періоди спостереження статистично достовірно нижче в групі блокади ніж в контрольній: через один місяць (p=0,02), три (p=0,03) та шість місяців (p=0,002) [99]. В дослідженні A D Cassai та впів. (140 пацієнток) порівнювали частоту виникнення персистуючого післяопераційного болю через 3, 6, 9 та 12 місяців, нижча частота хронічного болю спостерігалась в групі пекторальної блокади в усі періоди, але статистично значима відмінність в частоті була лише через три місяці (p=0,039) [100]. Про вплив на хронічний біль інших міофасціальних блоків відомо мало. Так за даними T Fujii та спів. при виконанні перед мастектомією пекторальної блокади частота ПМБС через шість місяців була достовірно нижче ніж при виконанні блокади простору зубчастого м'язу (*serratus plane block*) (p=0,03) [101]. Натомість порівняння впливу пекторальної та

грудної паравертеьральної блокади, як найбільш вивченої техніки, на ПМБС, на скільки нам відомо, не проводилось. Таким чином актуальним є вивчення впливу міофасціальних блоків, зокрема пекторальної блокади, на персистуючий післяопераційний біль в онкохірургії молочної залози та порівняння їх впливу з грудною паравертебральною блокадою в різні періоди після операції.

Хірургічна травма викликає в організмі нейроендокринні, метаболічні та цитокінові зрушення, наслідком чого є тимчасове пригнічення імунної функції [102]. Ці зрушення називають стрес-відповіддю організму, яка має адаптаційно-компенсаторний характер, але за її надмірності може набути патологічного спрямування [103]. Нейроендокринна відповідь полягає у численних гормональних змінах насамперед у підвищеній секреції стимулюючих гормонів гіпофізу, а також активації симпатичної нервової системи.

Після початку хірургічного втручання під дією адренокортикотропного гормону швидко наростає секреція кортизолу корою наднирників. Від базового рівня в плазмі біля 400 нмоль/л концентрація наростає досягаючи піку через 4-6 годин і може сягати більше 1500 нмоль/л [104]. Кортизол вважається протизапальним адаптаційним гормоном, дія якого направлена на ліквідацію запалення, набряку травмованих тканин, на перебудову метаболізму для енергетичного забезпечення травмованих тканин [105].

Надмірна продукція кортизолу викликає глюконеогенез в печінці, що веде до підвищення рівня глюкози в плазмі крові, що сповільнює загоєння ран та асоціюється з такими ускладненнями як інфекція, ішемія, сепсис. [106] Також було встановлено, що підвищення концентрації кортизолу в плазмі крові пропорційне величині операційної травми [107]. На рівень кортизолу може впливати вид анестезіологічного забезпечення [104]. Переривання аферентної стимуляції та зменшення нейроендокринної відповіді можливо досягти застосовуючи епідуральну, спінальну або реґіонарну анестезію [104]. Так застосування паравертебральної блокади згідно дослідження O’Riain S C, знижувало рівень кортизолу через 4 години після операції в порівнянні з загальною анестезією без блокади [108]. Можна припустити, що аналогічний

ефект матиме і пекторальна блокада (ПБ), проте цілеспрямованих досліджень в цьому напрямку не проводилось.

Цитокіни складають групу білків з низькою молекулярною масою, що продукуються при пошкодженні тканин здебільшого Т-хелперами та макрофагами. За своїми фізіологічними ефектами IL-1β, IL-6, та TNF-α відносять в більшій мірі до прозапальних цитокінів, а IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 та IL-13 до протизапальних. Прозапальні цитокіни грають велику роль в відповіді організму на операційну травму. Вони підтримують та посилюють локальний запальний процес [104], активують нейроендокринну відповідь організму [106], грають роль в формуванні хронічного больового синдрому [110].

За сучасними уявленнями IL-6 грає ключову роль в формуванні системної запальної відповіді на пошкодження нервової тканини [110] та асоціюється з формуванням хронічного болю. Після травми концентрація в плазмі IL-6 зростає значимо через 4-6 годин досягає піку через 24 години і може виявлятися до 10 діб [111]. За дослідженням Koch A. та спів. плазмова концентрація IL-6, IL-1b, IL-2, IFN-g, TNF-a корелює із інтенсивністю хронічного болю [112,113]. Також було виявлено зв’язок вищого рівня IL-6 з пухлинною інвазією та метастазуванням у пацієнток на рак молочної залози [114].

Цитокіни (особливо IL-6) зумовлюють ряд процесів які називають гострою фазою запалення, одним з елементів якої є продукція білків гострої фази запалення. До цих білків відносять с-реактивний протеїн, фібриноген та інші. Плазмовий рівень С-реактивного білку (СРБ) зростає пропорційно ступеню пошкодження тканин із періодом напіввиведення 19 годин [115]. Останнім часом його розглядають як маркер прогнозу захворювання на рак молочної залози незалежно від стадії, як білок який зв’язується із фосфоліпідами стінки пухлинних клітин і неспецифічно відображає в’ялотекучий запальний процес в організмі [116]. За даними Hashimoto K та спів. підвищення рівня с-реактивного білку зв’язано із післяопераційними ускладненнями і є маркером розвитку та інтенсивності хронічного болю через 3 та 12 місяців після мастектомії [117,118].

Вибір методу анестезії має вплив на розвиток стрес-відповіді організму на операційну травму, що особливо може бути важливим у пацієнтів з онкозахворюваннями [103,119]. В експериментах на тваринах показано, що реґіонарна анестезія зменшує метастазування клітин аденокарциноми молочної залози [120]. Згідно ретроспективного дослідження Exadaktylos AK та спів., в групі де використовували паравертебральну анестезію ризик рецидиву або метастазування протягом року після операції був достовірно менше [121]. Стосовно пекторальної блокади на скільки нам відомо таких досліджень не проводилось. Також вкрай мало досліджень які вивчають вплив цього блоку на стрес-відповідь організму. Що є полем для подальших наукових досліджень.

1.3. Характеристика реґіонарних методик аналгезії операцій на молочній залозі та їх анатомічне підґрунтя.

Реґіонарні методики аналгезії та анестезії для операцій на молочній залозі представлені на даний час широким спектром, що стало можливим із-за поглиблення знань анатомії та фізіології іннервації цієї ділянки. Різноманіття видів онкопластичних операцій вимагають розуміння іннервації не лише безпосередньо молочної залози, а і сусідніх ділянок: аксилярної ямки, бокової поверхні грудної клітки та передньої черевної стінки. Чутлива іннервація молочної залози та передньо-латеральної поверхні грудної стінки забезпечується трьома групами нервів і складається з іннервації шкіри/підшкірної клітковини та м’язів [46].

Перша група нервів це передні та бокові шкірні гілки 2 по 6 міжреберних нервів та гілки першого та другого міжреберних нервів (n. intercostobrachialis), зоною іннервації якого є дно пахвової ямки та медіальна поверхня плеча [122]. Другою групою нервів є надключичні гілки (nn. Supraclaviculares) плечового сплетення, які живлять шкіру краніальної частини молочної залози. Третьою групою є чотири нерви плечового сплетення, які здебільшого іннервують м’язи грудної стінки. Це присередній та бічний грудні нерви (Nn. pectoralis medialis та lateralis), що несуть больову та рухову імпульсацію від великого та малого

грудних м’язів та мінливо шкірну чутливість над великим грудним м’язом [123]. Наступними двома нервами плечового сплетення є грудо-спинний нерв (N. Thoracodorsalis) та довгий грудний нерв (n. thoracicus longus), що іннервують найширший м’яз спини та передній зубчастий м’яз. Іннервація молочної залози та грудної стінки різними групами нервів унеможливлює перекриття однією блокадою всієї ділянки операційного поля при обширних онкологічних операціях в мамології.

Техніка реґіонарних міофасціальних блокад полягає у введені анестетика в певні анатомічні простори, де знаходяться вищевказані нерви без безпосередньої візуалізації цих нервів [124]. Анестетик розтікаючись у просторі забезпечує блокаду цих нервових структур. Основними реґіонарними техніками для аналгезії в хірургії молочної залози є грудна епідуральна та грудна паравертебральна блокади (ПВБ). А також новітні блокада простору м’язу-випрямляча хребта (Erector spinae plane block), блокаду простору переднього зубчастого м’язу (Serratus Anterior Plane Block), пекторальна I і II (Pectoral Nerve Block (Pec I, II)), блокада грудно-міжребрового простору (Pecto-intercostal fascial plane block), позадупластинкова блокада (Retrolaminar Block) [46].

В літературі, як одиничні випадки або серії випадків, є дані про застосування в онкохірургії молочної залози блокади міжреберних нервів [125], блокади ромбоподібно-міжребрового та підзубчастого простору (Rhomboid Intercostal and Subserratus Plane Block (RISS)) [126], зубчасто-міжреброва фасціальна блокади (Serratus intercostal fascial block (SIFB)) [127, 128], блокади середньої точки між поперечним відростком та плеврою (Mid-Point Transverse Process to Pleura block (MTP)) [129], блокади простору поперечного грудного м’язу (Transversus Thoracic Muscle Plane Block) [130], інтраплевральної блокади [131] та блокади плечового сплетення [132].

Популярність грудної епідуральної блокади в онкохірургії молочної залози останнім часом знижується [58]. Це пов’язано з складністю її виконання на верхньогрудному рівні, дискомфортом для пацієнта, симпатичним блоком з гіпотензією та можливими ускладненнями, такими як пункція твердої мозкової

оболонки, високий спінальний блок, та системною токсичністю місцевих анестетиків [46]. Крім того її не зручно використовувати в хірургії одного дня [58]. Ця техніка залишається актуальною лише для двосторонніх операцій, та тривалих операцій з переносом клапотя (TRAM та DEIP) [46]. В рекомендаціях групи PROSPECT для онкохірургії молочної залози замість епідуральної анестезії рекомендовано використовувати паравертебральну [25].

Із нових малоінвазивних міофасціальних блоків для знеболення молочної залози один із найпоширеніших є блокада простору м’язу-випрямляча хребта (Erector spinae plane block (ESPB)) [133]. В хірургії новоутворень молочної залози в рандомізованому дослідженні Gürkan Y та спів. в групі блокади простору м’язу-випрямляча хребта в порівнянні із лише загальною анестезією у пацієнток спостерігалась статистично достовірно менша потреба в морфіні в перші 24 години після операції. [134]. Але в дослідженні Altıparmak B та спів., в якому порівнювали пекторальну блокаду з блокадою простору м’язу-випрямляча хребта для аналгезії під час та після модифікованої радикальної мастектомії, достовірно менша потреба в наркотичних анальгетиках та рівень болю через 1, 2, 12 і 24 години в післяопераційному періоді був у пацієнток після пекторальної блокади [135]. Аналогічно результат був отриманий в дослідженні, Gad M та спів. [136].

Позадупластинкова блокада (Retrolaminar Block) була запропонована як різновид ПВБ [137,138]. Використання цього блоку для мастектомії приводило до зменшення інтенсивності болю в ранньому післяопераційному періоді та подовження часу до першого знеболення [139]. В дослідженні Murouchi T та спів. при порівнянні позадупластинкової блокади із ПВБ для мастектомії, прийшли до висновку про аналгетичну перевагу паравертебральної [140]. Наявність ефективніших реґіонарних технік робить Retrolaminar Block менш популярним для аналгезії операцій в мамології.

Одна з найбільш вивчених та найпоширеніших в хірургії молочної залози є блокада простору переднього зубчастого м’язу (Serratus Anterior Plane Block (SAP)). За своєю суттю SAP блок є аналогом пекторальної блокади [46], деякі автори пропонують називати ці два блоки одним терміном [141]. Блок забезпечує

аналгезію передньо-бічної поверхні грудної клітки від Т2 до Т9, ділянки аксили та внутрішньої поверхні плеча, за рахунок блокади бокових шкірних гілок міжреберних нервів, n. intercostobrachialis, n. thoracodorsalis та n. thoracicus longus [142]. В рандомізованих дослідженнях використання SAP блоку в онкохірургії молочної залози в післяопераційному періоді зменшувало потребу в опіоїдах та подовжувало час до введення анальгетиків [143, 144,145]. При порівнянні блокади простору переднього зубчастого м'язу з ПВБ для знеболення торакальних операцій, ПВБ зумовлює кращу аналгезію [146].

Дві блокади були винайдені для знеболення передніх гілок міжреберних нервів, медіальної частини молочної залози. блокада грудно-міжребрового простору (Pecto-intercostal fascial plane block (PIFB)) [127], та блокада простору поперечного грудного м'язу (Transversus Thoracic Muscle Plane Block) [147]. Ці блоки корисні, як додаток до блокади латеральних гілок міжреберних нервів (пекторальної, SAP блоку), тому застосовується в комбінації з ними [148, 149]. В онкохірургії молочної залози основна больова імпульсація припадає на латеральні гілки міжреберних нервів, медіальні ж залучаються в меншій мірі, тому як моноаналгетична техніка цей блок не використовується [150].

Пекторальна I блокада (Pec I) запропонована Rafael Blanco в 2011 році, як альтернатива грудній паравертебральній та епідуральній блокадам [151]. Вона викликала великий інтерес в анестезіологічному світі і стала першою в цілій серії міофасціальних блоків грудної стінки. Суть її полягає в блокуванні Nn. pectoralis medialis та lateralis [152]. В оригінальній роботі Blanco описав що використовує цей блок із хорошим аналгетичним ефектом, але не уточнював для якого саме виду операцій на молочній залозі [151]. Так Cros J та спів. в своїй роботі не знайшли статистично достовірної різниці в рівні болю та потребі в наркотичних анальгетиках після онкологічних операцій на молочній залозі в групах пацієнток з Pec I блоком та без нього [38]. При порівнянні в рандомізованому дослідженні Pec I з пектроральною II блокадою з катетером після мастектомії, перша поступалася за рівнем післяопераційного болю, потребою в наркотичних анальгетиках, тривалістю знеболення та частотою блокади нервів, що лежать в пахвовій ямці

[153]. Тому на даний час Рес I блокада використовується в комбінації з іншими [6] або для знеболення імплантації підм'язових протезів [154].

Блокада міжреберних нервів за кістковими орієнтирами чи із ультразвуковою навігацією використовується для аналгезії в хірургії молочної залози давно [155], але не набула широкого поширення через необхідність декількох ін'єкцій, що дискомфортно пацієнтці та більшого ризику пневмотораксу, токсичної дії місцевих анестетиків [152]. Інтерплевральна блокада, через свою близькість до паренхіми легені та високу резорбцію з фасціального простору, має значні ризики пневмотораксу та системної токсичної дії МА [131]. Блокада плечового сплетення не знеболює гілок міжреберних нервів і тому може бути застосована лише як додаткова, але має високу частоту ускладнень [156]. Ефективність блокади ромбоподібно-міжребрового та підзубчастого простору (RISS) та блокади середньої точки між поперечним відростком та плеврою (MTP) для онкохірургії молочної залози в літературі описана лише в поодиноких випадках, і має бути доведена рандомізованими дослідженнями.

Підсумовуючи вище викладене, іннервація молочної залози влаштована таким чином, що дозволяє її ефективно знеболювати поверхневими міофасціальними блоками. З іншого боку іннервація молочної залози забезпечується з різних джерел тому один блок не виключає всю больову імпульсацію. Для цього потрібна комбінація блокад. З поміж новітніх поверхневих міофасціальних блокад одною з найбільш ефективних і перспективних є пекторальна блокада (Рес II), а з поміж глибоких паравертебральна. Більшість із міофасціальних блокад запропоновані нещодавно, і накоплено мало інформації про них, тому вивчення їх дії залишається актуальним питанням.

1.4. Пекторальна та паравертебральна анестезії.

Анатомічні підґрунтям **параветебральної блокади** є наявність паравертебрального простору (ПВП). ПВП в грудному відділі представляє собою

вузьку клиновидну щілину, що простягається з обох сторін від хребта. ПВП на кожному рівні зв'язаний з цим простором рівнем вище та нижче, також через превертебральний та епідуральний простір зв'язаний із ПВП протилежної сторони [157,158]. На своєму рівні ПВП сполучається з епідуральним простором через міжхребцеві отвори, а з іншого боку із міжребровими просторами. [159] Симпатичний стовбур, спинномозкові нерви, що діляться тут на задні та передні гілки, жир та міжреброві судини розміщенні в ПВП [160]. Таким чином, при введенні місцевого анестетика в цей міофасціальний простір виникає на відповідному рівні унілатеральний симпатичний та соматичний блок [157]. Під ультразвуковою навігацією ПВП добре ідентифікується, як гіпоехогенна тінь під якою смужка гіперехогенної плеври, а над нею гіперехогенні реброво-поперечні зв'язки [161].

При введені в ПВП на рівні 3-4 хребця місцевий анестетик поширюється більше в каудальному і менше в цефалічному напрямках [162,163,164,165]. Грудна ПВБ при високому краніальному поширенні може захоплювати нерви плечового сплетення (C5–C7) та надключичні нерви (C3–C4), але це малоімовірно при виконані на рівні Th3-4 [166].

ПВБ може виконуватися традиційно за кістковими орієнтирами по «втраті супротиву» та під ультразвуковим контролем [46]. Виконання під ультразвуковим контролем має переваги: дозволяє збільшити відсоток вдалих блокад та зменшити кількість ускладнень [40]. Запропоновано велику кількість різних доступів до ПВБ під контролем ультразвуку [160,161]. Відсутні дані по перевазі конкретного доступу [161], але на думку багатьох авторів виконання ПВБ технікою in-plane в сагітальному положенні датчика є найзручніше [160].

Вперше ПВБ була виконана Hugo Sellheim в 1905. і з того часу вона пройшла довгий шлях занепаду та пізніше ренесансу в шістдесятих роках минулого століття [167]. Деякі автори називають ПВБ «золотим стандартом» реґіонарної анестезії молочної залози [124]. Група експертів PROSPECT рекомендує її як реґіонарну анестезію вибору для великих операцій, таких як мастектомія [25]. Її аналгетична ефективність доведена в багатьох дослідженнях,

що показують низька метааналізів. Їх висновки такі: в перші 48 годин після операції ПВБ зумовлює нижчий рівень болю в порівнянні з лише загальною анестезією [168]; використання ПВБ зменшує рівень болю перші 6 годин після операції, потребу в анальгетиках, нудоту і блювання, тривалість перебування в стаціонарі та підвищує задоволеність пацієнток [169]; ПВБ зменшує біль перші 72 години після операції, інтра- та післяопераційну потребу в опіоїдах, нудоту та блювання та хронічний біль через 6 місяців [40]. Дані стосовно переваги катетеризації ПВП та подовженої інфузії МА в порівнянні з одномоментною блокадою не переконливі [170,171].

Літературні дані про вплив ПВБ на інтраопераційну потребу в опіоїдах дещо гетерогенні [43, 166, 172]. Але в більшості досліджень ПВБ призводить до зниження дози наркотичних анальгетиків під час операції. Цьому підтвердженням є метааналіз Terkawi AS та спів, в який було включено 24 рандомізованих контрольованих досліджень показало статистично достовірне зменшення потреби в інтраопераційних опіоїдах при використанні ПВБ, [40].

В літературі представлені доволі різнорідні дані стосовно впливу ПВБ на хронічний біль [46]. Так ряд досліджень вказують на зниження частоти ПМБС: в дослідженні Kairaluoma PM та спів. інтенсивність болю при рухах через 1, 3 та 6 місяців після операції була нижче у хворих яким виконувалась перед розрізом ПВБ [34]. Karmakar MK та спів. в рандомізованому дослідженні не виявили статистично достовірної різниці через 3 та 6 місяців в частоті виникнення ПМБС при використанні ПВБ, але рівень цього болю був нижче, симптомів нейропатії менше та фізичний та психологічний стан пацієнток краще [37]. В метааналізі проведеному Heesen M та спів., в який увійшли сім досліджень із загалом 559 пацієнтками, оцінювали ПМБС, після ПВБ через 3, 6 та 12 місяців та не виявили різниці в рівні болю [174]. Таким чином питання впливу ПВБ на хронічний біль після онкохірургії молочної залози залишається не з’ясованим і є актуальною темою для вивчення.

Застосування ПВБ за даними літератури позитивно впливає на якість післяопераційного відновлення, але ці дослідження поодинокі із невеликою вибіркою [175,176,177].

Слабкою стороною ПВБ є можливість виникнення ускладнень та доволі високий відсоток невдалих блокад. Невдалі або неефективні блокади трапляються за різними джерелами до 5,6% [40]. Більший відсоток невдач при використанні техніки за кістковими орієнтирами – 5,6% [40, 178] ніж піж контролем ультразвуку – до 2,3% [178]. До дослідження Lönnqvist PA та спів. 1995 року не проводилось проспективних досліджень ускладнень ПВБ [39]. На думку Pawa A, оскільки даних з проспективних досліджень мало, а в ретроспективних аналіз ускладнень різниться від дослідження до дослідження, то поки не можливо зробити остаточне заключення стосовно цього питання [160].

Пекторальна блокада (Pec II) вперше була запропонована Rafael Blanco в 2012 році, як модифікацію попередньої Pec I блокади [1]. В літературі зустрічаються декілька альтернативних назв цього блоку, що викликає деяку плутанину [179]. Так крім оригінальної назви Pectoral Nerve Block Type II (Pec II) [1], зустрічається Pecs block [180, 181, 182], PecS II[183], Pectoralis-serratus interfascial plane block [184], Modified Pectoral Plane Block [136].

Дія ПБ II (Pec II block) забезпечується введенням місцевого анестетика на рівні 3-4 ребер в простори між великим та малим грудними м’язами та між малим грудним та переднім зубчастим м’язами. В першому пролягають присередній та бічний грудні нерви [185,186]. Рахується, що введення анестетика між малим грудним та переднім зубчастим м’язами забезпечує його розповсюдження в цьому просторі із блокадою бокових шкірних гілок 2 по 6 міжреберних нервів, та потрапляння МА в пахвову порожнину із блокадо гілок плечового сплетення – грудоспинного, довгого грудного та міжреброво-плечового нервів [1].

Нервами, залученими в іннервацію молочної залози, на які дія пекторальної блокади не поширюється, є передні шкірні гілки 2 по 6 міжреберних нервів, які іннервують парастернальну ділянку, та надключичні гілки шийного сплетення, що живлять шкіру підключичної ділянки, яка не завжди задіяна під час

хірургічного втручання [175]. Таким чином, на відміну від грудної епідуральної та паравертебральної блокади, що знеболюють зону іннервації міжреберних нервів відповідного рівня, пекторальна додатково знеболює гілки плечового сплетення, та міжреброво-плечові нерви, але парастернальна ділянка залишається не знеболена [1, 163].

Класична техніка ПБ запропонована Blanco R та спів.[1]. Виконується під ультразвуковим контролем, але описані методики під контролем зору під час операції [187, 188].

Більшість досліджень свідчать, що застосування пекторальної блокади в онкохірургії молочної залози в порівнянні з лише загальною анестезією забезпечує менший біль [36,182,190,191,193,193,194] та знижує потребу в опіоїдних анальгетиках перші 24 години після операції [97, 182, 193]. Також використання ПБ в порівнянні із системним знеболенням збільшує час до першого введення анальгетиків в післяопераційному періоді [99,195,196,197,198].

Вплив ПБ на інтраопераційну потребу в наркотичних анальгетиках залишається відкритим, так як результати досліджень сильно різняться. Інтраопераційна потреба в опіоїдах, згідно метааналізу Versyck B та спів., була однакова при застосуванні ПБ та системної аналгезії [195]. У роботі Bashandy GM та спів. при порівнянні пекторальної блокади та системної аналгезії під час мастектомії, пацієнтки в групі блокади потребували менше фентанілу ($p<0,001$) [193]. Схожий результат був отриманий в роботі M N та спів. для різних операцій з приводу новоутворень молочної залози: доза фентанілу під час операції була нижчою після пекторальної блокади порівняно з системною аналгезію ($p<0,001$) [196]. Натомість в досліджені Versyck B та спів. не виявили різниці в інтраопераційних дозах суфентанілу ($p=0,730$) [182]. Kamiya Y та спів. отримав аналогічні дані щодо інтраопераційної потреби в реміфентанілю ($p = 0,95$) [36].

Триває вивчення ефектів пекторальної блокади на якість післяопераційного відновлення. Так одні дослідження вказують на вищий рівень за шкалою задоволеності у пацієнтів після ПБ [99,196], інші не знаходять різниці [36,182].

Мало даних в літературі про вплив ПБ на виникнення хронічного болю після онкохірургії МЗ. Al Ja'bari A та спів. через шість місяців після мастектомії з і без аксилярною лімфодисекцією не виявив різниці в частоті ПМБС [97]. В ретроспективному аналізі Besch G та спів. 191 пацієнток не було знайдено впливу ПБ на виникнення ПМБС через 6 місяців після операції (odds ratio 0,68 [95% CI: 0,36-1,31], p=0,25), але автори зазначають, що дослідження має велику кількість обмежень і ця тема є предметом для подальших дебатів [98]. Таким чином отримані дані про вплив ПБ на виникнення ПМБС мають обнадійливий характер і потребують подальших проспективних досліджень для вирішення піднятих питань.

В деяких дослідженнях порівнювали ефективність пекторальної та паравертебральної блокад [163,201,202,203,204,205]. Дані отримані в них відрізняються через використання різних технік блокад, різних місцевих анестетиків та їх об'ємів, та методів оцінки результатів. Так Syal K з спів. отримали статистично значимо вищі оцінки рівню болю після операції в групі пекторальної блокади, хоча слід зазначити в цьому дослідженні вони використовували лише 20 мл МА замість 30 мл для ПБ [202]. В досліджені Kulhari S та спів. біль після операції був однаковий в обох групах [163]. А Wahba SS доповідає, що в перші післяопераційні 12 годин оцінка за цифровою рейтинговою шкалою болю була нижче в групі ПБ, а з 12 по 24 годину в групі ПВБ [203].

Післяопераційна потреба в наркотичних анальгетиках (пацієнт-контрольована аналгезія морфіном) була вище в групі ПВБ, з статистичною достовірністю в двох дослідженнях [163, 203]. Потреба в опіатах була однакова в досліджені El-Sheikh SM [204], та статистично значимо вища була в групі ПБ в дослідженні Hetta DF [184]. Syal K спостерігав більше використання фентанілу для післяопераційного знеболення після аналгезії ПБ, але без статистичної значимості [202]. Час до першого знеболення сильно варіює від дослідження до дослідження через різні схеми мультимодального аналгезії, але в більшості досліджень був довше в групі ПБ [163, 203, 204, 205] і лише в дослідженні Syal K та Hetta DF був зворотній результат [184, 202].

Інтраопераційна доза фентанілу вивчалась в роботі Wahba SS, де була нижче в групі ПБ 105 (95–110) мкг та127,5 (110–145) мкг (p<0,001) [203]. В досліджені Sopena-Zubiria LA та спів. спостерігалась менша потреба в додаткових болюсах пропофолу під час операції в групі ПБ [206]. Таким чином наявні дослідження, що порівнюють ПВБ та ПБ, нечисленні, з різнорідними результатами та здебільшого описують лише аналгезію в ранньому післяопераційному періоді. Залишаються невизначеними питання порівняння інтраопераційної аналгезії, можливого впливу на ускладнення віддаленого післяопераційного періоду – ПМБС та на швидке відновлення після операції цих двох реґіонарних методик.

Підсумовуючи вище викладене пекторальна блокада є перспективною реґіонарною технікою періопераційної аналгезії для онкохірургії молочної залози. Але її вплив на інтраопераційну потребу в опіоїдах, хронічний післяопераційний біль, якість післяопераційного відновлення широко варіюють за даними літератури, тому ці питання потребують більш широкого вивчення. Крім того її вплив на хірургічну травму та системну запальну відповідь організму практично не вивчалась до цього часу і має теж певний науковий інтерес. Актуальним також є дослідження направлене на порівняння за багатьма параметрами ПБ та ПВБ, для визначення кращого способу аналгезії в хірургії новоутворень молочної залози з позиції раннього та віддаленого післяопераційного періоду, безпеки та концепції швидкого відновлення пацієнтів.

РОЗДІЛ 2.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика пацієнток в групах дослідження

Дане дослідження являло собою проспективне рандомізоване відкрите одноцентрове когортне клінічне дослідження. Критеріями включення були: жіноча стать, вік від 18 до 80 років, наявність інформованої згоди на втручання, ступінь анестезіологічного ризику за ASA I-II, операція – планова унілатеральна мастектомія або квадрантектомія із аксилярною лімфодисекцією. Критеріями не включення були: непереносимість місцевих анестетиків, індекс маси тіла більше 35 кг/м2, вагітність, хронічний біль в руці, грудній клітці, постійний прийом знеболюючих та медикаментів для лікування хронічного болю, попередня операція на цій грудній залозі, перенесена радіотерапія цієї залози, прийом антикоагулянтів або порушення гемостазу, запалення шкіри в місцях введення анестетика, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Критеріями виключення були: хибне виконання блокади, технічні помилки в наборі та виконанні лабораторних та нелабораторних вимірювань, відмова в кооперації в ранньому післяопераційному періоді.

Рандомізація пацієнтів здійснювалась після включення в дослідження методом запечатаних конвертів. Заздалегідь були підготовлені та запечатані 102 конверти із числами від 1 до 3, що відповідали групі, в яку включався пацієнт. Цифра один – група СА, де не проводилось жодної блокади, цифра два – група ПБ, де виконувалась пекторальна блокада, та цифра три – група ПВБ, цим пацієнтам виконувалась паравертебральна блокада. Перед виконанням операції випадково вибраний конверт розкривався і відповідно цифрі, пацієнт був включений в одну з трьох груп.

На дослідження отримано дозвіл комісії з біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол №8 від 23.10,2017, голова комісії д.філос.н., професор Пустовіт С.В) на етапі планування роботи. Кожна пацієнтка була інформована про порядок дослідження та методи, на що давала згоду.

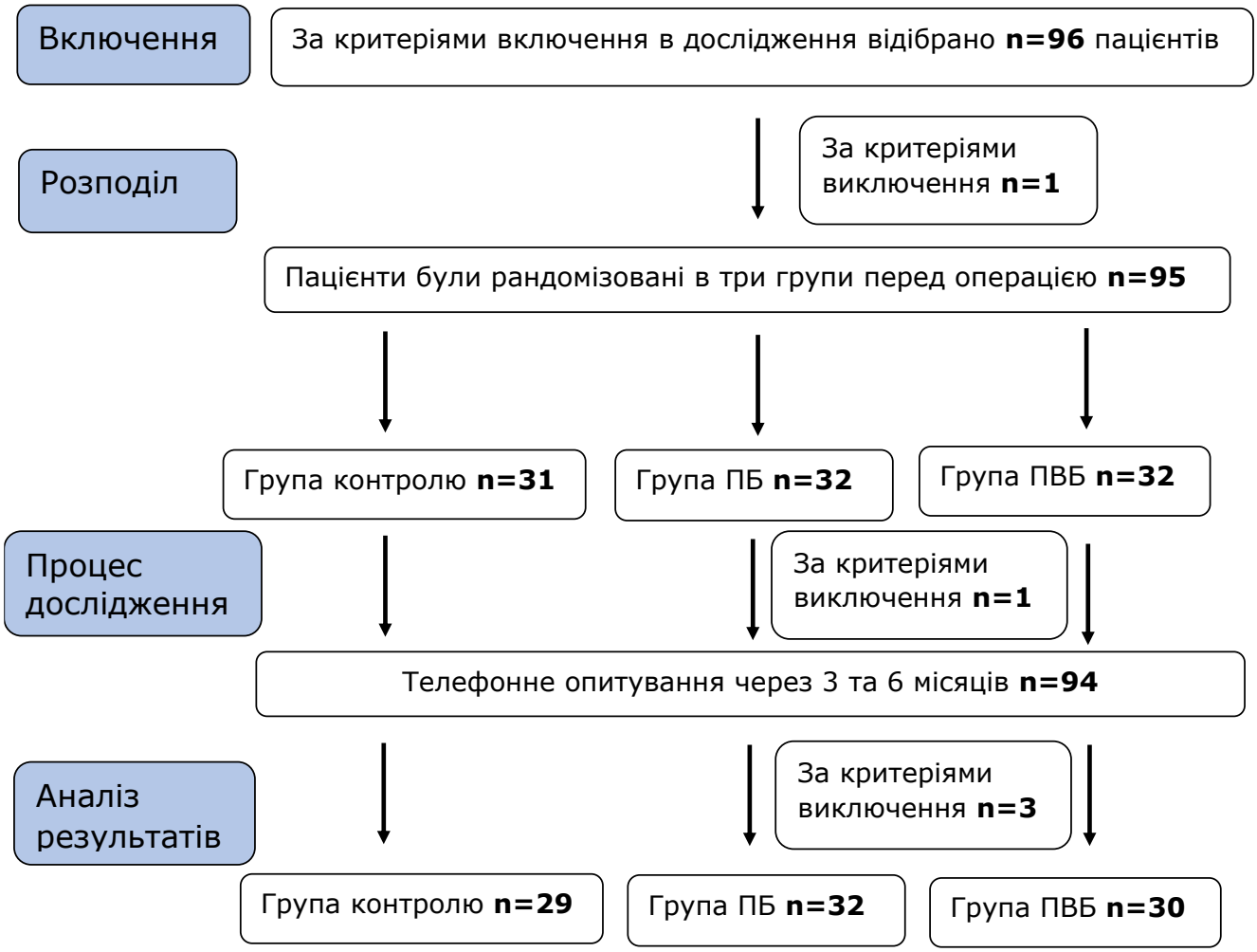

Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Протягом 2017-2019 рр. було досліджено 91 пацієнтка, що перебували на стаціонарному лікуванні в центрі хірургії та онкохірургії клінічної лікарні "Феофанія" та були прооперовані з приводу новоутворень молочної залози, різного характеру (Рис. 2.1). Пацієнтам в плановому порядку виконувалась модифікована радикальна мастектомія за Маденом або квадрантектомія із аксилярною лімфодисекцією.

Таблиця 2.1

Характеристика груп пацієнтів

	Група ПБ	**Група ПВБ**	**Група СА**	**p-value**
Кількість пацієнтів	32	30	29	
Вік, роки	57,4(±11,32)	54,9 (±11,31)	56,17 (±12,33)	0,620
Вага, кг	75,1(±12,94)	73,1 (±12,29)	71,1 (±13,36)	0,604

Мастектомії/Квадрантектомії	13/19	11/19	12/17	0,928
ASA I/II*	13/19	9/21	8/21	0,553
Тривалість операції, хв	103,0 (±36,99)	114,8 (±29,33)	96,9 (±31,61)	0,068

Примітка. * ASA – American Society of Anaesthesiologists

Статистично достовірної різниці між групами за віком, вагою, тривалістю операції, ступенем анестезіологічного ризику та співвідношенням видів операцій не було (Табл. 2.1). В всіх трьох групах кількість пацієнток різної вікової групи не відрізнялась (Табл. 2.2). Слід зауважити що більша кількість пацієнток була середнього та молодого віку (18-64 роки), а кількість пацієнток літнього віку (≥65 років) була співставна в всіх групах і становила – 28,1% в групі ПБ, 23,3% в групі ПВБ та 25,5% в групі СА (p=0,743 за критерієм χ2).

Таблиця 2.2

Характеристика груп пацієнтів за віком

Вік	**Група ПБ**	**Група ПВБ**	**Група СА**	**p-value**
Загальна кількість	32	30	29	
≤ 30 років	0	0	1	0,752
31-40 років	3	5	2	0,386
41-50 років	6	4	7	0,766
51-60 роки	9	11	6	0,287
61-70 років	13	9	12	0,411
≥71 років	1	1	1	0,553

Примітка. *статистично значуще $p < 0,05$.

Частина пацієнток в доопераційному періоді проходила неоад'ювантну хіміотерапію. Їх кількість в групі ПБ складала 15,6% , групі ПВБ – 20% та в групі СА - 13,8% СА (p=0,458 за критерієм χ2). Серед досліджуваних груп статистично достовірної різниці в кількості пацієнток що палили не було.

Пацієнтки перед операцією проходили затверджений лікарнею для даного виду операції протокол лабораторних та інструментальних обстежень. Згідно цих обстежень значимої патології за даними ЕКГ та рентгенівських досліджень грудної клітки у жодної пацієнтки не було виявлено. Лабораторні обстеження пацієнток статистично достовірно не відрізнялись в трьох групах (Табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Результати лабораторних досліджень перед операцією.

Вік	**Група ПБ**	**Група ПВБ**	**Група СА**	**p-value**
Загальна кількість	32	30	29	
Гемоглобіну, г/л	123(±16,31)	129(±18,25)	119(±13,46)	0,491
Кількість лейкоцитів, 10^9	5,9 (±1,24)	6,3 (±1,74)	7,2(±1,12)	0,385
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (±0,97)	4,7 (±0,89)	4,9 (±1,06)	0,751
Загальний білок, г/л	71 (±7,33)	73 (±9,45)	68 (±6,91)	0,564
Креатинін, мкмоль/л	76 (±21,65)	69 (±19,49)	79 (±17,21)	0,648
Сечовина ммоль/л	6,3 (±2,74)	5,6 (±2,42)	7,1 (±3,02)	0,271
Білірубін, мкмоль/л	15 (±4,23)	13 (±3,71)	16 (±5,11)	0,337
Фібриноген, г/л	3,7 (±0,96)	3,3 (±0,83)	2,9 (±0,69)	0,125
Протомбіноіий індекс, %	91 (±3,62)	93 (±4,05)	88 (±2,49)	0,483

Примітка. *статистично значуще $p < 0,05$.

2.2. Протокол анестезіологічного забезпечення та післяопераційного знеболення.

Періопераційні процедури в трьох групах були схожі і відповідали локальному протоколу підготовки, обстеження та безпеки проведення анестезії лікарні «Феофанія». Після поступлення в операційну кімнату пацієнтам налагоджували переферичний венозний доступ та стандартний моніторинг, що включав пульсоксиметрію, неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), ЕКГ-моніторинг, капнографію. Внутрішньовенно вводився діазепам 5 мг та нестероїдний протизапальний (кетопрофен – 100 мг). Після цього виконавали відповідну блокаду, якщо пацієнт був рандомізований в групу ПВБ або ПБ. Методом знечулення була тотальна внутрівенна анестезія. Індукція в загальну анестезію пропофолом 2 мг/кг, фентанілом 1-2 мг/кг. Якщо пацієнтці виконували блокаду, то індукція починалась через 20 хв після її виконання. Прохідність дихальних шляхів підтримували встановленням ларингіальної маски. Штучна вентиляція легень проводилась апаратом Primus (Dräger, Germany). Підтримка тотальної внутрішньовенної анестезії пропофолом шляхом постійної інфузії. Безперервне введення медикаментів здійснювали перфузійніми насосами

PerfusorSpaseB. (BraunMelsungenAG, Germany). Додаткові болюси фентанілу по 50 мкг вводили при рухових реакціях або збільшені частоти серцевих скорочень або підйомі середнього артеріального тиску більше ніж на 20% від початкового. При зниженні тиску більше 20% від початкового значення, корекцію гіпотензії проводили інфузією збалансованим розчином кристалоїдів, а при знижені середнього АТ нижче 65 мм. рт. ст. – розчином норадреналіну. Всі етапи операцій відображали в наркозній карті щохвилинно, а також реєстрували реакцію пацієнта на розріз шкіри (так/ні).

Проводили постійний моніторинг та запис показників артеріального тиску неінвазивним методом кожні 5 хв, ЕКГ з контролем інтервалу ST і SpO_2 за допомогою монітора SiemensSC 9000 XL (Germany). Кількість введеного пропофолу та фентанілу реєстрували в наркозній карті.

Після операції пацієнтів переводили для спостереження до відділення хірургії та онкохірургії. Там реєстрували рівень болю, АТ, частоту серцевих скорочень, SpO_2 відразу, через 1, 2, 6, 12, 18, 24 та 48 години після операції. Якщо пацієнт знаходився в стані сну то вимірювання не проводилось. При середній та сильній інтенсивності болю або на вимогу пацієнта вводили кетопрофен внутрішньовенно 100 мг. кеторолаку (КЕТОНАЛ® 5% 2мл, Sandoz, Словенія). Якщо після цього аналгезія була недостатньою і біль залишався середнім та сильним – в/м вводили наркотичний анальгетик тримепередин 20 мг (Промедол 2% 1 мл, ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров’я народу»).

Також реєстрували час першого вставання пацієнтки з ліжка та першого прийому рідини або їжі. Післяопераційна нудота та блювання оцінювали за чотирьохбальною шкалою: 1 – нема нудоти, 2 – нудить, 3 – одноразове блювання, 4 – багаторазове блювання. Також фіксували ускладнення, які можуть бути пов’язані із блокадами.

2.3. Техніка пекторальної та грудної паравертебральної блокади та оцінка поширення блоку.

Пекторальна блокада виконувалась за методикою, описанною R. Blanco [1]. Для візуалізації анатомічних структур використовували ультразвуковий апарат General electric Logiq E (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) з лінійним датчиком (8-15МН), який розміщували в підключичній ділянці перпендикулярно до середини ключиці, де візуалізуються великий і малий грудні м’язи, підключична артерія і вена. Безпосередньо під ними знаходиться перше ребро, від якого зручно починати відлік ребер. Зміщуючи датчик в бік пахви, зупинялись, коли було чітко видно передній зубчастий м’яз, на рівні третього-четвертого ребра. Отримавши оптимальну ультразвукову картинку, з дотриманням правил асептики, після знеболення шкіри розчином лідокаїну 1%, технікою in-plane, вводили голку Stimuplex D 50мм (B. BraunMelsungen AG, Germany), направляючи її на ребро, до рівня межі між малим грудним та переднім зубчастим м’язом. Гідроприпаруючи розчином 0,9% NaCl по 0,5 мл., ідентифікували простір між цими м’язами і туди вводили 20 мл. Розчину ропівакаїну 0,375% (Naropin®, AstraZeneca, Sodertalie Sweden). Спостерігали за розподілом місцевого анестетика, правильне введення підтверджувалось лінійною формою його розповсюдження. Після цього, підтягнувши голку так, щоб її кінчик розміщувався між малим і великим грудними м’язами, що підтверджували шляхом гідроприпарування розчином 0,9% NaCl, вводили в простір між цими м’язами 10 мл ропівакаїну 0,375%. (Рис.2.2 та 2.3).

Рис. 2.2. Місце введення голки для виконання пекторальної блокади за R. Blanco. Ультразвуковий датчик розміщений на рівні 3-4 ребра на лінії від середини ключиці до пахви. Голка вводиться технікою in-plane.

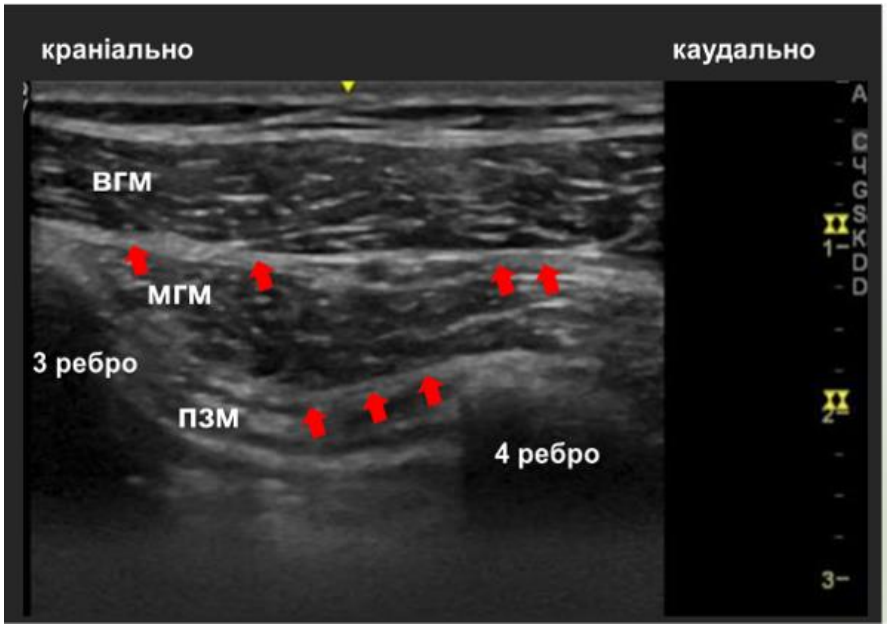

Рис 2.3. Соноанатомія пекторальної блокади. Анестетик вводиться в два міофасціальних простори: між малим та великим грудними м’язами та між малим грудним та переднім зубчастим м’язами (позначено червоними стрілками). ВГМ – великий грудний м’яз, МГМ – малий грудний м’яз, ПЗМ – передній зубчастий м’яз.

Паравертебральна блокада виконувалась на рівні 3-4 грудного хребця, в позиції хворої сидячи, під ультразвуковим контролем (ультразвуковий апарат General electric Logiq E з лінійним датчиком (8-15МН)) за методикою запропонованою O Riain [2]. З дотриманням правил асептики датчик розміщували паралельно остистим відросткам хребта, відступивши 2,5-3 см в бік ураженої сторони від середньої лінії. Після ідентифікації паравертебрального простору та інфільтрації шкіри розчином лідокаїну 1%, технікою in-plane, вводили голку Stimuplex D 50мм в напрямку паравертебрального простору. Після потрапляння кінчика голки в ПВП проводилась аспіраційна проба та повільно вводився розчин ропівакаїну 0,5% – 20 мл. (Рис.2.4 та 2.5)

Рис. 2.4. Місце введення голки для виконання паравертебральної блокади за O Riain. Ультразвуковий датчик, вкритий стерильним чохлом, розміщений на рівні 3-4 грудного хребця паралельно остистим відросткам з боку хірургічного втручання. Голка вводиться технікою in-plane.

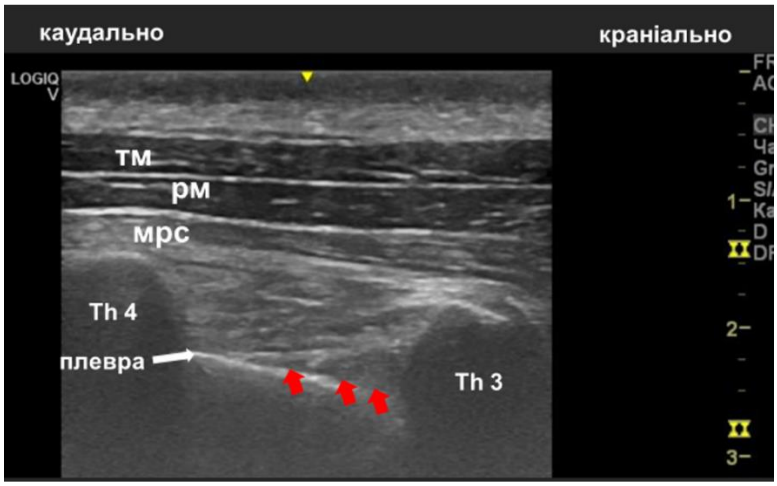

Рис. 2.5. Соноанатомія паравертебральної блокади. Паравертебральний простір візуалізується як гіпоехогенна трикутна тінь (позначено червоними стрілками). Th3-4 – поперечні відростки грудних хребців третього та четвертого, тм – трапецієвидний м’яз, рм – ромбовидний м’яз, мрс – м’яз розгинач спини.

В Україні на момент проведення дослідження сертифікованими були два місцевих анестетика тривалої дії ропівакаїн та бупівакаїн [207]. Ропівакаїн був

обраний для проведення блокади через меншу кардіотоксичність [132, 178]. Дослідження Kulhari S, де ПБ виконували 0,5% ропівакаїном, показало кращий її аналгетичний ефект над ПВБ для мастектомії [163]. Ми вирішили дослідити меншу концентрацію – 0,375%, яка до того ж відповідає по силі дії 0,25% бупівакаїну [208], який найчастіше використовують за літературними даними для цього виду блоку [124]. Для ПВБ концентація 0,5% ропівакаїну достатня для аналгезії [40] і за загальною дозою близька до дози використаної для ПБ.

Протягом процедури блокади і після неї фіксували показники гемодинаміки (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), дихання (сатурація капілярної крові, частота дихання) та суб'єктивні відчуття пацієнта з метою контролю внутрісудинного введення місцевого анестетика, або загальної резорбтивної його дії. Реєструвався час витрачений на проведення блокади. Відлік починався від початку обробки рук антисептиком і закінчувався витягненням голки зі шкіри. Після блокади через кожні 5 хвилин, поки пацієнтка була в свідомості, за допомогою поколювання стерильною голкою визначалась втрата тактильної чутливості в дерматомах від Т1 до Т8 та відповідно зона поширення блокади. Також фіксувались усі можливі ускладнення зв'язані з блокадами.

2.4. Методи оцінки больового синдрому в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді

Після операції біль оцінювали в спокої за Цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) відразу та через 1, 2, 6, 12, 18, 24, 48 годин. Якщо пацієнтка спала в потрібний час то вимірювання пропускали. ЦРШ (Numerical rating scales) добре корелює з іншими шкалами для оцінки болю [209]. Сила болю оцінювалась від 0 до 10, де 0 – «нема болю», а 10 – «максимальний біль який можна уявити». Оцінка 1-3 відповідає легкому ступеню болю, 4-7 – середньому, 8-10 – сильний біль.

В віддаленому післяопераційному періоді проводили опитування пацієнток шляхом телефонної розмови через 3 і 6 місяців. Телефонне опитування ефективно використовувалось для оцінки хронічного болю в попередніх дослідженнях [16, 66, 74, 98]. Дані були занесені в спеціально розроблену анкету, яка була створена

на основі англомовної короткої форми опитника МакГіла (Short form McGill Pain Questionnaire) [210] та опитника, що використовував Gärtner R та спів. в своєму дослідженні [52]. При телефонній розмові встановлювали: 1. рівень болю за уже знайомою пацієнтці ЦРШ болю від 0 до 10; 2. локалізацію болю рубець, аксилярна ямка, внутрішня поверхня плеча, бік грудної клітки та інші; 3. частоту виникнення протягом тижня; 4. впливу болю на якість життя, визначали так/ні; 5. наявність фантомних болей; 6. Наявність парестезії (нетипові відчуття: оніміння, поколювання, жар, струм та інше); 7. Наявність алодинії (відчуття болю на небольові стимули); 8. чи проводилась пацієнтці хіміотерапія; 9. чи проводилась променева терапія.

2.5. Лабораторні методи оцінки стрес-відповіді та системної запальної відповіді організму.

Під час роботи вивчались маркери системної запальної відповіді організму на хірургічну травму: кортизолу плазми, С-реактивного протеїну та інтерлейкіну 6 (IL-6). Визначення цих маркерів запалення проводилось за методом ферментно-посиленої хемілюмінісценції за допомогою автоматичного імунохемілюмінісцентного аналізатора Immulite 1000 (Siemens, USA). Ці аналізи визначались в імунологічній лабораторії клінічної лікарні "Феофанія". Забір венозної крові на визначення кортизолу плазми проводився безпосередньо перед операцією до введення премедикації, відразу після закінчення хірургічного втручання та на наступну добу натще до дев’ятої ранку. Згідно застосованої методики референтні значення кортизолу в сироватці крові зранку від 138 до 690 нмоль/л (5 – 25 мкг/дл), після обіду від 69 до 345 нмоль/л (2,5 – 12,5 мкг/дл). Забір крові на С-реактивний протеїн та інтерлейкін 6 проводився безпосередньо перед операцією та через добу після. Згідно застосованої методики референтні значення для СРБ від 0 до 11 мг/л та для IL-6 – від 0 до 7 пг/мл.

2.6. Статистична обробка результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали на персональному комп’ютері за допомогою статистичного пакету MS Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA) та R-statistic версія 3.4.0. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для кількісних даних визначали нормальність розподілу. Для нормально розподілених даних визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (σ) та похибку середнього значення (m). Для даних з розподілом відмінним від нормального визначали медіану та 25 та 75 перцентилі. Для визначення різниці між групами для нормально розподілених даних використовували критерії ANOVA, для даних з розподілом відмінним від нормального Kruskal-Wallis та Mann-Whitney. Якісні показники представлені в відсотках. Для їх порівняння використовували точний критерій Fisher або критерій хі-квадрату з апостеріорним порівнянням з урахуванням поправки Bonferroni. Відмінність вважали значущою при значенні $P<0,05$. Для виявлення взаємозв’язків між кількісними параметрами застосовували кореляційний аналіз із визначенням величини коефіцієнта лінійної кореляції Спірмена. Для виявлення взаємозв’язків між якісними дихотомічними змінними застосовували визначення відношення шансів (OR – Odds Ratio). Для визначення наявності зв’язку та тісноти цього зв’язку між окремими подіями застосовано визначення величини коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

РОЗДІЛ 3.

ПОШИРЕННЯ ПЕКТОРАЛЬНОЇ ТА ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЇ БЛОКАД ЇХ ВПЛИВ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

3.1. Тривалість процедури та поширення пекторальної та паравертебральної блокад.

Пекторальну та паравертебральну блокаду виконував лікар-анестезіолог, що володіє технікою реґіонарної анестезії під ультразвуковим контролем із попереднім досвідом не менше 30 успішних блокад. На виконання паравертебральної блокади в дослідженні витрачали 12 (10-15) хвилин (Табл 3.1), що було на дві хвилини менше ніж на виконання пекторальної блокади 14 (11,8-16), хоча статистично достовірної різниці це не мало (p=0,168 за критерієм Kruskal-Wallis). Триваліше виконання пекторальної блокади може бути пов’язане із введенням анестетика в два окремих міофасціальних простори – між переднім зубчастим та великим грудним м'язами, та між великим грудним та малим грудним м'язами. Натомість для ПВБ достатньо введення анестетика лише в один простір – паравертебральний. З іншого боку, як показало наше дослідження, ергономіка виконання пекторальної блокади зручніша, так як пацієнтка знаходиться в положенні лежачи на спині, а не сидячи, як при виконання паравертебральної анестезії. Звичайно, виконання ПВБ можливе а положенні лежачи на боці, але це за таких умов ідентифікація паравертебрального простору складніша [46]. Положення на спині зручне з двох причин, по-перше, це типова укладку для проведення мастектомії і додатково не витрачається час на позиціонування пацієнтки для проведення блокади, як в випадку паравертебральної. По-друге, це положення дозволяє глибоку седацію пацієнта або виконання блокади після індукції в загальну анестезію. Паравертебральна блокада потребує доступу до спини пацієнтки, що вимагає положення на боці або сидячого положення, яке використовувалось в нашому дослідженні. На висаджування пацієнтки додатково затрачався час, який не був врахований при підрахунку тривалості виконання цієї блокади.

Таблиця 3.1

Тривалість процедури блокади та поширення її на дерматоми

Група	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Тривалість процедури блокади, хв	14 (11,8-16)	12 (10-15)	0,168
Поширення блоку, дерматоми	4 (4-5,3)	3 (2-4)	0,007*

Примітка. * – Статистично значиме p<0,05.

Після тестування чутливості шкіри грудної клітки, було встановлено, що після виконання ПБ зона оніміння розповсюджувалась на 4 (4-5,3) дерматоми, що було статистично достовірно більше ніж після ПВБ – 3 (2-4) (p=0,007 за критерієм χ^2) (Табл 3.1). Подібне розповсюдження відмічав в своїй роботі Kulhari S із спів., де поширення анестезії після цих двох блокад були також 3 та 4 дерматоми, але в його роботі статистично значимої різниці між групами не було[163].

При більш ретельному аналізі, було виявлено, що крім середнього значення поширення зони аналгезії, залежно від виду блоку відрізняються також максимальні значення. Так у жодної пацієнтки в групі ПВБ оніміння не досягало більше п’яти дерматомів. На противагу цьому в групі ПБ у семи пацієнток блок поширювався до 6 дерматомів, що мало статистичну значимість (p=0,016 за критерієм χ^2) та у однієї до восьми (Табл 3.2). Поширення Максимальне поширення зони анестезії в групі ПБ було 8 міжреберних проміжків може бути клінічним підтвердженням експерементального дослідження на трупному матеріалі, де поширення контрастної речовини під час магнітно-резонансного дослідження в окремих випадках сягало до 8 міжребір’я [1]. Мінімальне поширення обох блокад було 2 дерматоми. В групі ПБ поширення аналгезії на два дерматоми спостерігалось у 2 пацієнток, а в групі ПВБ у 9, що мало статистичну значимість (p=0,052 за критерієм χ^2). Як відомо іннервацію молочної залози забезпечують міжреберні нерви п’ятьох дерматомів від Th2- Th6 [1]. В групі ПБ 47% блокад викликали знеболення 5 і більше дерматомів, натомість в групі ПВБ лише 10% блокад мали таке поширення. Так співвідношення зони поширення

досліджуваних блоків становить важливе анатомічне підґрунтя відмінності їх клінічного ефекту.

Таблиця 3.2

Поширення блокад на шкірні дерматоми

Кількість дерматомів	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
2 дерматоми	2 (6%)	9 (30%)	0,052
3 дерматоми	5 (16%)	7 (23%)	0,754
4 дерматоми	10 (31%)	11 (37%)	0,804
5 дерматомів	7 (22%)	3 (10%)	0,714
6 дерматомів	7(22%)	0	0,016*
8 дерматоми	1 (3%)	0	0,965

Примітка. * – Різниця між групами статистично значима (p<0,05).

Таким чином, середнє та максимальне значення поширення на шкірні дерматоми пекторальної блокади більше ніж однорівневої ПВБ. Таке поширення дозволяє в більшій кількості випадків знеболити одночасно і нижній край мастектомічної рани і ділянку пахви. Що забезпечує більш повну аналгезію для операцій з аксилярною лімфодисекцією. Але слід зазначити, що після пекторальної блокади аналгезія не поширювалась на передні шкірні гілки міжреберних нервів, тобто на парастернальну ділянку. Що призводило в частині випадків до відсутності знеболення внутрішнього кута рани при мастектоміях і квадрантектоміях. Натомість після паравертебральної блокади аналгезія забезпечувалась по всій довжині блокованих міжребірь, але її поширення в краніо-каудальному напрямку, як уже зазначалось, було в середньому на три міжребір'я, що часто було замало для знеболення нижнього краю рани та ділянки пахви. Знеболення ділянки пахви має принципове значення для розвитку хронічного больового синдрому [20].

Таким чином, положення пацієнта при виконанні пекторальної блокади зручніше для седації або проведення блокади під загальною анестезією. Аналізуючи поширення ПБ і ПВБ, виявлені суттєві відмінності в зонах аналгезії після них. Враховуючи, що в даному дослідженні всім хворим виконувалась аксилярна лімфодисекція, то більшу площу хірургічної травми перекриває пекторальна блокада за рахунок більшого краніо-каудального поширення та захоплення пахвинної ямки.

3.2. Вплив досліджуваних методів знеболення на гемодинаміку в періопераційному періоді.

Середній артеріальний тиск (сАТ) до операції вимірювався на операційному столі після внутрішньовенного введення анксіолітика (Діазепам 5 мг) для зниження впливу хвилювання пацієнта на його величину. В всіх трьох групах він статистично достовірно не відрізнявся (p=0,788 за критерієм Kruskal-Wallis). За сАТ під час операції враховувалось значення середнього артеріального тиску на тридцятій хвилині від початку травматичного етапу операції. Під час хірургічної операції спостерігалось зниження сАТ в групах ПБ з 91 (88-98) мм.рт.ст. до 85 (81-89) мм.рт.ст. та в групі ПВБ з 90 (86-100) мм.рт.ст. до 85 (81-89) мм.рт.ст. Що може бути пов’язане із кращою аналгезією цих пацієнтів відповідно меншим тонусом симпатичної нервової системи, а також із кардіодепресивним ефектом місцевих анестетиків. Одній пацієнтці після ПВБ для підтримання гемодинаміки знадобилась нетривала інфузія розчину норадреналіну. В групі загальної анестезії сАТ залишався сталим 87 (85-101) мм.рт.ст. та 88 (81-92) мм.рт.ст. відповідно. Статистично значимої різниці в усіх трьох групах між значеннями сАТ під час анестезії не було виявлено.

Якщо розглядати окремо випадки зниження сАТ більше ніж на 20% від доопераційного, що виявлялись під час операції, то таких випадків в групі СА не було, в групі ПБ – 9% та в ПВБ – 7%. Після операції сАТ був нижче порівняно з початковим в усіх трьох групах пацієнток (табл. 3.3), без статистичної достовірної різниці між групами.

Таблиця 3.3

Динаміка параметрів середнього артеріального тиску.

Параметри гемодинаміки	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30	
Середній артеріальний тиск до операції, мм рт ст	87 (85-101)	91 (88-98)	90 (86-100)	0,788
Середній артеріальний тиск під час операції, мм рт ст	88 (81-92)	84 (80-89)	85 (81-89)	0,460
Середній артеріальний тиск після операції, мм рт ст	84.0 (78-87)	87 (76-91)	85 (80-88)	0,282
Зниження АТ підчас операції більше ніж на 20%, кількість хворих (відсоток) **	0	3 (9%)	2 (7%)	0,365
Зниження АТ в ранньому п/о періоді більше ніж на 20%, кількість хворих (відсоток) **	0	6 (19%)	1 (3%)	0,016*

Примітки: 1.* – Різниця між групами СА і ПБ статистично значима (p<0,05).

2.** – АТ – артеріальний тиск.

Кількість хворих із зниженням сАТ більше 20% була достовірно більша (p=0,016 за критерієм χ^2) після пекторальної блокади 6 (19%) в порівнянні із групою СА – 0 та ПВБ – 1 (3%). Що імовірно пов’язано з одного боку з кращою аналгезією пацієнтів, а з іншого кардіодепресимким ефектом місцевого анестетика після ПБ. Що може бути наслідком більшої на 12,5 мг дози ропівакаїну в випадку ПБ та швидшій та більшій резорбції, через більший об’єм та більшу площу контакту місцевого анестетика з тканинами. Так згідно даних літератури більший об’єм місцевого анестетика навіть за меншої концентрації контактує з більшою площею і сприяє підвищенню реадсорбції [211]. Так описаний випадок системної токсичності після іншого виду міофасціальних блоків – ТАР-блоку розчином 0,375% ропівакаїну через три години після його виконання [212].

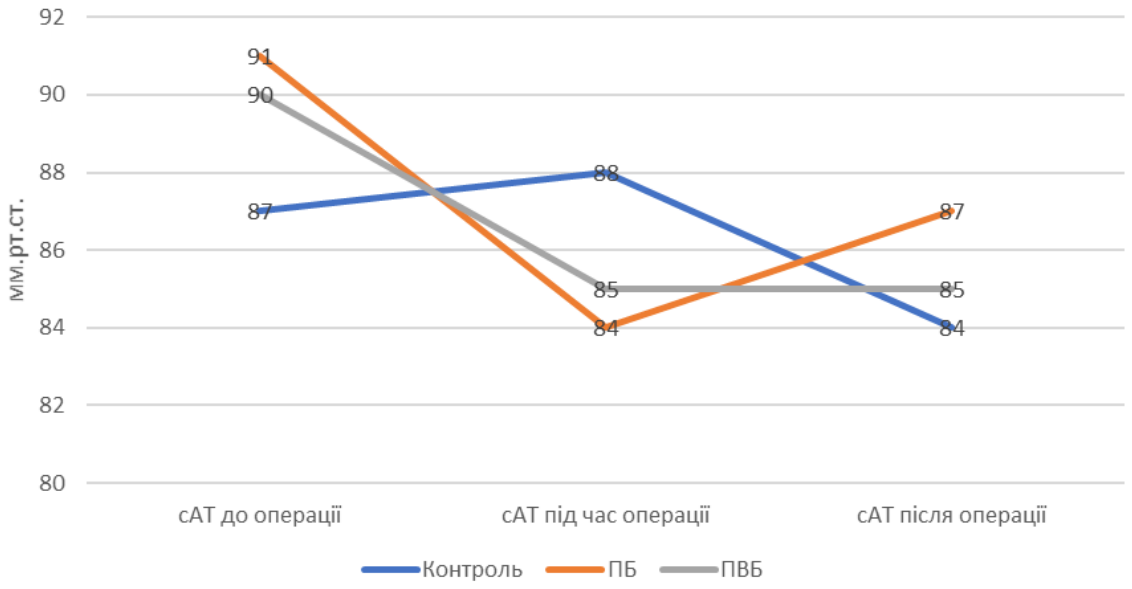

Рис. 3.1. Динаміки зміни середнього артеріального тиску при застосування системної аналгезії, ПБ або паравертебральної блокади.

Зниження сАТ під час операції спостерігали і інші дослідники. Так Kumar S та спів. при порівнянні ПБ із загальною анестезією виявили зниження сАТ під час мастектомії в групі ПБ, але це не мало статистичної значимості [197].

За післяопераційний сАТ враховували значення виміряне у пацієнта на операційному столі в ясній свідомості після видалення ларингіальної маски перед переведенням в палату відділення хірургії. Цей сАТ був близький за значенням в усіх групах ($p<0,05$), але динаміка його зміни була різна. Так в групі СА порівняно з інтраопераційним він знижувався і був найнижчий серед всіх груп – 84.0 (78-87) мм.рт.ст. В групі ПБ був зростав 87 (76-91) мм.рт.ст. і був найвищий. А в групі ПВБ залишався сталим відносно сАТ під час операції – 85 (80-88) мм.рт.ст. Загалом для динаміки зміни сАТ характерно було для груп, де виконувалось реґіонарне знеболення, його суттєве зниження під час операції із подальшим деяким підвищенням після неї. Для виключно загальної анестезії навпаки, характерним було підвищення сАТ під час операції із доволі суттєвим зниженням після неї. Що може свідчити про напруження симпатичної реакції на операційну травму під час втручання у пацієнтів з лише системною аналгезією. Що може свідчити про не достатній антиноцицептивний захист в цій групі, і

можливі переваги застосування для цієї цілі реґіонарних блокад. Слід зауважити, що після виконання паравертебральної блокади зниження артеріального тиску мало більш стійкий і тривалий характер, що може також мати несприятливий ефект у пацієнтів групи ризику ішемічних захворювань.

Таблиця 3.4

Динаміка параметрів частоти серцевих скорочень під час хірургічних втручань

Параметри гемодинаміки	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів	29	32	30	
ЧСС до операції, уд/хв***	75 (70-82)	71 (65-79)	75 (67-87)	0,129
ЧСС під час операції, уд/хв***	71 (65-76)	60 (55-66)	60 (56-69)	<0,001*
ЧСС після операції, уд/хв***	73 (71-78)	64 (57-68)	63 (59-71)	<0,001*
На скільки відсотків знижувався ЧСС під час операції відносно доопераційного рівня, %**	6 (3-13)	11 (7-20)	22 (12-28)	<0,001**
На скільки відсотків знижувався ЧСС після операції відносно доопераційного рівня, %***	5 (3-11)	12 (5-17)	16 (3-26)	0,003*
Кількість пацієнток із зниженням ЧСС більше 20% під час операції***	1 (3%)	9 (28%)	15 (50%)	<0,001*
Кількість пацієнток із зниженням ЧСС більше 20% після операції***	0	6 (17%)	13 (43%)	<0,001*

Примітки: 1.* – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05)

2.** – Різниця між групами СА і ПВБ та групами ПБ і ПВБ статистично значима (p<0,05)

3. *** – ЧСС – частота серцевих скорочень.

Вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) проводилось до операції на операційному столі після внутрішньовенного введення анксіолітика (Діазепам

5 мг). Цей рівень був взятий за базовий для подальших порівнянь. Він не відрізнявся між групами пацієнток, і становив в групі СА – 75 (70-82) уд/хв, ПБ – 71 (65-79) уд/хв та ПВБ – 75 (67-87) уд/хв (p=0,129 за критерієм Kruskal-Wallis). За ЧСС під час операції враховувалось значення частоти серцевих скорочень на тридцятій хвилині від початку травматичного етапу операції. Під час операції ЧСС знижувалось у всіх трьох групах, але було статистично значимо нижче в групах ПБ і ПВБ 60 (55-66) уд/хв та 60 (56-69) уд/хв відповідно проти 71 (65-76) уд/хв в групі СА (p<0,001 за критерієм Kruskal-Wallis). За ЧСС після операції враховували значення виміряне у пацієнтки на операційному столі в ясній свідомості після видалення ларингіальної маски перед переведенням в палату відділення хірургії. Так після операції ЧСС також була нижче в групах пекторальної і паравертебральної блокад порівняно з контролем: 64 (57-68) уд/хв, 63 (59-71) уд/хв та 73 (71-78) уд/хв відповідно (p<0,001 за критерієм Kruskal-Wallis). (Табл 3.4)

При аналізі ступеню зниження ЧСС під час операції (на скільки відсотків в середньому знижувалась ЧСС відносно доопераційного рівня), було виявлено статистично значимий більший ступінь зниження після ПВБ 22 (12-28)% ніж після ПБ 11 (7-20)% (p=0,031 за критерієм Steel-Dwass). У половини пацієнток в групі ПВБ зниження ЧСС було більше ніж на 20% від доопераційного рівня, коли в групі ПБ у 9 (28%), а групі СА у однієї пацієнтки (3%) (<0,001 за критерієм χ2). У трьох пацієнток в групі ПВБ і двох в групі ПБ, для корекції брадикардії знадобилось введення розчину атропіну сульфату. Після операції ступінь зниження ЧСС також був більший у ПВБ групі 16 (3-26)% ніж у ПБ групі 12 (5-17)% та СА – 5 (3-11)% (p=0,003 за критерієм χ2). Кількість пацієнток із зниженням ЧСС більше ніж на 20% була статистично більша після ПВБ 13 (43%) ніж після ПБ 6 (17%), і зовсім не було таких пацієнтів після виключно загальної анестезії (<0,001 за критерієм χ2). Порівнюючи між собою зміну ЧСС після ПБ та ПВБ, то більш виражене зниження було в групі паравертебральної анестезії. Хоча статистичну достовірність це мало лише в післяопераційному періоді (p=0,054).

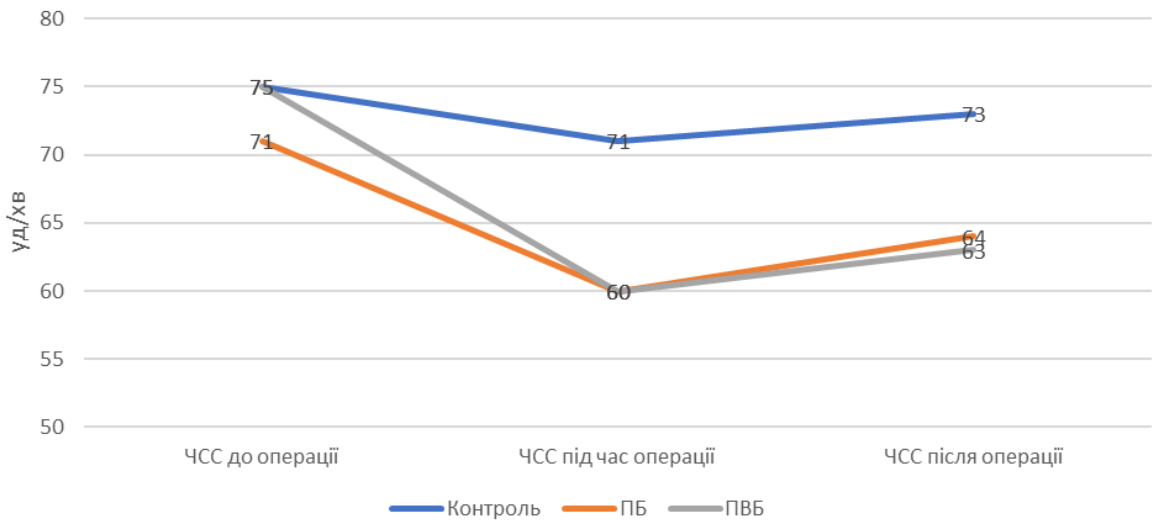

Рис. 3.2. динаміки зміни частоти серцевих скорочень при застосування системної аналгезії, ПБ або паравертебральної блокади.

Зниження ЧСС після виконання регіонарних блокад порівняно із лише загальною анестезією, можна пояснити кращим знеболенням та відповідно меншою симпатичною відповіддю організму на больові подразники, а також резорбтивним ефектом, що виникає після реадсорбції місцевого анестетика із місць введення. Хоча площа розтікання ропівакаїну під час пекторальної блокади більша за таку при паравертебральній, суттєвіше зниження ЧСС спостерігалось саме після останньої. Згідно даних літератури брадикардія – це найчастіше ускладнення грудної ПВБ [40]. Що пояснюється епідуральним поширенням МА та блокадою симпатичних гангліїв на рівні 3-5 грудних хребців, що веде до дисбалансу симпатичної та парасимпатичної іннервації серця з переважанням останньої і зниження ЧСС.

Підсумовуючи вище викладене, після виконання пекторальної та паравертебральної блокади спостерігався суттєве зниження ЧСС порівняно з загальною аналгезією під час і після операції. В групі паравертебральної блокади це явище було суттєво більш виражене – майже кожна друга пацієнтка мала зниження ЧСС більше 20% від вихідного рівня. Відповідно до цього використання пекторальної блокади має переваги перед паравертебральною для пацієнтів з судинною патологією, стан яких може погіршитись через брадикардію.

3.3. Ускладнення та побічні ефекти у хворих в досліджуваних групах.

За час знаходження в стаціонарі у пацієнток спостерігались наступні ускладнення, які можуть бути пов'язані з анестезією та виконанням блокад.

В групі пекторальної блокади, після її виконання під час основного етапу операції у двох пацієнток (6%) розвинулась клінічно значима брадикардія, яка потребувала введення розчину атропіну сульфату 0,1% 0,5 мл. Що можна пов'язати із системною дією місцевого анестетика внаслідок резорбції.

В групі паравертебральної блокади ускладнення виникли у п'яти пацієнток (17%). Після процедури блокади під час основного етапу операції у трьох пацієнток спостерігалась клінічно значима брадикардія. Введення розчину атропіну сульфату 0,1% 0,5 мл було достатнім для корекції цього стану. У однієї пацієнтки спостерігалось клінічно значиме зниження артеріального тиску, яке не вдалося скорегувати інфузією кристалоїдів. Для корекції знадобилось протягом операції та в ранньому післяопераційному періоді інфузія розчину норадреналіну в дозі 0,05-0,2 мкг/кг/хв.

Найбільш значиме ускладнення спостерігалось у однієї пацієнтки після ПВБ в ранньому післяопераційному періоді. Після пробудження поки пацієнтка ще перебувала в операційній, з'явились ознаки системної токсичної дії місцевих анестетиків на ЦНС, що проявлялись в вигляді металевого присмаку в роті, оніміння навколо рота та занепокоєння. Ці симптоми швидко минули після введення розчину діазепаму 10 мг внутрішньовенно та інгаляції кисню. Для подальшого спостереження ця пацієнтка була переведена в відділення інтенсивної терапії, де перебувала до ранку наступного дня. Протягом періоду спостереження вона не мала інших токсичних реакцій.

У пацієнтів в групі СА значимих ускладнень не спостерігалось.

Загальна частота пацієнтів із ускладненнями склала в групі ПВБ склала 17% в той час як в групі ПБ всього 6% в групі системної аналгезії 0% ($p=0,0451$ за критерієм $\chi 2$). Аналізуючи ці випадки ускладнень, можемо зробити висновок, що при кожному з трьох видів анестезії спостерігалась різна їх кількість. Важких, інвалідизуючих чи незворотніх ускладнень не виникало в жодній групі. Всі були

швидкоминучі і легко корегувалися медикаментозними впливами. Так як для загальної анестезії використовували однаковий набір медикаментів в всіх трьох групах, а ускладнень не спостерігалось лише в групі де не виконували блокади, закономірно пов'язувати всі ці ускладнення з ефектами дії саме блокад. Серед них основними є загальна токсична дія місцевого анестетика внаслідок резорбції та симпатолітична дія внаслідок його епідурального розповсюдження у випадку ПВБ. Найбільше і найважчі ускладнення спостерігались в групі ПВБ, що закономірно зв'язано з ділянкою введення місцевого анестетика. Менше за кількістю та за складністю ускладнення були в групі ПБ. І зовсім не спостерігались в групі лише загальної анестезії.

Таким чином використання блокад призводить до кращого знеболення, але пов'язане із ризиками для пацієнта. З іншого боку використання пекторальної блокади має кращий профіль безпеки порівняно з паравертебральною. Що може бути важливим аргументом на користь ПБ при виборі реґіонарної блокади в хірургії новоутворень молочної залози.

Висновки до третього розділу.

На основі аналізу представлених в даному розділі результатів про поширення пекторальної та паравертебральної блокади їх вплив на гемодинаміку та виникнення ускладнень, можна зробити наступні висновки:

- Положення пацієнтки при виконанні пекторальної блокади, на відміну від ПВБ, зручніше, що дозволяє виконувати блок як в свідомості так і в умовах загальної анестезії.
- зона поширення анестезії після виконання ПБ 30 мл 0,375% ропівакаїну більше ніж після ПВБ 20 мл 0,5% ропівакаїну і складає 4 (4-5,3) та 3 (2-4) дерматоми відповідно (p=0,007). Це поширення краще відповідає площі хірургічної травми при мастектомії та квадрантектомії.
- медіана показників сАТ під час та після операції в досліджуваних групах не відрізнялась. Натомість застосування ПБ частіше призводило до зниження середнього артеріального тиску більше ніж на 20% від початкового в ранньому післяопераційному періоді – 19% проти 6% і 0.

- після виконання пекторальної та паравертебральної блокад порівняно з загальною аналгезією спостерігалось зниження ЧСС під час операції та в ранньому післяопераційному періоді (p<0,001).
- після ПВБ порівняно з ПБ зниження ЧСС більше ніж на 20% від вихідного рівня в післяопераційному періоді було суттєво частіше, і складало 43% проти 17%, тобто у кожної другої пацієнтки (p=0,054).
- ПБ має кращий профіль безпеки порівняно з ПВБ, так як в групі першої ускладнення спостерігались у 6% пацієнток а в групі ПВБ у 17% (p=0,0451).

Результати досліджень даного розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Пекторальна блокада, як компонент мультимодальної аналгезії хірургії новоутворень молочної залози. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту-2018. 2018; Том 3, № 7(16). ст. 122-128. DOI: 10.26693/jmbs03.07.122 УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*.
2. Марцінів В.В., Лоскутов О.А., Строкань А.М**.** Пекторальна блокада в хірургії новоутворень молочної залози. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини-2018. 2018; Том 2. № 2-3. ст. 63-69. УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
3. Martsiniv V.V., Loskutov O.A., Strokan A.M., Pylypenko M.M., Bondar M.V. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. Klinická Oncologie. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*

РОЗДІЛ 4.

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ НА БІЛЬ, ПОТРЕБУ В ЗНЕБОЛЕНІ ТА ВІДНОВЛЕННЯ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

4.1. Інтраопераційна потреба в наркотичних анальгетиках та гіпнотиках для різних методів знеболення.

В дослідженні під час загальної анестезії в усіх трьох групах не використовували додаткових аналгетиків та гіпнотиків крім пропофолу та фентанілу. Також не використовувались м’язові релаксанти. Отже, за величиною потреби в пропофолі та фентанілі опосередковано можливо порівняти аналгетичний ефект ПБ та ПВБ.

Інтраопераційна доза пропофолу, як основного гіпнотика, була статистично достовірно ($p<0,001$ за критерієм Kruskal-Wallis) вищою в групі загальної анестезії ніж в групах ПБ і ПВБ, і складала 8,8 (6,30-24,66) мг/кг/год, 5,9 (4,80-7,53) мг/кг/год та 5,9 (4,82- 7,78) мг/кг/год відповідно (табл 4.1). Що може свідчити про необхідність глибшого рівня седації в групі системної аналгезії ніж в групах ПБ і ПВБ, імовірно через більш виражений больовий синдром. Оцінка рівня седації має деякі обмеження, так як в роботі рутино не використовувався для визначення глибини седації БІС моніторинг, глибину седації оцінювали лише на основі клінічних даних: реакції вегетативної нервової системи та рухових реакцій пацієнток, що було можливо через відсутність міорелаксації. В підтвердження об’єктивності отриманих результатів є те, що зниження потреби в пропофолі спостерігалось і в інших дослідженнях. Так Kamiya Y та спів. проводячи анестезію за показами БІС монітору від 40 до 50, виявили статистично значиму нижчу цільову концентрації пропофолу у пацієнток після пекторальної блокади в порівнянні з виключно загальною анестезією [36]. Потреба в пропофолі в групах пацієнтів, яким виконувались блокади була практично однакова ($p=0,998$ за критерієм Steel-Dwass) і знаходилась на нижній границі швидкості інфузії для анестезії (4-12 мг/кг/год) близько до седативної. Знеболення рани за рахунок блокади, дозволяє використовувати дози пропофолу значно нижчі, що близькі до

седативних. В літературі писані клінічні випадки чи серії випадків де пекторальну або паравертебральну блокаду використовували як моноаналгезію і поєднували лише з седацією [43, 44, 45, 166, 172].

Таблиця 4.1

Потреба в пропофолі та фентанілі під час анестезії

Вид препарату	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Пропофол, мг/кг/год	8,8 (6,30-24,66)	5,9 (4,80-7,53)	5,9 (4,82-7,78)	<0,001*
Фентаніл мкг/кг/год	2,6 (2,07-3,62)	2,3 (1,86-2,94)	1,9 (1,62-2,24)	0,003**

Примітка. 1.* – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05)

2.** – Різниця між групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05)

Більше значення для оцінки аналгезії під час операції має визначення потреби в наркотичних анальгетиках. Є дані, що використання наркотичних анальгетиків в хірургії новоутворень молочної залози пригнічує імунну відповідь організму і тим самим збільшує частоту метастазування та рецидивів онкопроцесу [23]. Також більшу інтраопераційну потребу в опіоїдах зв’язують із болем в віддаленому післяопераційному періоді [65]. Інтраопераційна потреба в фентанілі також була менше у пацієнтів після реґіонарного знеболення: ПБ – 2,3 (1,86-2,94) мкг/кг/год та ПВБ – 1,9 (1,62-2,24) мкг/кг/год в порівнянні із групою СА – 2,6 (2,07-3,62) мкг/кг/год (p=0,003 за критерієм Kruskal-Wallis). Що слід віднести до зменшення больових відчуттів внаслідок реґіонарної анестезії під час травматичних етапів операції. Якщо порівнювати ПБ та ПВБ, менша потреба в фентанілі в групі останньої, що не мало статистичної значимості (p=0,074 за критерієм Steel-Dwass). Різниця в потребі в наркотичних анальгетиках під час операції після ПБ і ПВБ є предметом дискусії, оскільки літературні дані з цього приводу різняться. Більшість дослідників не знаходили різниці в інтраопераційній потребі в фентанілі [163, 184], проте в дослідженні Wahba SS та спів. вона була достовірно нижче в групі ПБ [203]. В даному дослідженні вона ж була нижча в групі паравертебральної блокади. Що може свідчити з одного боку про краще

інтраопераційне знеболення після ПВБ. А з іншого боку може бути наслідком більш глибокої депресії серцево-судинної системи, яка спостерігалась в групі ПВБ і проявлялась зниженням ЧСС і сАТ, що попереджувало симпатичну відповідь на больові подразники.

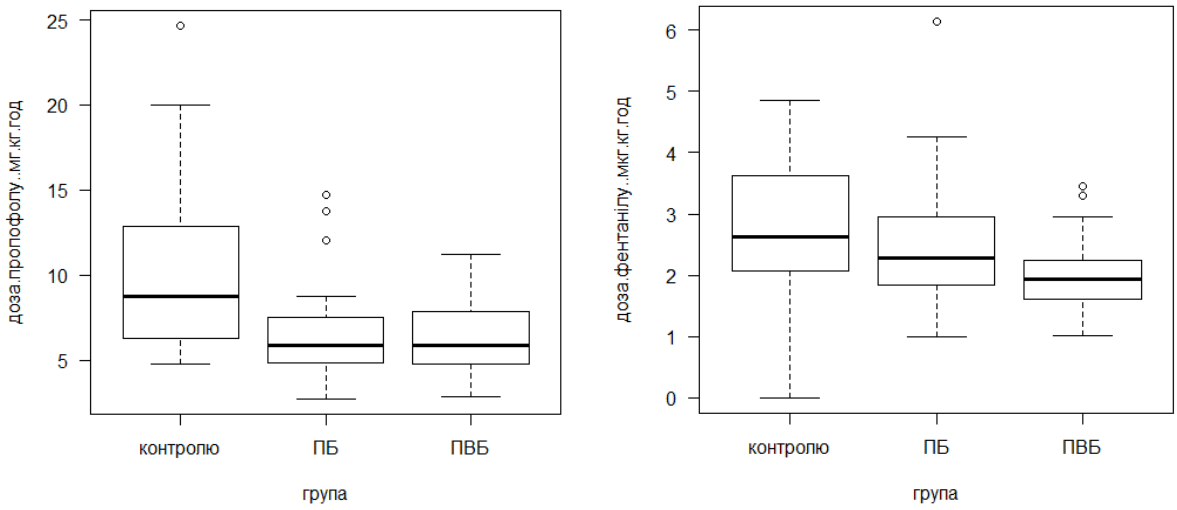

Рис. 4.1. Доза пропофолу та фентанілу при застосування системної аналгезії, пекторальної або паравертебральної блокади.

Таким чином, використання як паравертебральної блокади так і пекторальної порівняно із виключно загальною анестезією призводить до зниження потреби в пропофолі та фентанілі під час операції. Що є наслідком локальної аналгезії зумовленої цими блокадами. Після ПВБ спостерігається дещо нижча потреба в фентанілі ніж після ПБ. Менше застосування гіпнотиків і анальгетиків за використання пекторальної та паравертебральної блокад під час операції на молочній залозі має переваги для реалізації концепції швидкого відновлення. З іншого боку зменшення застосування наркотичних анальгетиків, зокрема фентанілу, призводить до зменшення опіоїдіндукованої гіпералгезії та імуносупресії. Що в кінцевому результаті призводить до зниження ризику рецидиву або метастазування онкопроцесу.

4.2. Біль та знеболення в ранньому післяопераційному періоді в досліджуваних групах.

Неадекватний контроль гострого болю після онкологічних операцій на молочній залозі негативно впливає на ранню мобілізацію та виписку з стаціонару, загальне самопочуття, задоволеність пацієнтів, а також підвищує ризик розвитку хронічного болю [214]. Тому планування анестезіологічного забезпечення для якісного контролю післяопераційного болю дуже важливе для цих пацієнтів. Оскільки, найбільш виражений больовий синдром в першу добу після операції [215], найбільш актуально оцінювати його інтенсивність, а також потребу в знеболені перші 24 години після хірургічного втручання.

Таблиця 4.2

Інтенсивність болю після операції за цифровою рейтинговою шкалою

Години після операції	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
ЦРШ 0***	1 (0-1)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0,154
ЦРШ 1***	2 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,046*
ЦРШ 2***	2 (2-3)	1 (1-3)	1 (1-2,25)	0,022**
ЦРШ 6***	3,5 (2,25-4)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,015**
ЦРШ 12***	2 (1-2,5)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,339
ЦРШ 18***	2 (1-3)	0 (1-2)	1,5 (1-2)	0,401
ЦРШ 24***	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1,5-2)	0,022**
ЦРШ 48***	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,231

Примітки: 1. * – Різниця між групами СА і ПВБ статистично значима ($p<0,05$)

2. ** – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима ($p<0,05$)

2. *** – ЦРШ – Цифрова рейтингова шкала болю.

Рівень болю в спокої після операції в усі контрольні години вимірювання був нижче в групах ПБ і ПВБ порівняно з групою СА, за виключенням одного періоду заміру –12 годин після операції (табл. 4.2). Статистичне значення ця різниця мала в 1, 2, 6 та 24 години. Однакова сила болю за ЦРШ через 12 годин

може бути пов’язана із зниженням або закінченням аналгетичного ефекту блокад, а також із застосуванням системних анальгетиків в групі системної аналгезії.

Статистично достовірної різниці в ступеню болю між групами ПБ і ПВБ не було виявлено в жодному вимірюванні. Що може свідчити про приблизно однаковий ступінь аналгетичний ефект цих блокад в післяопераційному періоді. Звертає на себе увагу різниця в силі болю через 18 годин, так в групі ПБ біль був 0 (1-2) а в групі ПВБ 1,5 (1-2), але саме це вимірювання припадало здебільшого на нічні години сну і кількість пацієнток, опитаних в цей час була невеликою. Це збільшує імовірність статистичної похибки.

Слід відзначити, що в даному дослідженні загалом рівень болю був нижче ніж в аналогічних дослідженнях закордонних колег, що може бути зв’язано з застосуванням мультимодальної концепції знеболення, «вчасним» застосуванням системних анальгетиків, делікатною хірургічною технікою та етнічно-культурними особливостями жінок нашого регіону.

Таким чином рівень болю протягом раннього піляопераційного періоду, завдяки мультимодальному підходу до знеболення, використання як наркотичних так і не наркотичних анальгетиків, в цілому був не високим. Незважаючи на це, у пацієнтів, яким був виконаний одна із блокад, в усіх вимірах крім 12 год після втручання, сила болю була нижча ніж в групі системної аналгезії.

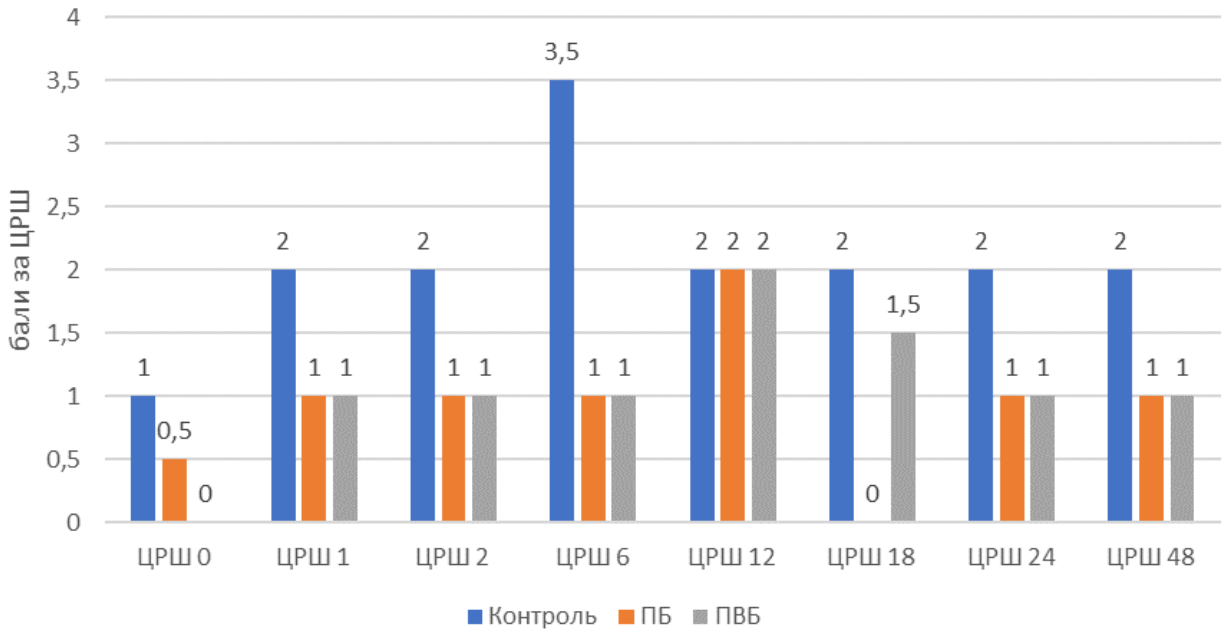

Рис. 4.2. Ступінь вираженості болю після операції за цифровою рейтинговою шкалою.

В післяопераційному періоді застосовувались як наркотичні так і ненаркотичні анальгетики в усіх групах хворих (табл 4.2). Час до першого знеболення був найкоротший в групі СА 420 (270-540) хв, середній в групі ПВБ 510 (360-600) хв та найдовший в групі ПБ 550 (450-600) хв (p=0,058 за критерієм Kruskal-Wallis). При попарному порівнянні між собою досліджуваних груп, статистично достовірна різниця в часі до першого знеболення була виявлена лише між групами системної аналгезії та пекторальної блокади (p=0,015 за апостеріорним тестом Steel.Dwass). Що свідчить про триваліший аналгетичний ефект після операції після пекторальної блокади. Деякі інші дослідники отримали також схожі результати, так Wahba SS та спів. спостерігали кращий рівень знеболення після мастектомії після пекторальної блокади в порівнянні із паравертебральною в 1, 6 і 12 години після операції [203].

Хворі в групі СА потребували статистично значимо більше кетопрофену – 120,7 (±55,92) мг, порівняно із хворими в ПВБ групі – 86,6 (±68,14) мг та в групі ПБ – 68,8 (±47,09) мг (p=0,017 за критерієм Kruskal-Wallis). Пацієнти в групі ПБ не отримували кетопрофен більше одного разу, тоді як в групі СА 6 пацієнтів (20%) потребували введення кетопрофену більше одного разу, а в ПВБ таких пацієнтів було п’ятеро (17%) (табл. 4.4). Одна пацієнтка в групі СА була знеболена кетопрофеном тричі.

Така ж закономірність зберігалась при знеболенні наркотичними анальгетиками. Введення Промедолу проводилось лише при недостатньому рівні знеболення кетопрофеном і таким чином є свідченням сильнішого післяопераційного болю. Найбільша потреба в наркотичному анальгетику була в групі СА 31%, менша в групі ПВБ – 27% та найменше в групі ПБ – 19% (p=0,542 за критерієм $\chi 2$) (табл. 4.3). Що свідчить на користь кращого знеболення після застосування пекторальної блокади. Менше застосування опіатів для пацієнтів на рак молочної залози, має ряд переваг. З одного боку це призводить до зменшення частоти побічних ефектів, таких як післяопераційна нудота та блювання, ілеус,

зуд, надмірна седація та опіоїдіндукована гіпералгезія [216]. З іншого для цієї категорії пацієнтів веде до зниження частоти і сили післяопераційного персистуючого болю [65] та можливо зменшення частоти метастазування та рецидиву пухлинного процесу [121].

Таблиця 4.3

Післяопераційне знеболення пацієнток

Знеболення	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30	
Промедол, кількість хворих (відсоток)	9 (31%)	6 (19%)	8 (27%)	0,542
Кетопрофен, мг	120,7 (±55,92)	68,8 (±47,09)	86,6 (±68,14)	0,017*
Без знеболення, кількість хворих (відсоток)	1 (3%)	10 (±31)	9 (30%)	0,007*
Час до першого знеболення, хв	420 (270-540)	550 (450-600)	510 (360-600)	0,058

Примітка. 1.* – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима ($p<0,05$)

Заслуговує уваги те, що частина пацієнток не потребувала післяопераційного знеболення взагалі. Таких пацієнток в групі ПБ було 10 (31%), в групі ПВБ – 9 (30%), що було значимо більше ніж в групі СА 1 (3%) ($p=0,017$ за критерієм $\chi 2$). Кількість пацієнтів без медикаментозного знеболення в післяопераційному періоді практично не різнилась між групами блокад. Перебіг післяопераційного періоду без використання анальгетиків, впливає на профіль безпеки пацієнта, знижуючи кількість ускладнень, які пов’язані з їх використанням. Також це дозволяє знизити витрати в післяопераційному періоді та підвищити комфорт пацієнта. Дані аналгетичні переваги ПБ та ПВБ, дозволяють рекомендувати їх до використання в хірургії одного дня та як частину програми швидкого відновлення після операцій.

Таблиця 4.4

Кількість пацієнток, що отримали різну дозу кетопрофену для післяопераційного знеболення

Доза кетопрофену	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**
Кількість пацієнтів	29	32	30
0	1 (3%)	10 (31%)*	9 (30%)*
100 мг	22 (77%)	22 (69%)	16 (53%)
200 мг	5 (17%)**	0*	5 (17%)**
300 мг	1 (3%)	0	

Примітка. 1.* – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05)

2.** – Різниця між групами СА і ПБ та групами ПБ і ПВБ статистично значима (p<0,05)

Підсумовуючи дані результати, очевидним є краща аналгезія протягом першої доби після операції в групах реґіонарної анестезії. Порівнюючи групи паравертебральної та пекторальної блокади, хоча пекторальна переважала ПВБ за тривалістю та якістю знеболення та, що дуже важливо, в зменшенні потреби в наркотичних анальгетиках після операції, хоча статистичної значущості це не мало. Для визначення цього необхідне проведення більших за розміром вибірки досліджень.

4.3. Відновлення пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після різних методів знеболення.

Пацієнти після мастектомії та квадрантектомії не мають з боку хірургічного втручання протипоказань для ранньої активізації. З іншого боку в післяопераційному періоді інтенсивний біль, надмірна седація та виникнення нудоти та блювання, стримують активізацію пацієнтів. Як відомо, рання активізація сприяє зменшенню частоти післяопераційних ускладнень [217]. Швидкість активізації пацієнта залежить в більшій мірі від анестезіологічного забезпечення. В даному дослідженні всім пацієнткам до операції було обговорено та рекомендовано якомога раннє вставання з ліжка, що контролювалося середнім

медперсоналом відділення хірургії. Але час вертикалізації пацієнтки обирали самі, за власними суб'єктивними відчуттями і спроможністю. За результатами нашого дослідження перше вставання з ліжка після ПБ було через 170,0 (120-240) хв, після ПВБ через 162,5 (120-240) хв, що було статистично достовірно швидше (p=0,003 за критерієм Kruskal-Wallis) ніж в групі СА 360,0 (150-360) хв (Рис. 4.3). Така різниця в часі до першої вертикалізації у пацієнток, яким виконувались і не виконувались блокади, пов'язана з кращим знеболенням цих пацієнток в інтра- та післяопераційному періодах, що вело до зменшення дози введеного пропофолу та фентанілу під час операції. А також до зменшення потреби в знеболенні наркотичними анальгетиками після неї, що підтверджують дані описані в розділі 3.4. Зменшення використання гіпнотиків і наркотичних анальгетиків в свою чергу призводило до нижчого рівня післяопераційної седації пацієнток, в групі ПБ і ПВБ. Також в цих групах у пацієнтів спостерігався менший больовий синдром та нижча частота нудоти/блювання. Таким чином використання пекторальної та паравертебральної блокади дозволяє пришвидшити активізацію пацієнтів в порівнянні із системною аналгезією.

Таблиця 4.5

Час до першої активізації пацієнтів, першого прийому їжі та частота нудоти/блювання після операції

Протікання післяопераційного періоду	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів	29	32	30	
Активізація, перше вставання з ліжка, хв	360 (150-360)	170 (120-240)	162,5 (120-240)	0,003*
Перший прийом їжі, хв	360 (240-360)	165 (120-240)	180 (120-220)	<0,001*
Нудота 1/2/3/4, кількість чоловік	20/8/1/0	30/1//1/0	22/6/2/0	0,045**
Нудота, частота виникнення, %	9 (31%)	2 (6%)	8 (27%)	0,027**

Примітка. 1.* – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05)

2.** – Різниця між групами СА і ПБ статистично значима (p<0,05)

Час до першого прийому рідини або їжі в групах ПБ і ПВБ блокад суттєво не відрізнявся між собою і становив 165 (120-240) хв та 180 (120-220) хв, але був статистично значимо коротший порівняно із групою СА 360 (240-360) хв (p<0,001 за критерієм Kruskal-Wallis). Що також можливо пов'язати із більшою частотою післяопераційної нудоти/блювання та довшою післяопераційною седацією. Що було наслідком більш глибокої загальної анестезії та частішого використання наркотичних анальгетиків в групі системної аналгезії.

Аналізуючи отримані дані, прослідковується закономірність, що потреба в седації та опіоїдах під час операції має більший вплив на активізацію та прийом їжі ніж післяопераційна потреба. Так в групі ПВБ порівняно з групою системної аналгезії потреба в наркотичних анальгетиках після операції відрізнялась не значно, натомість час до прийому їжі та першого вставання відрізнявся і був значно менший. Проте інтраопераційна доза фентанілу та пропофолу була значимо менше після ПВБ в порівнянні із системною анестезією. Порівнюючи між собою групи ПВБ і ПБ, дещо швидше прийом їжі був у пацієнтів після пекторальної блокади, що може бути пов'язано з меншою частотою нудоти в групі ПБ.

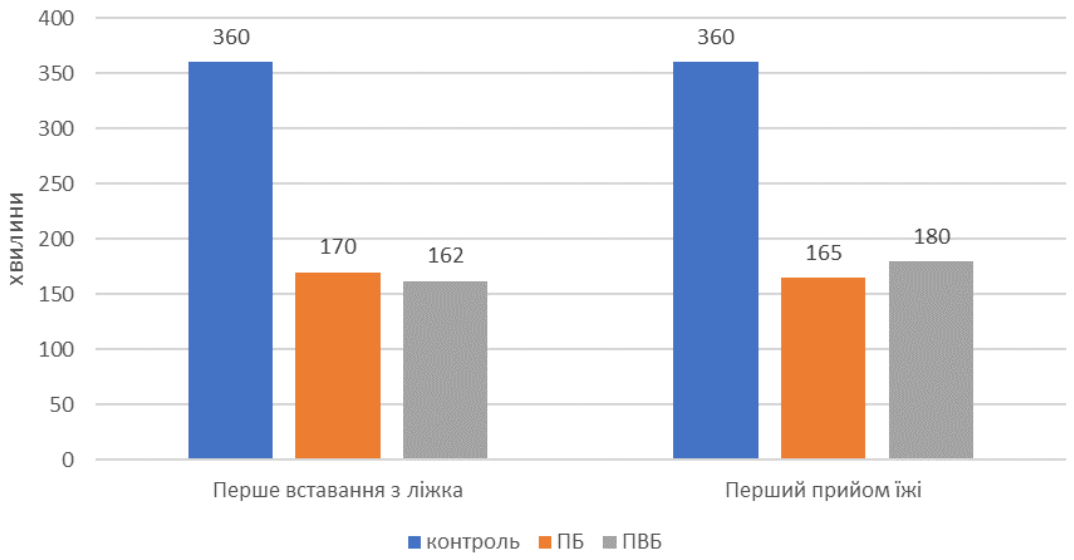

Рис. 4.3. Час до першого прийому їжі та першого вставання з ліжна у пацієнтів в групах дослідження.

Частота післяопераційної нудоти та блювання була статистично достовірно менше в групі пекторальної блокади – p=0,027 за критерієм χ2. Що є вагомою перевагою оскільки ПОНБ у пацієнтів після операцій на молочній залозі за даними літератури є значимою проблемою [218]. Шанси виникнення ПОНБ в групі ПБ порівняно з групою СА були в шість разів менше (Відношення шансів 0,15, 95% довірчий інтервал 0,02-0,85, p=0,018), а порівняно з групою ПВБ в п’ять разів менше (ВШ 0,19, 95% ДІ 0,02-1,07, p=0,04). Вища частота виникнення нудоти після системної аналгезії порівняно з реґіонарними блокадами імовірніше за все пов’язане з введенням більших доз наркотичних анальгетиків в періопераційному періоді в групі системної аналгезії.

Також спостерігалась різниця між групами за інтенсивністю ПОНБ за шкалою від одного до чотирьох (табл 4.5). Оцінка 3 бали (одноразове блювання) мали по одній пацієнтці в групі СА та ПБ та дві пацієнтки в групі ПВБ. Найвищої оцінки (чотири бали – багаторазове блювання) не було в жодної пацієнтки із включених в дослідження. Тобто, після паравертебральної блокади порівняно з пекторальною, нудота була не лише частіша, а і більш інтенсивна (Рис. 4.4)

Таким чином, використання пекторальної блокади має ряд переваг для раннього післяопераційного періоду в порівнянні як ПВБ так і системною аналгезією. Так найбільше це виражається в зниженні частоти і вираженості нудоти та блювання в післяопераційному періоді, в порівнянні із двома іншими протоколами анестезії. Також скорочується час до першого підйому з ліжка та першого прийому їжі. Це все робить післяопераційний період комфортнішим для пацієнта, та є важливою складовою концепції швидкого відновлення після операцій, використання якої веде до зменшення післяопераційних ускладнень, тривалості перебування в стаціонарі, витрат на лікування.

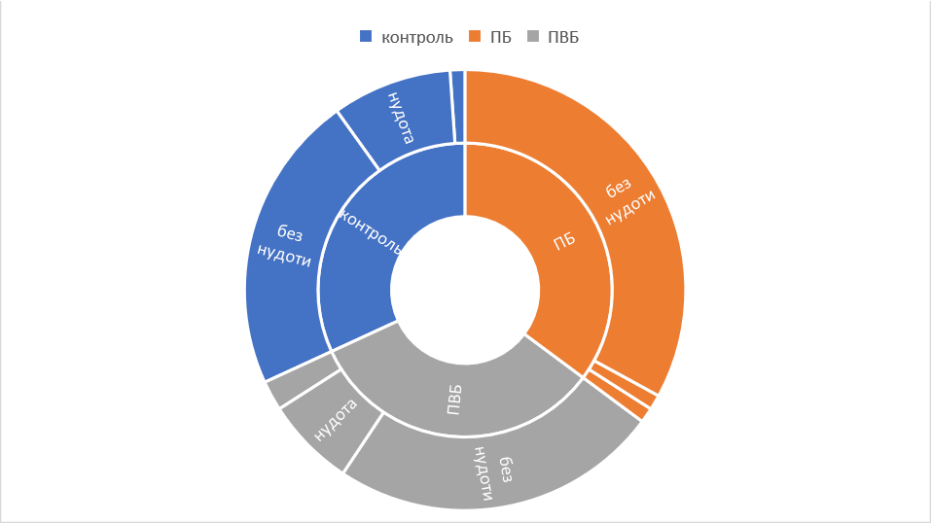

Рис. 4.4. Частота та сила післяопераційної нудоти та блювання серед трьох груп пацієнтів.

Висновки до четвертого розділу.

На основі аналізу представлених в даному розділі результатів про вплив пекторальної, паравертебральної блокад та системної аналгезії на післяопераційний біль, потребу в знеболені та відновлення в періопераційному періоді, можна зробити наступні висновки:

- під час операції потреба в пропофолі в групі ПБ склала 5,9 (4,80- 7,53) мг/кг/год, в групі ПВБ 5,9 (4,82- 7,78) мг/кг/год, що було достовірно менше ніж в групі системної аналгезії 8,8 (6,30-24,66) мг/кг/год ($p<0,001$).
- під час операції потреба в фентанілі в групі ПБ склала 2,3 (1,86-2,94) мкг/кг/год, в групі ПВБ 1,9 (1,62-2,24) мкг/кг/год, що було достовірно менше ніж в групі системної аналгезії 2,6 (2,07-3,62) мкг/кг/год ($p=0,003$).
- в ранньому післяопераційному періоді біль за ЦРШ був нижче через 1, 2, 6 та 24 години після операції у пацієнтів яким застосовувалась одна із блокад ($p<0,05$).
- рівень болю за ЦРШ відразу після операції через 12, 18 та 48 годин не відрізнявся в трьох групах ($p>0,05$).

- в жодному з вимірів в перші 48 годин після операції сила болю за ЦРШ не відрізнялась у пацієнтів після пекторальної та паравертебральної блокад (p>0,05).
- кількість пацієнток, що взагалі не потребували післяопераційного знеболення була більшою в групі ПБ – 10 (31%) та в групі ПВБ – 9 (30%), ніж в групі системної аналгезії 1 (3%) (p=0,007).
- пацієнтки в групі СА потребували статистично значимо більше кетопрофену – 120,7 (±55,92) мг, порівняно із хворими в ПВБ групі – 86,6 (±68,14) мг та в групі ПБ – 68,8 (±47,09) мг (p=0,017).
- потреба в опіоїдах після операції була однаковою при використанні всіх досліджуваних методів аналгезії. В групі СА 31%, в групі ПВБ – 27% та в групі ПБ – 19% (p=0,542).
- проміжок часу до першого знеболення був найкоротшим в групі системної аналгезії – 420 (270-540) хв, довше в групі ПВБ 510 (360-600) хв та найдовший в групі ПБ 550 (450-600) хв (p=0,058).
- перший раз після операції пацієнти вставали з ліжка після ПБ через 170,0 (120-240) хв, після ПВБ через 162,5 (120-240) хв, що було швидше ніж у разі застосування системної аналгезії 360,0 (150-360) хв (p=0,003).
- час до першого прийому рідини або їжі в групах ПБ і ПВБ блокад суттєво не відрізнявся між собою і становив 165 (120-240) хв та 180 (120-220) хв, але був статистично значимо коротший порівняно із групою СА 360 (240-360) хв (p<0,001).
- Використання пекторальної блокади зменшує ризик виникнення ПОНБ. Шанси виникнення ПОНБ в групі ПБ порівняно з групою СА в шість разів менше (Відношення шансів 0,15, 95% довірчий інтервал 0,02-0,85, p=0,018), а порівняно з групою ПВБ в п’ять разів менше (ВШ 0,19, 95% ДІ 0,02-1,07, p=0,04).

Результати досліджень даного розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Пекторальна блокада, як компонент мультимодальної аналгезії хірургії новоутворень молочної залози.

Український Журнал Медицини, Біології та Спорту-2018. 2018; Том 3, № 7(16). ст. 122-128. DOI: 10.26693/jmbs03.07.122 УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*.

2. Марцінів В.В., Лоскутов О.А., Строкань А.М**.** Пекторальна блокада в хірургії новоутворень молочної залози. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини-2018. 2018; Том 2. № 2-3. ст. 63-69. УДК 616-089.5-003.83:618.19-089. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
3. Martsiniv V.V., Loskutov O.A., Strokan A.M., Pylypenko M.M., Bondar M.V. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. Klinická Oncologie. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
4. Марцінів В.В. Застосування пекторальної та паравертебральної блокади в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози з позиції концепції швидкого відновлення. Медицина невідкладних станів. 2021; № 4 (17). ст. 43-50. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237726. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті)*

РОЗДІЛ 5.

ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СТРЕС-ВІДПОВІДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ АНЕСТЕЗІЇ.

5.1. Динаміка кортизолу в періопераційному періоді.

З метою оцінки стрес-відповіді організму та системну запальну відповідь на хірургічну травму в даному розділі нами було проведено аналіз динаміки зміни плазмового рівня кортизолу, с-реактивного білку та інтерлейкіну-6.

Динаміка плазмового рівня кортизолу різнилась залежно від виду анестезії (Табл 5.1). В групі СА медіана початкового рівня кортизолу була нижче ніж в інших двох групах, але це не мало статистичної значимості. Вона складала у групі СА – 321 (241-479) нмоль/л, групі ПБ – 407 (295-506) нмоль/л та в групі ПВБ – 404 (323-503) нмоль/л (p=0,303 за критерієм Kruskal-Wallis). Імовірно, різний вихідний рівень кортизолу залежав від вираженості системної запальної відповіді, зумовленої основним онкологічним захворювання – чим більш виражена СЗВ, тим вищий рівень кортизолу, дія якого направлена на ліквідацію та зменшення ступеня системного запалення. Також дещо вищий рівень кортизолу у пацієнток в групах блокад пов’язаний із додатковим хвилюванням, перед маніпуляцією.

Аналіз динаміки рівня кортизолу в групі СА показав, що його рівень значимо не змінювався на всіх трьох етапах дослідження. Деяке зростання концентрації кортизолу після початку операції можна розглядати, як адекватну реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на операційну травму (Табл 5.1). Наступного ранку після операції рівень кортизолу дещо знижувався відносно попереднього етапу до 340 (253-381), і був дещо вищими від вихідного рівня.

В групах блокад спостерігалась протилежна до групи СА динаміка зміни рівня кортизолу. Після операції рівень кортизолу в групах ПБ та ПВБ блокади статистично значимо знижувався до 267 (182-416) нмоль/л та 311 (196-378) нмоль/л відповідно, (в групі загальної анестезії – 355 (246-483) нмоль/л), статистично значущої різниці між цими показниками не було (p=0,132 за критерієм Kruskal-Wallis) (Табл 5.2). Порівнюючи безпосередньо динаміку зміни

рівня кортизолу, яка виражається в відсотках його зростання чи зниження, було встановлено, що кортизол дещо зростав в групі СА на 10,6%, та суттєво знижувався в групі ПБ на 34,4% та в групі ПВБ на 23,1% (p=0,049 за критерієм Kruskal-Wallis). Це може бути пов'язане з перериванням блокадою потоку ноціцептивної аферентації з місця оперативної травми (від травмованих тканин) до структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зменшуючи таким чином її стимуляцію. Це і призводить до суттєвого зниження продукції кортизолу і зменшення стрес-індукованої реакції організму, включаючи системну запальну реакцію. Це знайшло клінічне відображення в дозі наркотичних анальгетиків під час хірургічного втручання, так найбільше фентанілу потребували пацієнти в групі СА, а найменше в групі ПВБ.

Таблиця 5.1

Динаміка рівня кортизолу крові в групах дослідження до та після операції

Група	**Кортизол до операції, нмоль/л**	**Кортизол після операції, нмоль/л**	**Кортизол наступний ранок після операції, нмоль/л**	**$P_{1,2}$-value***	**$P_{2,3}$-value ****	**$P_{1,3}$-value *****
Група СА	321 (241-479)	355 (246-483)	340 (253-381)	0,604	0,619	0,966
Група ПБ	407 (295-506)	267 (182-416)	314 (231-416)	0,027*	0,561	0,016*
Група ПВБ	404 (323-503)	311 (196-378)	339 (228-398)	0,007*	0,570	0,005*

Примітка. 1. * – $P_{1,2}$-value – порівняння результатів до та відразу після операції.

2. ** – $P_{2,3}$-value – порівняння результатів відразу після та на наступну добу після операції.

3. *** – $P_{1,3}$-value – порівняння результатів до та на наступну добу після операції.

На наступну добу у хворих групи СА спостерігалось зниження концентрації кортизолу плазми відносно післяопераційного рівня в середньому на 4,2%, що було вище на 5,9% за вихідний рівень.

На наступну добу у хворих групи ПБ спостерігалось зростання концентрації кортизолу плазми в порівнянні з післяопераційним етапом дослідження в середньому на – 17,6%, але залишався нижчим вихідного рівня на 22,9%.

На наступну добу у хворих групи ПВБ спостерігалось зростання концентрації кортизолу плазми в порівнянні з післяопераційним етапом дослідження в середньому на – 9,0%, але залишався нижчим вихідного рівня на 16,1%.

Таке підвищення в обох дослідних групах може свідчити про відновлення пригніченої інтраопераційно реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і підвищення протизапального потенціалу організму. Це підвищення було в межах норми і практично однаковим в групі системної аналгезії і дослідних групах. В групі СА – 340 (253-381) нмоль/л, пекторальної блокади – 314 (231-416) нмоль/л та паравертебральної блокади – 339 (228-398) нмоль/л (p=0,678 за критерієм Kruskal-Wallis). Через добу після операції рівень кортизолу в групі СА перевищував відповідний показник передопераційного періоду в середньому на 5,9%, що може свідчити про збереження больової імпульсації і стресової перебудови гормональної регуляції або вираженої системної запальної реакції, яка перевищувала дооперaційний рівень. Ці рівні кортизолу через добу після операції були нижче за початкові рівні в групах ПБ на 22,9% та ПВБ – на 16,1%. Зниження концентрації кортизолу вранці наступного дня може бути поясненим споживанням кортизолу травмованими тканинами. В групах ПБ і ПВБ в порівнянні з групою СА це може бути поясненим більш повноцінним антиноціцептивним захистом від операційної травми. Всі показники кортизолу не виходили за межі адаптаційної норми (не перевищували 700 нмоль/л). (Рис. 5.1)

Таблиця 5.2

Порівняння рівня кортизолу крові та його динаміки до та після операції

Стрес відповідь	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кортизол до операції, нмоль/л	321 (241-479)	407 (295-506)	404 (323-503)	0,303
Кортизол після операції, нмоль/л	355 (246-483)	267 (182-416)	311 (196-378)	0,132
Кортизол наступний ранок після операції, нмоль/л	340 (253-381)	314 (231-416)	339 (228-398)	0,678

Примітка. * – Різниця між групами статистично значима (p<0,05)

Якщо порівнювати за рівнем кортизолу між собою групи ПБ та ПВБ, то динаміка зміни була схожа в обох групах. Після операції рівень кортизолу сильно знижувався і дещо підвищувався через добу. Але навіть через добу у хворих обох вищевказаних дослідних груп рівень кортизолу був нижчим за доопераційний: в групі ПБ – на 22,9%, а в групі ПВБ – на 16,1%. Але в групі ПБ, як після операції , так і через добу, кортизол знижувався в більшій мірі, чим у пацієнтів групи ПВБ: відразу після операції - відповідно на 34,4% і 23,1% а через добу після операції - відповідно на 22,9% і 16,1%.

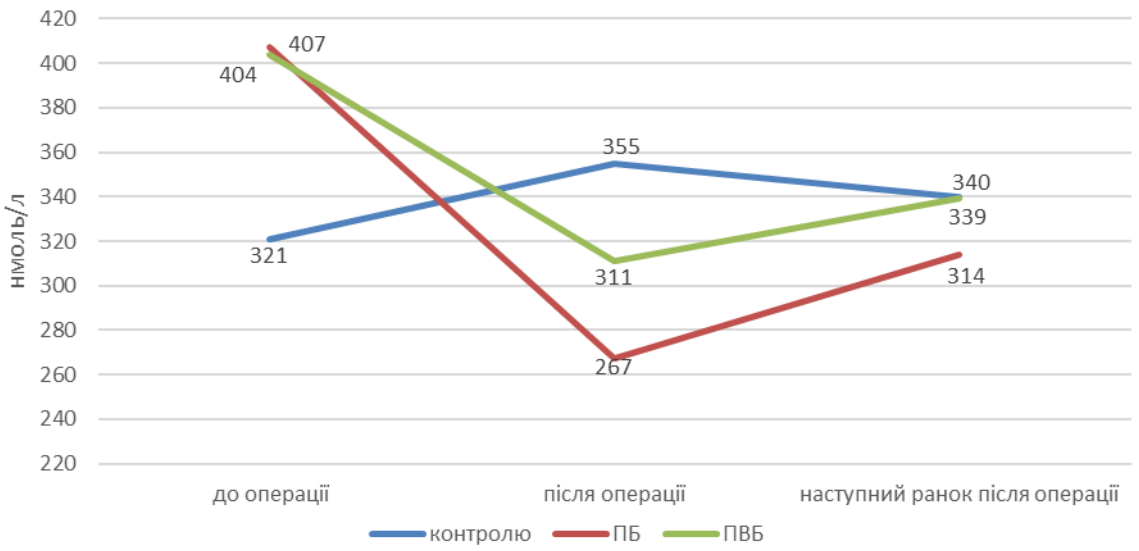

Рис. 5.1. Динаміка рівня кортизолу в періорераційному періоді при застосування системної аналгезії, пекторальної або паравертебральної блокади.

Таким чином застосування паравертебральної та пекторальної блокад перед операцією супроводжувалось зниженням плазмового рівня кортизолу після операції. Що може бути свідченням меншої стрес-відповіді організму у пацієнтів після цих блокад. Дещо більш виражений цей стрес-протективний вплив був в групі пекторальної блокади. Ці лабораторні знахідки є додатковим свідченням кращої аналгезії у пацієнтів в групах де виконувались паравертебральна і пекторальна блокади.

5.2. Динаміка С-реактивного білку в періопераційному періоді.

Рівень С-реактивного білку в плазмі крові визначався до операції та через 24 години після її закінчення. Доопераційний рівень СРБ статистично достовірно не відрізнявся в трьох групах і складав в групі СА 4,5 (1,7-7,3) мг/л, ПБ групі – 3,0 (1,3-6,9) мг/л та в ПВБ групі – 2,5 (0,6-7,1) мг/л (p=0,589 за критерієм Kruskal-Wallis). Через добу спостерігалось зростання його рівня у всіх трьох групах. Найвищий показники були в групі СА 83,0 (51,3-94,0) мг/л, нижче у пацієнток після паравертебральної анестезії – 61,7 (25,6-73,9) мг/л та найнижчі після пекторальної блокади – 51,9 (36,1-79,5) мг/л, різниця між групами близька до статистичної достовірності (p=0,062 за критерієм Kruskal-Wallis) (Рис. 5.2). Таким чином у пацієнток, яким застосовувалось тільки системне знеболення плазмовий рівень С-реактивного білку зріс на 74,8 (50,5-86,7) мг/л, після ПВБ на 54,3 (21,7-69,8) мг/л та після ПБ на 45,7 (27,8-77,8) мг/л (Рис. 5.2).

Таблиця 5.3

Динаміка рівня с-реактивного білку плазми крові до та після операції

СРБ*	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
СРБ до операції, мг/л*	4,5 (1,7-7,3)	3,0 (1,3-6,9)	2,5 (0,6-7,1)	0,589
СРБ після операції, мг/л*	83,0 (51,3-94,0)	51,9 (36,1-79,5)	61,7 (25,6-73,9)	0,062
СРБ, зростання, на скільки мг/л*	74,8 (50,5-86,7)	45,7 (27,8-77,8)	54,3 (21,7-69,8)	0,087

Примітка. * – СРБ – с-реактивний білок.

Слід зазначити, що динаміка зміни СРБ корелює з динамікою зміни кортизолу на однакових етапах дослідження в усіх дослідних групах – чим вища

концентрація СРБ, тим вища концентрація кортизолу. На основі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що ПБ та ПВБ попереджує розвиток надмірної системної запальної відповіді на хірургічне втручання на молочній залозі, зменшує продукцію кортизолу і, таким чином, зменшує виразність адаптаціно-компенсаторної стрес-індукованої реакції ГГННС на операційну травму (особливо, на етапі хірургічного втручання).

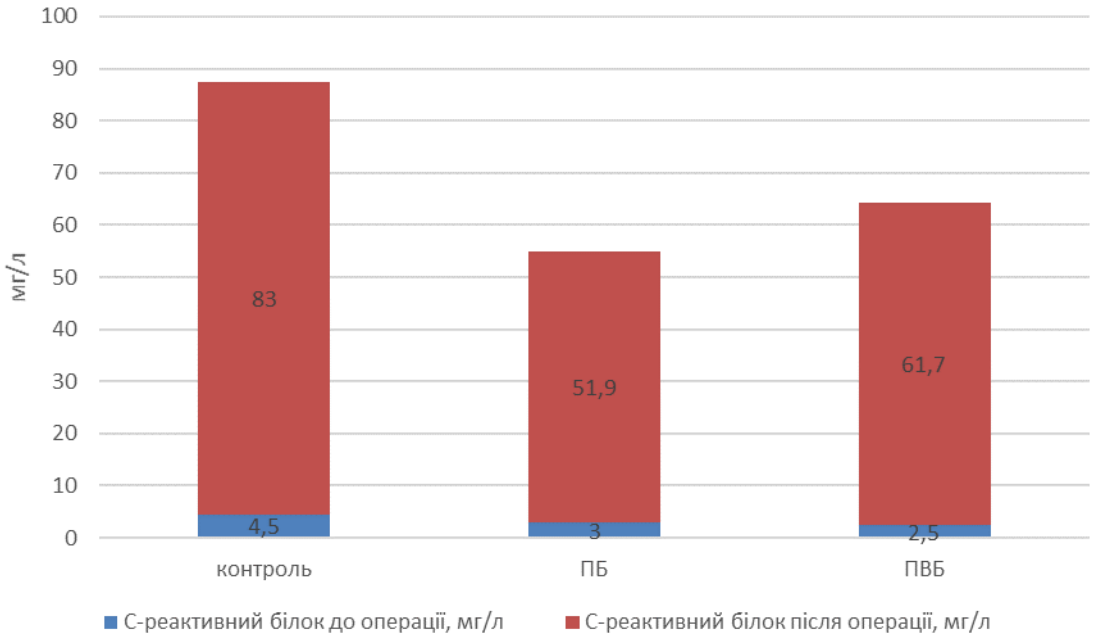

Рис. 5.2. Динаміка рівня С-реактивного білку в періорераційному періоді при застосування системної аналгезії, пекторальної або паравертебральної блокади.

Крім того досліджуючи СРБ, вперше для даного виду анестезії в хірургії молочної залози нами було виявлено зв'язок між рівнем післяопераційного СРБ та показниками раннього відновлення в післяопераційному періоді. При проведені перевірки наявності кореляції, було виявлено статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ через добу після операції та часом до першого вставання з ліжка (r=0,313, p=0,003 за показником рангової кореляції Спірмена) та часом до першого прийому їжі (r=0,307, p=0,003 за показником рангової кореляції Спірмена). Тобто вищий рівень СРБ після операції відповідав довшому періоду відновлення пацієнта. Кореляційного зв’язку СРБ із хронічним болем або іншими ускладненнями не було виявлено.

Застосування в більшій мірі пекторальної, а в меншій паравертебральної блокад в даному дослідженні супроводжувалось нижчим рівнем СРБ через добу після операції порівняно із системною аналгезією. Це виявляє протективний ефект цих блокад в розвитку системної запальної реакції організму на хірургічну агресію в онкохірургії молочної залози. Менша системна запальна відповідь, на думку деяких дослідників, клінічно проявляється зниженням частоти післяопераційних ускладнень, в тому числі і віддалених таких, як хронічний біль після операції [118]. Крім того, вище наведені дані вказують на зв'язок рівня СРБ та тривалості періоду відновлення. Таким чином застосування пекторальної блокади має більший модулюючий вплив на системну запальну відповідь організму після мастектомії та квадрантектомії порівнюючи з іншими видами аналгезії. Дане спостереження розширює знання про дію пекторальної блокади і є лабораторним підтвердженням її клінічних ефектів – прискорення періоду відновлення та зменшення частоти хронічного болю після операції.

5.3. Динаміка інтерлейкіну 6 в періопераційному періоді.

Рівень інтерлейкіну-6 в плазмі крові визначався до операції та через 24 години після її закінчення. Початковий рівень інтерлейкіну-6 статистично значимо не відрізнявся в трьох групах і складав в групі СА 3,7 (3,1-4,5) пг/мл, ПБ групі – 3,3 (2,5-4,4) пг/мл та в ПВБ групі – 3,7 (2,8-4,7) пг/мл (p=0,527 за критерієм Kruskal-Wallis). Через добу відбувалось значне його зростання в усіх трьох групах (Рис. 5.3). Найвищий рівень інтерлейкіну-6 після операції спостерігався в групі виключно загальної анестезії 29,5 (16,9-33,1) пг/мл, нижче в групі ПБ – 22,2 (11,5-31,6) пг/мл та найнижчий в групі ПВБ 16,8 (14,0-19,5) пг/мл (p=0,002 за критерієм Kruskal-Wallis) (таб. 4.3). При порівнянні величини приросту IL-6 в трьох групах, то в групі виключно загальної анестезії він зріс на 24,6 (13,4-29,5) пг/мл, в групі ПБ на 18,5 (8,1-26,9) пг/мл, а в групі ПВБ на 13,3 (9,9-14,5) пг/мл, що було найменше і мало статистичну значимість (p=0,001 за критерієм Kruskal-Wallis) (Табл 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка рівня інтерлейкіну-6 плазми крові до та після операції

Інтерлейкін 6	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Інтерлейкін 6 до операції, пг/мл	3,7 (3,1-4,5)	3,3 (2,5-4,4)	3,7 (2,8-4,7)	0,527
Інтерлейкін 6 після операції, пг/мл	29,5 (16,9-33,1)	22,2 (11,5-31,6)	16,8 (14,0-19,5)	0,002*
Інтерлейкін 6 зростання на скільки пг/мл	24,6 (13,4-29,5)	18,5 (8,1-26,9)	13,3 (9,9-14,5)	0,001*

Примітка. * – Різниця між групами СА і ПВБ статистично значима (p<0,05).

IL-6 одночасно є про- та протизапальним медіатором, активатором адренокортикотропної відповіді організму та рахується одним з основних маркерів хірургічного стресу [220, 221]. Зростання інтерлейкіну-6 було менше у пацієнтів яким проводилась пекторальна та паравертебральна блокада, що мало статистичну достовірність в порівняні з групою системної аналгезії (p=0,001 за критерієм Kruskal-Wallis). Водночас зростання IL-6 в групі паравертебральної блокади було нижче ніж пекторальної, що не було статистично значимо (p=0,333 за апостеріорним тестом Steel.Dwass). IL-6 має важливий вплив на процеси загоювання ран, формування гранулематозної тканини та реепітелізації [221], з іншого боку його підвищений рівень асоціюється із хронізацією болю [110], рецидивом раку та метастазуванням [222]. Таким чином як надмірно високий так і надмірно низький післяопераційний рівень інтерлейкіну-6 може асоціюватися з негативними наслідками для пацієнток. Після пекторальної блокади не спостерігалось такого різкого підвищення рівня інтерлейкіну-6, як після системної аналгезії, в той же час він був вище ніж після паравертебральної блокади. З цих даних опосередковано можемо припустити, що пекторальна блокада може мати найбільш сприятливий ефект на відновлення після хірургічного втручання та на виникнення ускладнень лікування в віддаленому періоді.

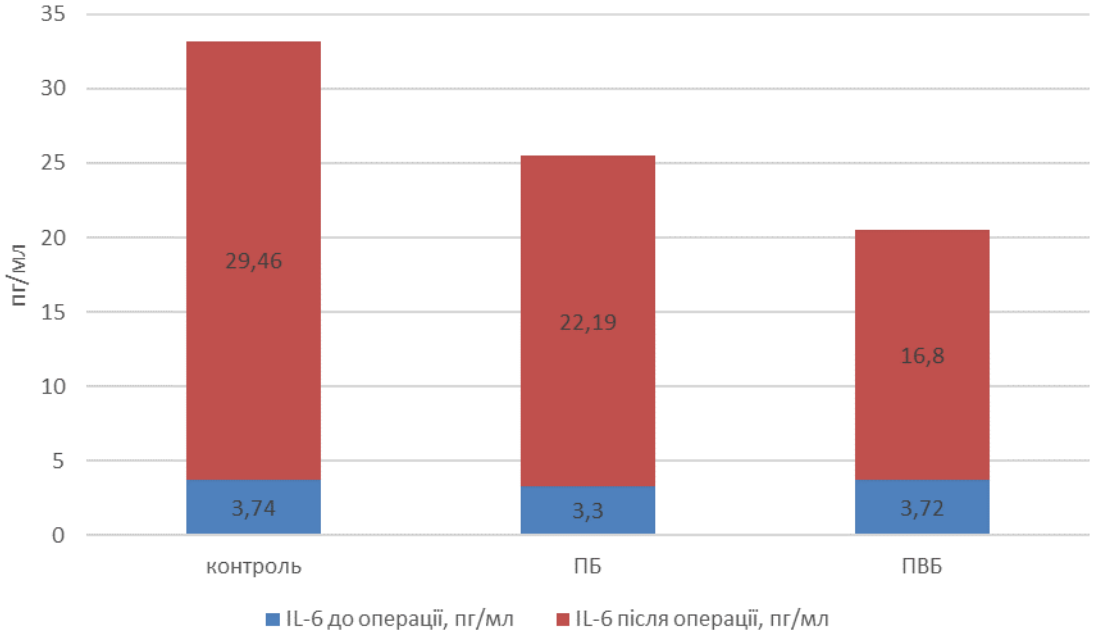

Рис. 5.3. Динаміка рівня інтерлейкіну-6 в періорераційному періоді при застосування системної аналгезії, пекторальної або паравертебральної блокади.

Висновки до п’ятого розділу.

На основі представленого в даному розділі результатів лабораторних аналізів, що відображають вплив різних методів знеболення на стрес-реакцію та системну запальну відповідь організму, можна зробити наступні висновки:

- плазмовий рівень кортизолу до операції був близький в усіх трьох групах пацієнтів.
- динаміка зміни рівня кортизолу була різна в групах блокад порівняно з групою системної аналгезії. Так одразу після операції кортизол знижувався в групі ПБ на 34,4% та в групі ПВБ на 23,1%, а в групі загальної анестезії навпаки дещо наростав на 10,6% (p=0,049).
- найнижчий рівень с-реактивного білку через добу після операції спостерігався в групі пекторальної блокади – 51,9 (36,1-79,5) мг/л, порівняно з 61,7 (25,6-73,9) мг/л в групі паравертебральної блокади та 83,0 (51,3-94,0) мг/л в групі системної аналгезії (p=0,062).
- плазмовий рівень інтерлейкіну-6 після операції був найнижчим в групі ПВБ 16,8 (14,0-19,5) пг/мл, вище в групі ПБ – 22,2 (11,5-31,6) пг/мл і

найвищий в групі виключно загальної анестезії 29,5 (16,9-33,1) пг/мл, (p=0,002).

- застосування ПБ, як компонента знеболювання онкохірургічних втручань на молочній залозі, супроводжується помірною системною запальною реакцією організму, яка перевищує СЗР у пацієнток, яким застосовувалась ПВБ, і менш виражена в порівнянні з пацієнтками групи СА, де застосовувалась загальна анестезія в чистому вигляді.

Результати досліджень даного розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Марцінів В.В. Порівняння динаміки с-реактивного білка, кортизолу та інтерлейкіну-6 в хірургії молочної залози після загального знеболення або його комбінації з пекторальною чи грудною паравертебральною блокадою. Art of Medicine. 2021; №2 (18). ст. 103-110. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.103. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ, ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ НА РОЗВИТОК ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ.

6.1. Характеристика хронічного болю через 3 місяці після операції.

Для вивчення впливу досліджуваних методів знеболення на розвиток ПМБС, через три та шість місяців після операції шляхом телефонного опитування визначали рівень болю, його локалізацію, вплив на якість життя та наявність ділянок з парестезіями. Ті пацієнтки, які за різними причинами не могли бути опитаними, були виключені з дослідження. Таким чином було виключено загалом 3 пацієнтки. Біль мав нейропатичний характер і різнився за описом пацієнток – колючий, пекучий, як електричний струм, ниючий. Всі ці прояви хронічного болю в даному дослідженні було оцінено як одне явище постмастектомічний больовий синдром і окремо розгляд характеристики болю не проводився. За даними опитування не було виявлено жодного випадку фантомних болей. Згідно даних великих за кількістю пацієнтів досліджень, його частота невелика і складає 1% [82]. Тому кількості пацієнтів в даному дослідженні може бути не достатньо для опису даного виду ПМБС.

За результатами опитування через 3 місяці медіана болю за ЦРШ різнилась в трьох групах, що було близько до статистичної значимості. Найвищий бал був в групі СА – 2 (1-4), найменший в групі ПБ – 1,5 (0-2), а в групі ПВБ становив 2 (0-3) бали ($p=0,057$ за критерієм $\chi 2$). Частина пацієнток (28%) не мала болю (оцінка за ЦРШ 0 балів). Найбільше таких пацієнток було після пекторальної блокади – 41%, менше після паравертебральної – 33% та найменше після виключно загальної анестезії – 7%, що мало статистичну значимість ($p=0,006$ за критерієм $\chi 2$). (рис 2). Таким чином спостерігалось зниження кількості пацієнтів з болем через 3 місяці після операції в випадках коли виконувалась реґіонарна анестезія. Якщо порівнювати окремо пекторальну та паравертебральну блокади, то більший відсоток пацієнтів без болю спостерігалось в групі саме пекторального блоку, що мало статистичну значущість ($p=0,042$ за апостеріорним тестом за Holm).

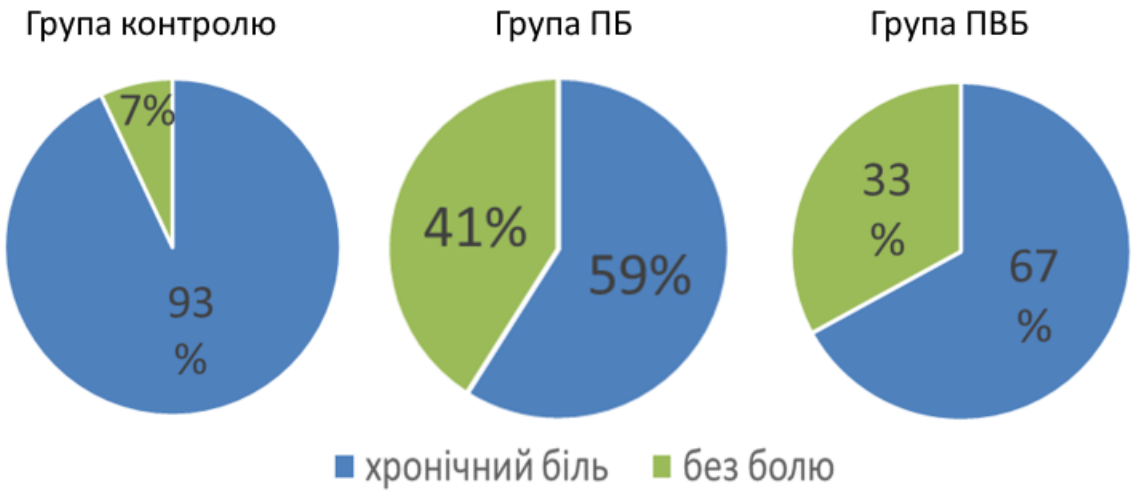

Рис 6.1. Частота виникнення постмастектомічного больового синдрому через 3 місяці після операції.

Серед тих пацієнтів у яких був ПМБС більшість мали легкий біль (1-3 бали за ЦРШ) (таб 6.1). Відсоток пацієнтів з болем середнього ступеню був найбільший в групі СА 27%, менший в групі ПВБ 24% та найменше 9% в групі ПБ (p=0,153 за критерієм χ2). Тобто порівнюючи інтенсивність болю в різних групах, можемо спостерігати вплив пекторальної блокади не лише на частоту розвитку хронічного болю а також на його силу. В відомих нам роботах інших дослідників не приділялась увага вивченню впливу пекторальної блокади на інтенсивність больового синдрому. Тому це спостереження може допомогти в розумінні ролі реґіонарної анестезії в виникненні такого ускладнення, як ПМБС.

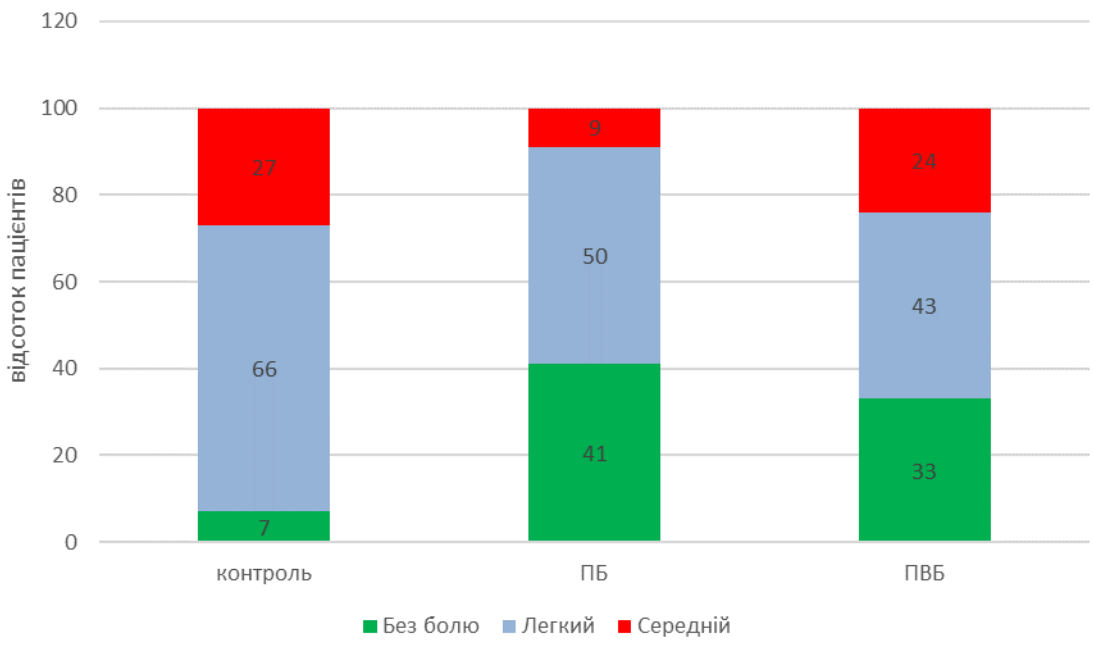

Рис. 6.2. Інтенсивність хронічного болю у пацієнтів через 3 місяці після операції.

Таблиця 6.1

Інтенсивність хронічного болю через 3 місяці після операції

Інтенсивність болю	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30	
Нема болю, кількість (%)	2 (7%)	13 (41%)	10 (33%)	0,006*
Легкий біль, кількість (%)	19 (66%)	16 (50%)	13 (43%)	0,229
Середній біль, кількість (%)	8 (27%)	3 (9%)	7 (24%)	0,153
Сильний біль, кількість (%)	0	0	0	

Примітка. * – Різниця між групами СА і ПБ та групами СА і ПВБ статистично значима ($p<0,05$).

Хронічний біль через три місяці серед пацієнток мав наступну локалізацію: післяопераційний рубець – 74%, ділянка аксили – 23%, рука з оперованого боку – 14%, бік грудної клітки – 2%. В середині досліджуваних груп співвідношення між локалізаціями залишалось такими самими (дані приведені в табл 6.2). У 11%

пацієнтів біль був в двох і більше ділянках. Більшість попередніх досліджень, які вивчали це питання, мають схожі результати і відмічають найбільш часті локалізації болю в ділянці рубця та аксили [65, 66, 74].

Таблиця 6.2

Локалізація хронічного болю через 3 місяці після операції

Ділянка тіла	СА	ПБ	ПВБ	разом*
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30	
Рубець, кількість(%)	20 (74%)	15 (78%)	14 (70%)	49 (74%)
Аксила, кількість(%)	5 (19%)	5 (26%)	5 (25%)	15 (23%)
Рука, кількість(%)	3 (11%)	3 (16%)	3 (15%)	9 (14%)
Бік грудної клітки, кількість(%)	1 (4%)	0	0	1 (2%)
Пацієнти з болем більше ніж в одній ділянці, кількість(%)	2 (7%)	3 (16%)	2 (10%)	7 (11%)

Примітка. * – Загальний відсоток пацієнтів з болем певної локалізації.

Важливе значення крім сили болю має його вплив на якість життя, тобто на скільки біль значимий для пацієнта, чи заважає виконувати повсякденні справи, працювати, займатися фізкультурою. Прийнято рахувати, що біль вище 3 балів погіршує якість життя. В даному досліджуванні вищий відсоток пацієнток, які відмічали негативний вплив болю на якість життя був в групі СА 21% (6), дещо менше в групі ПВБ – 13% (4), та в групі ПБ їх було найменше – 6% (2) ($p=0,243$ за критерієм $\chi 2$). Дані результати корелюють із частотою болю середнього ступеню в кожній групі, чим більше пацієнток із таким болем тим більша кількість їх має знижену якість життя. Кількість пацієнток із впливом болю на якість життя в групі СА і паравертебральної анестезії співставна з результатами дослідження Vilholm OJ та спів., в якому біль в різній мірі заважав повсякденним справам 21,6% пацієнток [74]. В цьому дослідженні не враховувалась або не застосовувалась реґіонарна анестезія. Після виконання пекторальної блокади цей відсоток був менше, що може вказувати про перевагу її застосування для цієї категорії пацієнтів. Зниження якості життя через біль, ще раз підкреслює негативний вплив ПМБС і важливість вдосконалення анестезіологічного забезпечення для його профілактики.

Частим ускладненням операцій з приводу новоутворень молочної залози і одним з проявів нейропатії є наявність парестезії – ділянок оніміння або нетипових відчуттів. Згідно дослідження Peuckmann V. та спів. парестезії відмічали 47% пацієнтів навіть через 5 років після операцій з приводу раку молочної залози [53]. За результатами нашого дослідження, загальна частота парестезій через три місяці склала 47%. Найменше парестезій було серед пацієнтів, яким виконувалась пекторальна блокада – 28 %, що мало статистичну значущість (p=0,026). Майже однакова кількість парестезій спостерігалась після паравертебральної блокади і виключно загальної анестезії – 57% і 59% відповідно. Менша кількість парестезій в групі пекторальної блокади може бути пов’язана із безпосередньою дією місцевих анестетиків під час ПБ на n. intercostobrachialis, або інші периферичних нерви, які живлять ділянку рани і травмуються під час хірургічних маніпуляцій. Саме з травмуванням нервів, що лежать в пахвовій ямці пов’язують виникнення оніміння ділянки руки і пахви [224]. Крім того хірурги, що проводили операції, відмічали легшу ідентифікацію нервів та інших структур аксилярної ямки, через їх гідроприпарування місцевим анестетиком після виконання ПБ. Що могло призводити до меншого травмування як механічного так і термічного при виконанні аксилярної лімфодисекції.

Надмірну системну запальну відповідь на операційну травму пов’язують із виникнення хронічного болю [118]. В нашому дослідженні також прослідковується кореляція між рівнем с-реактивного білку та інтерлейкіну-6 та частотою ПМБС. Так в групі СА спостерігались вищі рівні обох маркерів СЗВ і частота і сила болю через три місяці була вища також в цій групі.

Таким чином резюмуючи вище викладене через три місяці після операцій з приводу новоутворень молочної залози порівнюючи три режими анестезіологічного забезпечення нижчий рівень болю, менша його інтенсивність та менша частота парестезій спостерігався в групі пекторальної блокади в порівнянні з паравертебральною та виключно загальною аналгезією. В результаті чого ці віддалені ускладнення лікування онкозахворювань молочної залози менше мали вплив на повсякденне життя пацієнтів і якість життя. Що може говорити про

виправданість застосування пекторальної блокади в схемі анестезіологічного забезпечення операцій з приводу новоутворень молочної залози.

6.2. Характеристика хронічного болю через 6 місяців після операції.

Через шість місяців після операції пацієнтки повторно були опитані, аналогічним чином як і через три місяці. Інтенсивність болю за ЦРШ залишилась невисокою і середній бал в групі СА та ПБ залишився таким як і три місяці до того, а в групі ПВБ знизився. Таким чином медіана оцінки рівню болю через шість місяців після операції склала 2 (0-3) в групі СА, 1,5 (0-3) в групі ПБ та 1 (0-2) в групі ПВБ (p=0,209 за критерієм χ2). Така різність оцінки склалась із-за того, що у частини пацієнтів з часом біль став меншої інтенсивності, а у частини зріс. Зростання болю в одних пацієнтів і зниження його у других спостерігали і інші дослідники. Так в роботі Mejdahl MK та спів., де аналізували хронічний біль у 2358 жінок після хірургії молочної залози з інтервалом в чотири роки, виявили що у 48% жінок із середнім та сильним болем при першому опитуванні при другому його не було виявлено і у 7% у яких при першому опитуванні не було болю, він з’являвся при другому [225].

Із 91 жінки, що були включені в дане дослідження відносно першого опитування (через три місяці після операції) при другому опитуванні (через 6 місяців після операції) перестали відчувати біль 14 (15%) пацієнток, а з’явились больові відчуття у п’яти (6%) пацієнток. При аналізі по групах біль з’явився у двох (7%) пацієнток в групі ПВБ і у трьох (9%) в групі пекторальної блокади і у жодної в групі системної аналгезії. Перестали відчувати біль в групі СА шестеро жінок (21%), в групі ПБ – двоє (6%), та в групі ПВБ – п’ятеро (17%). Результатом цього стало зниження кількості хворих з ПМБС в групах ПВБ і СА та деяким збільшенням в групі ПБ (Рис. 6.3).

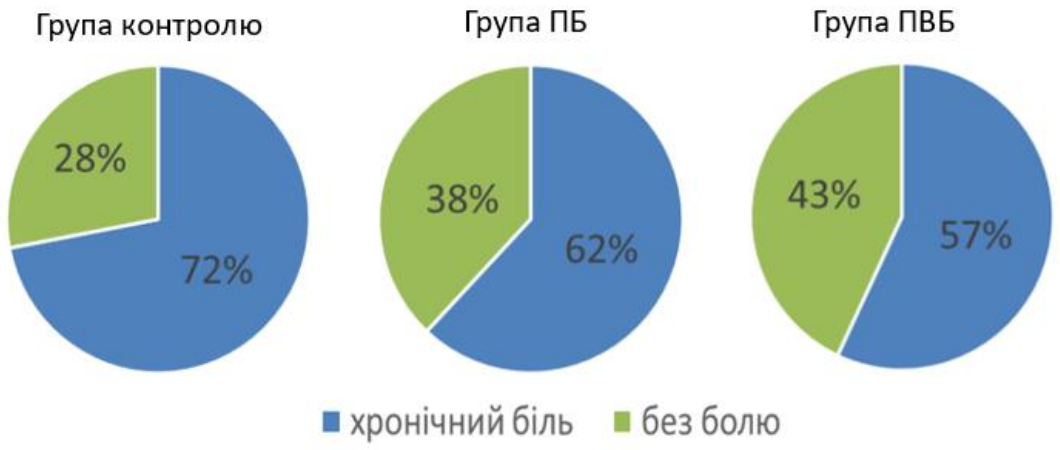

Рис. 6.3. Частота виникнення постмастектомічного больового синдрому через 6 місяці після операції.

Причини появи болю з часом за даними літератури точно не з'ясовані. Є припущення зв'язку із подальшою променевою та хіміотерапією [225]. В даному дослідженні деякі пацієнтки чітко пов'язували це з проведенням променевої терапії. Так у однієї пацієнтки із групи пекторальної блокади після променевої терапії виник в руці нейропатичний біль силою 7 балів за ЦРШ. В інших пацієнток біль що виникав був легкого ступеню. Таким чином, без болю через шість після хірургічного втручання місяців були 36% пацієнток. Серед них в групі СА були 28% пацієнтів, ПБ – 38%, ПВБ – 43% (p=0,409 за критерієм χ2). Тобто, як і через три місяці, через шість спостерігалась така ж сама закономірність: в групах де виконувалась реґіонарна анестезія кількість пацієнтів без болю була більша ніж в групі виключно загальної анестезії.

Із тих пацієнток, у яких був біль, більшість мали біль легкого ступеню (СА – 55%, ПБ – 53%, ПВБ – 50%, p=0,715) табл 6.3. Біль середнього ступеню сили зустрічався найчастіше у пацієнток після виключно загальної анестезії 17%, менше після пекторальної блокади 9%, та після паравертебральної блокади 7% (p=0,409 за критерієм χ2) (Рис. 6.4).

Таблиця 6.3

Інтенсивність хронічного болю через 6 місяці після операції

Інтенсивність болю	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів	29	32	30	
Нема болю	8 (28%)	12 (38%)	13 (43%)	0,445
Легкий біль	16 (55%)	17 (53%)	15 (50%)	0,715
Середній біль	5 (17%)	3 (9%)	2 (7%)	0,409
Сильний біль	0	0	0	

Примітка. * – Статистично значимої різниці серед груп не було виявлено (p>0,05).

Порівняно з попереднім опитуванням спостерігалось зменшення відсотку хворих з середнім ступенем болю в групі СА та в групі ПВБ, що є закономірним з часом і було відмічено в інших попередніх дослідженнях [34, 63, 100]. В групі ПБ таке зменшення теж відбувалось, але через те, що в однієї пацієнтки без болю після проходження променевої терапії виник біль середньої сили, загальний відсоток пацієнток з середнім ступенем болю в цій групі не змінився.

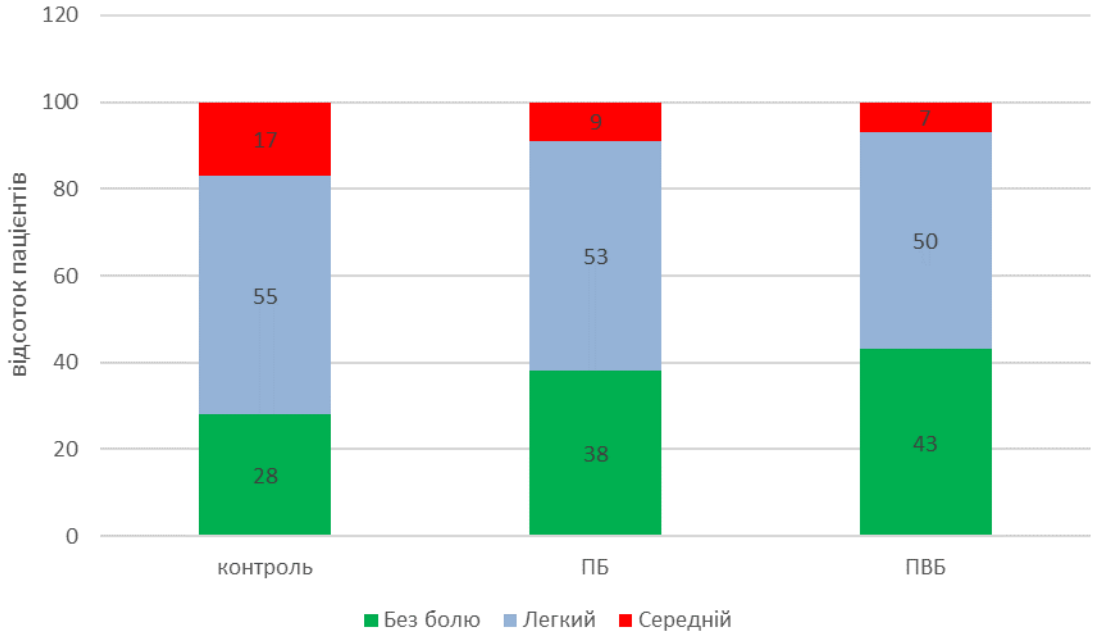

Рис. 6.4. Інтенсивність хронічного болю у пацієнтів через 6 місяці після операції.

Підсумовуючи вище викладене, важливим є той факт, що у пацієнток, яким виконувались блокади, інтенсивність хронічного болю через шість місяців була

меншою. Крім того, при порівнянні ефекту блокад на частоту та інтенсивність болю між собою, в перші три місяці після операції спостерігалась перевага в використанні пекторальної блокади, а через шість місяців – жодна з блокад переваги не мала.

Локалізація болю через 6 місяців була наступною: молочна залоза/рубець – 74%, аксилярна ділянка – 18%, рука – 9%, бік –4% (табл 6.4). У двох пацієнтів біль був у двох ділянках одночасно (3%), що було менше ніж при попередньому опитуванні (11%). По групам статистично значимої різниці в локалізації болю не було. Звертає на себе увагу більший відсоток локалізації болю в ділянці аксили в групі ПБ порівняно з іншими. Але для підтвердження цього спостереження і виключення випадкових збігів замала кількість пацієнтів з болем в цій групі. Згідно даних літератури частина робіт, що вивчала локалізацію хронічного болю після онкохірургії молочної залози, вказувала на частішу локалізацію в ділянці аксили [70]. В отриманих результатах, як і в більшості інших робіт [65, 74], найчастіше біль локалізований в ділянці рубця і молочній залозі, що може залежати від техніки оперуючого хірурга та інструментарію, з яким він працює.

Таблиця 6.4

Локалізація хронічного болю через 6 місяці після операції

Ділянка тіла	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**разом***
Кількість пацієнтів	29	32	30	
Рубець, кількість (%)	16 (73%)	15 (68%)	11 (73%)	42 (74%)
Аксила, кількість (%)	3 (14%)	5(23%)	2 (13%)	10 (18%)
Рука, кількість (%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (7%)	5 (9%)
Бік грудної клітки, кількість (%)	1 (4%)	0	1 (7%)	2 (4%)
Пацієнти з болем більше ніж в одній ділянці, кількість (%)	1 (4%)	0	1 (7%)	2 (4%)

Примітка. * – Загальний відсоток пацієнтів з болем певної локалізації.

При аналізі впливу ПМБС на якість життя, було виявлено, що у шести (7%) пацієнток з болем він має той чи інший вплив на повсякденні справи. Найбільше таких пацієнток було в групі СА 3 (10%), менше в групах ПБ 2 (6%) і ПВБ 1 (3%)

(p=0,553 за критерієм χ2) (таб 6.5). П'ять пацієнток із шести (крім однієї із групи ПБ) відмічали негативний вплив болю на якість життя при попередньому опитуванні. У всіх шістьох пацієнток біль був середнього ступеню важкості. Натомість у семи пацієнтів, в зв'язку з зниженням інтенсивності болю, він перестав позначатися на якості життя. Отже застосування реґіонарних блокад призводить до зниження як інтенсивності болю так і покращення якості життя пацієнтів через пів року після операції.

Таблиця 6.5

Вплив болю на якість життя та частота виникнення парестезій

	СА	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30	
Вплив болю на якість життя через 3 місяці, кількість (%)	6 (21%)	2 (6%)	4 (13%)	0,243
Вплив болю на якість життя через 6 місяців, кількість (%)	3 (10%)	2 (6%)	1 (3%)	0,553
Наявність парестезій/алодиній через 3 місяці, кількість (%)	17 (59%)	9 (28%)	17 (57%)	0,026*
Наявність парестезій/алодиній через 6 місяців, кількість (%)	11 (38%)	5 (16%)	16 (53%)	0,006**

Примітка. 1.* – Різниця між групами СА і ПБ статистично значима (p<0,05).

2.** – Різниця між групами ПБ і ПВБ статистично значима (p<0,05).

Кількість пацієнток з парестезіями зменшилась через три місяці після першого опитування з 43 (47%) до 32 (35%). Найменше всього хворих з парестезією було в групі ПБ 5 (16%), в групі СА – 11 (38%) та в групі ПВБ – 16 (53%), що мало статистичну значимість (p=0,006 за критерієм χ2). (Рис. 6.5). Звертає на себе увагу статистично значима різниця в частоті парестезій після пекторальної та паравертебральної блокад (p=008).

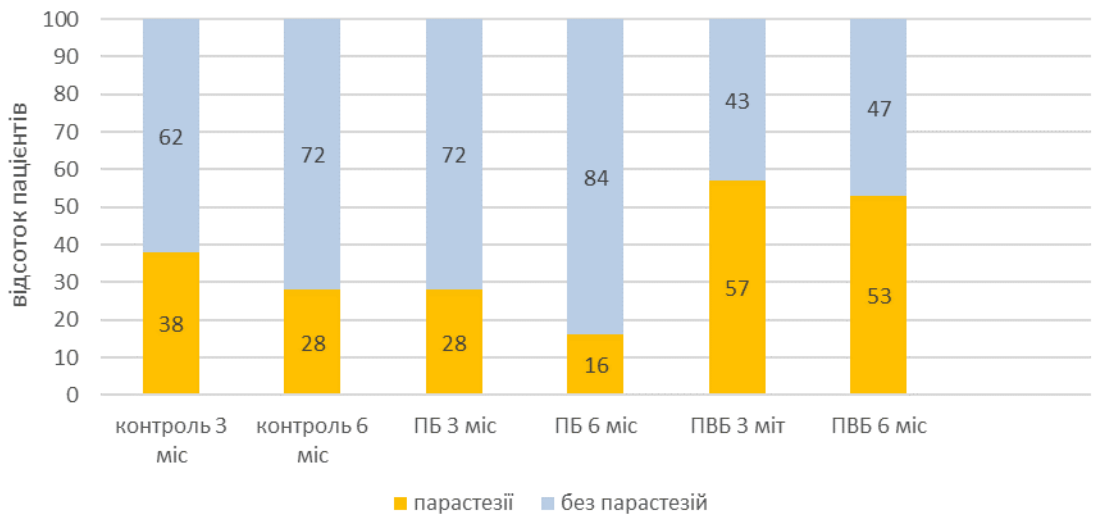

Рис. 6.5. Відсоток пацієнтів з парестезіями через 3 і 6 місяців після операції.

Таким чином через шість місяців після операції спостерігалось зменшення кількості хворих з ПМБС, зменшення інтенсивності хронічного болю та проявів парестезії в усіх групах хворих, що позитивно позначалось на якості життя. У пацієнтів, яким проводилась одна з блокад, спостерігалась менша частота та нижча сила болю ніж в групі виключно загальної анестезії, проте це не мало статистичної достовірності. При порівнянні блокад між собою, кількість пацієнток з болем та його інтенсивність, а також якість життя через шість місяців після операції були практично однакові. Хоча кількість хворих з парестезіями була меншою в групі пекторальної блокади. Тобто використання як пекторальної так і паравертебральної блокади мають переваги порівняно з виключно загальною анестезією для віддалених результатів лікування. Ці знахідки можуть бути корисними для вироблення стратегії анестезіологічного забезпечення для профілактики ПМБС.

6.3. Вплив післяопераційної променевої та хіміотерапії на хронічний біль.

Згідно протоколу лікування онкозахворювання в післяопераційному періоді протягом строку спостереження частина пацієнток, отримувала додатково гормональну, променеву та хіміотерапію. Згідно даних літератури доволі

одностайна думка авторів, що застосування післяопераційної гормональної терапії не впливає на виникнення хронічного болю [20, 63, 65, 66]. Є дані про вплив доопераційної гормонотерапії на збільшення частоти ПМБС [223], але таких пацієнтів у даному дослідженні не було. Тому виявлення кореляції між проведенням гормонотерапії та ПМБС в даній роботі не проводили.

Дещо різняться дані стосовно впливу променевої терапії: більшість досліджень вказують на те, що її застосування збільшує ризик виникнення ПМБС [20, 52, 63, 65, 223], але деякі вказують на протилежне [66, 74, 229]. Згідно інших досліджень променева терапія не збільшувала частоту, але збільшувало інтенсивність хронічного болю [16]. Значення хіміотерапії ще більш контроверсійне: частина дослідників виявляли в своїх роботах підвищення частоти ПМБС [63, 65, 223], частина не спостерігали зв’язку [20, 52, 66]. Враховуючи ці дані, ми при телефонному опитуванні встановлювали факт проходження на момент опитування променевої та хіміотерапії, для вияснення впливу цього фактору на ПМБС.

Через 3 місяці після операції хіміотерапію отримали 40% пацієнток. Відповідно в групах цей відсоток був таким: група СА – 38%, пекторальної блокади – 34% та паравертебральної блокади – 47%, що не мало статистичної різниці (p=0,615 за критерієм χ2). Через 6 місяців статистично достовірної різниці теж не було і відсоток пацієнтів після хіміотерапії становив відповідно 38%, 41% та 50% (p=0,645 за критерієм χ2). Загалом хіміотерапію через 6 місяців одержали 43%. (таб 6.3).

Променева терапія проводилась протягом перших трьох місяців 35% пацієнток. Із них в групі СА – 31%, в групі ПБ – 31% і в групі ПВБ – 43%, що не мало статистично значимої різниці (p=0,535 за критерієм χ2). Протягом перших шести місяців променеву терапію отримали 55% пацієнток. Також не спостерігалось статистично достовірної різниці між групами в частоті її проведення: група СА – 59%, група ПБ – 50% і група ПВБ – 57% (p=0,779 за критерієм χ2). (табл 6.6).

Таблиця 6.6

Відсоток пацієнток яким проводилась променева та хіміотерапія після операції

Вид терапії	**СА**	**ПБ**	**ПВБ**	**p-value**	**Загальний відсоток**
Кількість пацієнтів в групах	29	32	30		91
Відсоток пацієнток, яким проводилась променева терапія після операції протягом 6 місяців, кількість (%)	17 (59%)	16 (50%)	17 (57%)	0,779	55%
Відсоток пацієнти, яким проводилась променева терапія після операції протягом 3 місяців, кількість (%)	9 (31%)	10 (31%)	13 (43%)	0,535	35%
Відсоток пацієнток, яким проводилась хіміотерапія після операції протягом 6 місяців, кількість (%)	11 (38%)	13 (41%)	15 (50%)	0,645	43%
Відсоток пацієнти, яким проводилась хіміотерапія після операції протягом 3 місяців, кількість (%)	11 (38%)	11 (34%)	14 (47%)	0,615	40%

Примітка. * – Загальний відсоток пацієнтів з болем певної локалізації.

Було проведено подальший аналіз зв’язку між післяопераційною променевою та хіміотерапією та виникненням хронічного болю та його інтенсивністю через 3 та 6 місяців після операції. Було виявлено, що при проходженні променевої терапії шанси виникнення хронічного болю через 3 місяці були в двічі вищі ніж без неї (OR 2,0; 95% CI 0,67-7,10, p=0,221). Проте через шість місяців впливу променевої терапії на частоту ПМБС майже не було (OR 1,21, 95% CI 0,46-3,16, p=0,824). Спостерігався вплив променевої терапії на інтенсивність болю, так після неї через шість місяців шанси виникнення болю середнього та важкого ступеню були більш ніж в три рази вищі (OR 3,14, 95% CI 0,55-32,73, P = 0,175). Хіміотерапія не мала впливу на частоту виникнення ПМБС,

але впливала на його інтенсивність. Через три місяці у пацієнтів, яким застосовувалась хіміотерапія, шанси виникнення хронічного болю середнього та важкого ступеню були вдвічі вищі (OR 2,24, 95% CI 0,70-7,43, p=0,178), а через шість місяців майже вдвічі вищі ніж без цієї терапії (OR 1,75, 95% CI 0,35-9,52, p=0,49). В усіх випадках не було отримано статистичної значимості для цього зв'язку, проте це могло бути наслідком недостатньо великої за розміром вибірки (Таб 5.4).

Виявлена нами тенденція збільшення інтенсивності хронічного болю після проведення променевої та хіміотерапії в післяопераційному періоді, також спостерігалась в роботі Poleshuck та спів., що вивчали ПМБС 12 місяців після операції [16]. В дослідженні не було враховано кількість сеансів, зону покриття та променеве навантаження для променевої терапії, а для хіміотерапії її вид та кількість курсів, що потребує більш обширних досліджень.

Враховуючи відсутність статистично значимої різниці між групами в кількості пацієнток, які отримали променеву та хіміотерапію, та відсутності значимого впливу цих чинників на розвиток ПМБС, можна стверджувати, що цей фактор не мав суттєвого впливу при порівнянні груп дослідження.

Таблиця 5.7

Шанси виникнення ПМБС після променевої та хіміотерапії

Вид терапії	**Odds Ratio**	**95% Confidence Interval**	**p-value**
Променева терапія			
Виникнення болю через 3 міс	2,0	0,67-7,10	0,221
Біль середній\сильний через 3 міс	0,90	0,25-2,99	0,99
Виникнення болю через 6 міс	1,21	0,46-3,16	0,824
Біль середній\сильний через 6 міс	3,14	0,55-32,73	0,175
Хіміотерапія			
Виникнення болю через 3 міс	0,62	0,22-1,75	0,344
Біль середній\сильний через 3 міс	2,24	0,70-7,43	0,178
Виникнення болю через 6 міс	0,92	0,36-2,38	0,99

Біль середній\сильний через 6 міс	1,75	0,35-9,52	0,490

Примітка. * – Статистично значимого результату не було виявлено (p>0,05).

Висновки до п’ятого розділу.

На основі аналізу результатів опитування пацієнтів про больовий синдром в віддаленому післяопераційному періоді, можна зробити наступні висновки:

- ні один із методів анестезії повністю не попереджує розвиток ПМБС.
- через три місяці після операції у 72% пацієнток був ПМБС. Серед досліджуваних груп найбільше пацієнток з болем було в групі виключно загальної аналгезії – 93 %, менше в групі ПВБ – 67 % та найменше в групі ПБ – 59 % (p=0,006).
- через три місяці після операції сила болю за ЦРШ була найвища в групі СА – 2 (1-4), найменша в групі ПБ – 1,5 (0-2), а в групі ПВБ – 2 (0-3) бали (p=0,057).
- серед тих пацієнтів, що мали ПМБС через три місяці після операції інтенсивність болю варіювала залежно від виду аналгезії. Біль середнього ступеню був у 27% в групі СА, у 24% в групі ПВБ та у 9% в групі ПБ (p=0,153).
- локалізація хронічного болю через три місяці була наступною: післяопераційний рубець – 74%, ділянка аксили – 23%, рука з оперованого боку – 14%, бік грудної клітки – 2%.
- через три місяці після операції 11% пацієнток мали біль в двох і більше ділянках.
- зниження якості життя пацієнтів через біль не мало відмінності між групами: кількість таких пацієнток в групі СА була 21% (6), в групі ПВБ – 13% (4), та в групі ПБ – 6% (2) (p=0,243).
- загальна частота парестезій через три місяці серед всіх пацієнток склала 47%. В групі ПБ – 28 %,. в групі ПВБ – 57% і групі системної аналгезії – 59% (p=0,026).

- через шість місяців після операції у 64% пацієнток спостерігався ПМБС. Серед досліджуваних груп статистично достовірної різниці в частоті ПМБС не було: в групі СА його частота склала 72% пацієнтів, ПБ – 62%, ПВБ – 57% (p=0,409).
- через шість місяців після операції сила болю за ЦРШ була однакова серед трьох груп, і склала 2 (0-3) в групі СА, 1,5 (0-3) в групі ПБ та 1 (0-2) в групі ПВБ (p=0,209).
- серед тих пацієнтів, що мали ПМБС через шість місяців після операції інтенсивність болю середнього ступеню сили була у 17% пацієнток після виключно загальної анестезії, у 9% після ПБ, та у 7% після ПВБ (p=0,409).
- через 6 місяців локалізація болю була наступною: молочна залоза/рубець – 74%, аксилярна ділянка – 18%, рука – 9%, бік –4%. У двох пацієнтів біль був у двох ділянках одночасно (3%).
- через 6 місяців негативний вплив болю на якість життя відмічали шість (7%) пацієнток, три (10%) в групі СА, дві (6%) в групах ПБ і одна (3%) в групі ПВБ (p=0,553).
- загальна частота парестезій через 6 місяців серед всіх пацієнток склала 35% (32 хворих). В групі ПБ частота парестезій була найменша 5 (16%) порівнюючи з групою СА – 11 (38%) та ПВБ – 16 (53%) (p=0,006).
- жодна з пацієнток не відчувала сильного хронічного болю (8-10 балів за ЦРШ) в досліджуваний період.
- проведення хіміотерапії та променевої терапії в післяопераційному періоді потенційно збільшує шанси виникнення ПМБС, проте для досягнення статистичної достовірності необхідне більше за величиною вибірки дослідження.

Результати досліджень даного розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Вплив пекторальної та паравертебральної блокади на виникнення післяопераційного хронічного болю в хірургії новоутворень молочної залози. Вісник проблем біології і медицини. 2021;

№ 2 (160). ст. 109-115. DOI:10.29254/2077-4214-2021-2-160-109-115 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, особисто виконано набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні десятиліття в Україні зросла кількість виявлених випадків злоякісних новоутворень молочної залози. Більшість з них потребують хірургічного лікування. Хірургічні втручання з приводу злоякісних новоутворень молочної залози характеризуються сильним післяопераційним болем (до 40% [16]), розвитком хронічного больового синдрому в віддаленому періоді (від 20 до 50% [20]) та підвищеною частотою післяопераційної нудоти та блювання (до 37% [12]). Крім того традиційне використання наркотичних анальгетиків для знеболення небажане для пацієнтів з раком молочної залози, так як вони пригнічують імунну відповідь організму, що може впливати на частоту рецидивів і метастазування онкопроцесу [23]. За економічними мотивами більшість цих операцій в країнах з високим рівнем доходу виконується в умовах хірургії одного дня. Тому сучасні вимоги до анестезіологічного забезпечення цих втручань полягають у безпеці пацієнта у періопераційному періоді, контролі гострого післяопераційного болю, швидкому відновлені після операції, зменшенні використання наркотичних анальгетиків і пов’язаних з ними ускладнень та попередження розвитку хронічного больового синдрому.

Триває пошук оптимальних протоколів анестезіологічного забезпечення для задоволення цих вимог. За даними літературних джерел, найвищий ступінь доказовості має використання мультимодального підходу, де одним з ключових аспектів є виконання реґіонарних блокад [25]. З позиції доказової медицини, було показано, що використання паравертебральної та пекторальної блокади для знеболення операцій на молочній залозі зменшує біль в ранньому післяопераційному періоді [25]. В той же час вплив цих блокад на такі важливі для одужання аспекти, як виникнення ПМБС, швидкість відновлення, стрес-відповідь та системну запальну відповідь організму та частота їх ускладнень залишається не вивченими. Крім того, результати попередніх досліджень, що порівнюють між собою аналгетичну ефективність та безпеку пекторальної та паравертебральної блокади дещо контраверсійні. Таким чином залишається

відкритим питання оптимального метода реґіонарного знеболення для операцій в онкомамології.

В даному дослідженні нами було вивчено залежно від методу аналгезії перебіг інтраопераційного періоду, больовий синдром в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді, швидкість відновлення, частоту ускладнень, стрес-відповідь та СЗВ після мастектомії або квадрантектомії. Було застосовано три методи аналгезії: пекторальну блокаду, паравертебральну блокаду та системне знеболення.

Представлене дослідження було проведено на базі Клінічної лікарні Феофанія. В нього ввійшли 91 жінка, яким було виконано модифіковану радикальну мастектомію за Маденом або квадрантектомія із аксилярною лімфодисекцією з приводу злоякісного новоутворення молочної залози. Рандомізація пацієнтів здійснювалась методом запечатаних конвертів в три групи, відповідно до методу анестезії.

В першій – «групі системної аналгезії», для анестезіологічного забезпечення операції використовували виключно загальну анестезію – тотальну внутрішньовенну анестезію розчином пропофолу та фентанілу, з подальшим системним знеболенням. У всіх пацієнтів прохідність дихальних шляхів підтримувалась встановленням ларингіальної маски, із подальшою штучною вентиляцією легень. В другій – «групі пекторальної блокади» перед операцією виконували пекторальну блокаду розчином ропівакаїну 0,375% 30 мл за методикою, описаною R. Blanco [1], після чого операція тривала в умовах загальної анестезії. В третій «групі паравертебральної блокади» перед операцією під ультразвуковим контролем виконували паравертебральну блокаду на рівні Th4 розчином ропівакаїну 0,5% – 20 мл за методикою O Riain [2], а далі проводили загальну анестезію.

Статистично достовірної різниці між групами за віком, вагою, тривалістю операції, ступенем анестезіологічного ризику та співвідношенням видів операцій не було.

Аналгетичну ефективність блокад оцінювали під час операції та в ранньому післяопераційному періоді. Для цього в операційній вивчали поширення блоку, зміни системної гемодинаміки та потребу в опіоїдах та гіпнотиках. Після операції вивчали біль в спокої за Цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) відразу та через 1, 2, 6, 12, 18 та 24 годин та потребу в наркотичних анальгетиках, час до першого знеболення. Вплив пекторальної та паравертебральної блокади на відновлення пацієнтів після мастектомії та квадрантектомії, оцінювали за часом першого вставання пацієнта з ліжка та першого прийому рідини або їжі. Для вивчення профілю безпеки ПБ та ПВБ фіксували випадки післяопераційної нудоти та блювання та всі ускладнення, які можуть бути пов’язані із блокадами. Вплив на стрес-відповідь оцінювали за рівнем кортизолу плазми, а системну запальну відповідь за рівнем С-реактивного білку та інтерлейкіну-6. В віддаленому післяопераційному періоді вивчали розвиток ПМБС при застосуванні пекторальної та паравертебральної блокади шляхом телефонного опитування пацієнток через 3 та 6 місяців на предмет виникнення хронічного болю, парестезій та впливу їх на якість життя.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою R-statistic версія 3.4.0. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для визначення різниці між групами для кількісних даних використовували критерій Kruskal-Wallis та Mann-Whitney, для якісних – критерій хі-квадрату. Для виявлення взаємозв’язку між даними використовували коефіцієнт лінійної кореляції Спірмена. Для виявлення взаємозв’язків між якісними дихотомічними змінними застосовували визначення відношення шансів (OR – Odds Ratio). Відмінність вважали значущою при значенні $P<0,05$.

В процесі виконання практичної частини роботи анестезіологами, які виконували блокади, було відмічено зручнішу порівняно з паравертебральною ергономіку виконання пекторальної блокади. Так як для її виконання не було необхідності змінювати положення пацієнток, які знаходились лежачи на спині з відведеною вбік рукою, що є типовою укладкою для проведення мастектомії або квадрантектомії, на відміну від положення сидячи при виконанні

паравертебральної блокади. Відсутність необхідності зміни положення тіла, дозволяє не лише зменшувати час до початку безпосередньо хірургічного втручання, а також (що не передбачалось нашим дослідженням) виконувати її після індукції в загальну анестезію або а глибокій седації для зменшення дискомфорту пацієнта. На цьому у своїх роботах наголошували і інші дослідники, включаючи винахідника ПБ R. Blanco [1].

За результатами вивчення зон оніміння шкіри після введення місцевого анестетика під час ПБ та ПВБ нами було виявлено суттєві відмінності в поширені аналгезії цих блокад. Дія пекторальної блокади розповсюджувалась на 4 (4-5,3) дерматоми, що було статистично достовірно більше ніж поширення ПВБ – 3 (2-4) (p=0,007). Ці результати співставні із результатами, що були одержані Kulhari S із спів., де медіани поширення анестезії після цих двох блокад були різні і також становили 3 та 4 дерматоми, але статистичної значимості це не мало [163]. В своїй роботі винахідник ПБ R. Blanco відмічає, що за результатами їх спостережень, поширення зони анестезії при ПБ сягає 2-4 дерматоми і мінливо може поширитись до шести [1]. В нашій роботі майже у половини пацієнтів блок охоплював більше 4 дерматомів. Такий високий відсоток дистального поширення може бути обумовлений введенням місцевого анестетика в усіх випадках над третім або четвертим ребром (згідно протоколу виконання блокади), що дистальніше за авторську методику. Також це може бути однією із причин більшого поширення пекторального блоку. Так оніміння досягало більше п’яти дерматомів в групі ПБ у 8 пацієнток, а в групі ПВБ у жодної, що мало статистичну значимість (p=0,016). Максимальне поширення зони анестезії в групі ПБ було 8 міжреберних проміжків. Що клінічно підтверджує експерементальне дослідження на трупному матеріалі, де поширення контрастної речовини під час магнітно-резонансного дослідження в окремих випадках сягало до 8 міжребір [1].

Поширення пекторальної блокади на більшу кількості дерматомів та більш краніально до аксилярної ямки має важливе значення для її знеболюючого ефекту. Це дозволяє знеболити більшу площу хірургічної рани порівняно з паравертебральною блокадою під час мастектомії та квадрантектомії. Також

частота поширення блокади краніально до міжреберно-плечових нервів (Th2) вища при ПБ ніж ПВБ [163], що викликає знеболення пахвинної ділянки. Згідно даних літератури це може мати вплив на виникнення хронічного больового синдрому після аксилярної лімфодисекції [63, 74].

Гемодинамічний профіль в періопераційному періоді відрізнявся у пацієнтів, яким застосовували одну з реґіонарних анестезій і в групі системної аналгезії. Так після початку операції спостерігалось зниження сАТ в групі ПБ з 91 (88-98) мм.рт.ст. до 85 (81-89) мм.рт.ст та ПВБ з 90 (86-100) мм.рт.ст. до 85 (81-89) мм.рт.ст. та деяке підвищення в групі системної аналгезії з 87 (85-101) мм.рт.ст. до 88 (81-92) мм.рт.ст (p=0,460). Також в групах реґіонарної анестезії більше було пацієнток, у яких сАТ під час операції знижувався більше ніж на 20% від доопераційного. Таких пацієнток в групі ПБ було 9%, в групі ПВБ – 7%, а в групі СА жодної (p=0,365) (Рис. 3.2). Що імовірно пов’язано з одного боку з кращою аналгезією пацієнтів, а з іншого резорбцією місцевого анестетика та системним кардіодепресивним його ефектом. Ця динаміка зміни сАТ в цих групах корелює із динамікою зміни одного з досліджуваних нами маркерів стресу– котризолу плазми. Так рівень кортизолу відразу після операції підвищувався в групі СА і знижувався в групах ПБ та ПВБ. В післяопераційному періоді статистично достовірно більша кількість пацієнтів із зниженим більше ніж на 20% сАТ була в групі ПБ – 19%, проти 0 та 3% в групах СА та ПВБ відповідно (p=0,016). Що може бути наслідком більшої на 12,5 мг дози ропівакаїну в випадку ПБ та його швидшій резорбції через більшу площу контакту місцевого анестетика з тканинами. Так згідно даних літератури більший об’єм місцевого анестетика навіть за меншої концентрації контактує з більшою площею і сприяє підвищенню реабсорбції [211].

Після виконання пекторальної та паравертебральної блокади спостерігався статистично значиме зниження ЧСС порівняно з загальною аналгезією під час і після операції. Що можна пояснити кращою аналгезією та відповідно меншою симпатичною відповіддю організму на больові подразники, а також кардіодепресивним резорбтивним ефектом МА. Було виявлено статистично

значимий більший ступінь зниження ЧСС під час операції після ПВБ – на 22 % порівняно з ПБ на 11 % (p=0,031) та після операції – 16% та 12% відповідно. У 15 (50%) пацієнток в групі ПВБ під час операції та у 13 (43%) після неї відбувалось зниження ЧСС більше ніж на 20% від доопераційного рівня, що було статистично значимо більше ніж в інших двох групах (p<0,05). Що може викликатись епідуральним поширенням МА та блокадою симпатичних гангліїв на рівні 3-5 грудних хребців, що веде до дисбалансу симпатичної та парасимпатичної іннервації серця з переважанням останньої і зниження ЧСС [46]. Також брадикардія згідно отриманих даних та даних літератури є найчастішим ускладненням ПВБ [39, 40].

Таким чином, аналізуючи гемодинамічний профіль пацієнтів в досліджуваних групах, можемо стверджувати, що обидві блокади призводять до зниження сАТ та ЧСС. Цей вплив більш виражений після ПВБ. Це дає можливість припустити, що використання ПБ має переваги перед ПВБ для пацієнтів з серцево-судинною патологією, стан яких може погіршитись через брадикардію чи гіпотензію.

Аналізуючи біль та потребу в знеболені в періопераційному періоді мастектомії та квадрантектомії, було встановлено, що використання реґіонарної аналгезії порівняно із виключно системною призводило до зниження потреби в гіпнотиках та наркотичних анальгетиках під час операції. Таким чином доза пропофолу в групі ПБ склала 5,9 (4,80- 7,53) мг/кг/год, в групі ПВБ – 5,9 (4,82-7,78) мг/кг/год, що було достовірно менше ніж в групі системної аналгезії – 8,8 (6,30-24,66) мг/кг/год (p<0,001). Доза фентанілу в групі ПБ склала 2,3 (1,86-2,94) мкг/кг/год, а в групі ПВБ –1,9 (1,62-2,24) мкг/кг/год, що було достовірно менше ніж в групі системної аналгезії 2,6 (2,07-3,62) мкг/кг/год (p=0,003) (Рис. 4.1). Більше того абсолютні величини середніх доз введеного під час операції фентанілу і пропофолу в групах ПБ і ПВБ були нижче середніх рекомендованих доз для загальної анестезії цими препаратами і наближались до седативних, що було закономірно з огляду на аналгезію зумовлену блокадами і підтверджує їх ефективність. Стосовно зменшення інтраопераційної потреби в опіоїдах після

ПВБ свідчить більшість наявних в літературі даних Цьому підтвердженням є метааналіз Terkawi AS та спів, в який було включено 24 рандомізованих контрольованих досліджень, що показав статистично достовірне зменшення потреби в інтраопераційних опіоїдах при використанні ПВБ [40]. Проте дані літератури стосовно впливу ПБ на інтраопераційного знеболення не однорідні. Більшість досліджень не показали зменшення потреби в наркотичних анальгетиках при застосування ПБ. Так Kamiya Y та спів. не знайшли різниці в інтраопераційній дозі реміфентанілу [46], також це спостерігали і Versyck B. та спів [182]. Проте Abdelaziz A. та спів. виявили меншу потребу в фентанілі у пацієнток яким виконували ПБ, що мало статистичну достовірність [181]. Слід зауважити, що як і в нашому дослідженні Abdelaziz A. та спів. як наркотичний анальгетиком використовували фентаніл, а Kamiya Y та спів. реміфентаніл, а Versyck B. та спів. суфентаніл, що могло мати вплив на отримані результати [46,181,182]. Також згідно нашого дослідження опіоїдзберігаючий ефект ПБ був менш виражений порівняно з ПВБ, що може вимагати для остаточного розрішення цього питання більших за розміром вибірки досліджень.

В групах ПБ та ПВБ меншу потреба в гіпнотиках, можна пов’язати з кращим знеболенням та системною дією місцевого анестетика внаслідок реабсорбції. На користь останнього говорить той факт, що потреба в пропофолі була меншою саме в групі пекторальної блокади, де більша загальна доза ропівакаїну на 12,5 мг та більша площа розповсюдження анестетика, що призводить до більшого його всмоктування, що підтверджується даними літератури [211]. До таких самих висновків в своєму досліджені прийшли Kamiya Y та спів. [46].

Неадекватний контроль гострого болю після операцій на молочній залозі має негативний вплив на ранню мобілізацію та виписку з стаціонару, загальне самопочуття, задоволеність пацієнтів, а також підвищує ризик розвитку хронічного болю [214]. За результатами нашого дослідження, середній рівень болю був в усіх вимірюваннях нижче трьох балів за ЦРШ, що відповідає легкому болю, а максимальний середній біль досягав 3,5 бали (з 10 можливих) за ЦРШ

болю через 6 годин після операції в групі системної аналгезії. Порівнюючи дані результати з інтенсивністю болю в інших дослідженнях, слід відмітити, що в нашому дослідженні рівень болю за ЦРШ в цілому був нижчий. Це може бути зв'язано з використанням мультимодального підходу до знеболення та делікатної хірургічної техніки.

Серед досліджуваних груп, післяопераційний біль був нижче через 1, 2, 6 та 24 години після операції у пацієнтів, яким застосовувалась одна із блокад ($p<0,05$). В інші періоди вимірювання (через 12, 18 та 48 годин) не відрізнявся в трьох групах. Ці результати можуть відображати той факт, що тривалість дії обох блокад здебільшого не перевищує 12 годин [1,40], таким чином рівень болю був нижче в перших трьох вимірах за рахунок реґіонарної анестезії, а починаючи з 12 години цього ефекту не було. Вимірювання яке припадало на 18 годин було не репрезентативне, так як припадало на нічний час і більшість хворих спали і не брали участь в опитуванні.

Сила болю не відрізнялась у пацієнтів після пекторальної та паравертебральної блокад ($p<0,05$). Що говорить про близький аналгетичний ефект цих двох методик. Попередні дослідження, що порівнювали силу болю після ПБ та ПВБ мали різнорідні результати. За результатами Syal K. та спів., достовірно сильніший біль був в групі пекторальної блокади порівняно з паравертебральною, але слід зазначити що в цьому досліджені для ПБ використовували менший об'єм МА, замість 30 мл лише 20 мл [202]. За даними Kulhari S та спів. в групах обох блокад рівень болю не відрізнявся [163]. В дослідження Wahba S та спів. менший бал по ЦРШ в перші 12 годин був в групі пекторальної блокади, а після цього наступні дванадцять годин навпаки [203].

Знеболення після операції здійснювалось кетопрофеном та тримепередином за вимогою. Найменша потреба в кетопрофені була в групі пекторальної блокади – 68,8 (±47,09) мг проти 120,7 (±55,92) мг в групі СА та 86,6 (±68,14) мг в групі ПВБ ($p=0,017$). Також, в групі ПБ спостерігалась найменша потреба в наркотичних анальгетиках 19% проти 27% та 31% в групі ПВБ та СА, хоча це немало статистичної значимості ($p>0,05$). Більшість відомих нам досліджень

розглядають потребу в наркотичних анальгетиках, як ключовий маркер післяопераційного знеболення. Це особливо актуально для хворих на рак молочної залози, у яких крім загальних побічних ефектів опіатів, таких як післяопераційна нудота та блювання, ілеус, зуд, надмірна седація та опіоїдіндукована гіпералгезія [216], може збільшуватись ризик виникнення персистуючого болю [65] та метастазування та рецидиву пухлинного процесу [121]. В нашій роботі хоча застосування Промедолу було менше в групі ПБ статистичної достовірності не було досягнуто, що може бути пов'язано з невеликою загальною кількістю пацієнтів, яким вводились опіоїди. А також із знеболенням «на вимогу» та стандартизованою дозою Промедолу кратною 20 мг, замість більш гнучкого дозування доступного при пацієнт-контрольованій анестезії. Це підтверджують більшість наявних досліджень, в яких використовували пацієнт-контрольовану аналгезію. Їх результати вказують на достовірно меншу потребу в наркотичних анальгетиках після ПБ порівняно з загальною анестезією та ПВБ [182,203,204]. Лише в одному дослідженні були отримані зворотні результати і менша потреба в наркотичних анальгетиках відмічалась після ПВБ, але це не мало статистичної достовірності [202]. Крім того, аналгезія в групі ПБ була тривалішою 550 (450-600) хв ніж в групі ПВБ 510 (360-600) хв та групі системної аналгезії – 420 (270-540) хв (p=0,058). Час до першого знеболення в групах реґіонарної аналгезії приблизно співпадає із тривалістю дії цих блокад [1,40]. Різниця в часі до першого знеболення, між ПБ та ПВБ скоріше за все пов'язана із більшою зоною знеболення, яку забезпечує пекторальна блокада (Таб. 3.2). Більший час до першого знеболення в групі ПБ спостерігали і в інших аналогічних дослідженнях [163,203,204,205]. Хоча в порівнюючи ці роботи, кількість хвилин після закінчення операції до першого знеболення в них відрізнялась, із-за різниці в протоколі післяопераційного знеболення згідно дизайну дослідження та різних місцевих анестетиків, що використовувались.

Звертає увагу на себе той факт, що 10 (31%) після пекторальної та 9 (30%) пацієнток після паравертебральної блокади не потребували жодного знеболення,

на противагу в групі системної аналгезії була лише одна така пацієнтка (3%) (p=0,017). Це свідчить про ефективність післяопераційного знеболення ПБ та ПВБ і те що ці дві техніки можуть бути складовою частиною opioid-free анестезії.

Аналізуючи отримані дані стосовно больового синдрому в періопераційному періоді, можемо стверджувати, що краще інтра- та післяопераційне знеболення було у пацієнтів після виконання однієї із блокад порівняно з системною аналгезією. Переконливих доказів про перевагу в знеболені в періопераційному періоді ПБ чи ПВБ не отримано. Проте за результатами дослідження можна припустити про кращий аналгетичний ефект в післяопераційному періоді від пекторальної блокади, для встановлення цього факту необхідні подальші дослідження.

Нами було виявлено, що вид знеболення суттєво впливає на відновлення пацієнтів в післяопераційному періоді. Використання як паравертебральної, так і пекторальної блокад порівняно з лише системною аналгезією дозволяло швидше вставати з ліжка та швидше починати харчуватися пацієнтам в післяопераційному періоді. Так перший раз після операції пацієнтки вставали з ліжка після ПБ через 170,0 (120-240) хв, після ПВБ через 162,5 (120-240) хв та за системної аналгезії 360,0 (150-360) хв (p=0,003). Час до першого прийому рідини або їжі в групах ПБ і ПВБ блокад суттєво не відрізнявся між собою і становив 165 (120-240) хв та 180 (120-220) хв, але був статистично значимо коротший порівняно із групою СА 360 (240-360) хв (p<0,001).

Вплив досліджуваних блокад на відновлення імовірно зумовлений кращим знеболюванням пацієнтів, меншим використанням наркотичних анальгетиків та гіпнотиків в інтра- та післяопераційному періоді. Це, в свою чергу, призводило до зниження рівня післяопераційної седації пацієнтів в групі ПБ і ПВБ та зменшення післяопераційного болю, що обмежує рухи. Оскільки кількість пацієнтів, які отримували наркотичні анальгетики після операції, статистично не відрізнялась в трьох групах, а інтраопераційна доза фентанілу та пропофолу була меншою в групах ПБ та ПВБ порівняно із системною анестезією, очевидно, більший вплив на початок активізації та прийому їжі після цих видів операцій мало

знеболювання під час операції. Порівнюючи між собою групи ПВБ і ПБ, дещо швидшим прийом їжі був у пацієнтів після пекторальної блокади, що можна пояснити з вищою частотою нудоти в групі ПВБ.

Дане питання мало вивчене в науковій літературі. Більшість дослідників оцінювали задоволеність пацієнтів в післяопераційному періоді використовуючи різні шкалами. За результатами дослідження Kamiya Y та спів., використання ПБ не підвищувало загальну оцінку за шкалою якості післяопераційного відновлення QoR-40 (P=0,143), проте пацієнти краще їли в перший день після операції [36]. За результатами Versyck B та спів., за десятибальною шкалою задоволеності пацієнтів оцінки були 9,6±0,6 та 9,1±1,8 (p = 0,211) з та без ПБ відповідно [182]. Натомість Hassn A та спів. показали статистично достовірно вищий відсоток задоволених пацієнток, яким виконувалась ПБ [99]. А в роботі M N та спів. статистично вища оцінка за шкалою задоволеності пацієнтів (patient satisfaction score) була при використанні ПБ ніж без неї (p < 0,001) [196]. Окремі дані свідчать, що у пацієнток, яким виконувалась пекторальна блокада, був нижчий рівень седації в кімнаті пробудження [196] та краща якість сну в першу післяопераційну ніч [199].

Так в Abdallah FW та спів. виявили статистично достовірне вищу оцінку за шкалою якості післяопераційного відновлення (Quality of recovery (QoR) after anesthesia) в групі ПВБ ніж в групі лише загальної анестезії в хірургії молочної залози через 24 години після операції та на момент виписки з стаціонару [176]. Також вищу оцінку за QoR шкалою при використанні для аналгезії ПВБ отримали в досліджені Li NL та спів. через 6 годин та на наступний ранок після операції [177].

Таким чином отримані нами дані доповнюють наявні знання про відновлення в ранньому післяопераційному періоді мастектомії та квадрантектомії. А швидший початок активізації та харчування при виконанні однієї з блокад дозволяє рекомендувати їх при виборі методу аналгезії в хірургії одного дня або при застосуванні концепції швидкого відновлення для цих операцій.

Відсоток пацієнтів з ПОНБ після операцій на молочній залозі один з найвищих в хірургії [218]. В попередніх дослідженнях було показано, що використання ПВБ знижує частоту післяопераційної нудоти та блювання в хірургії молочної залози [40, 169, 175]. Натомість вплив пекторальної блокади на післяопераційну нудоту та блювання вивчався лише в декількох дослідженнях, але результати їх різнорідні. В дослідженні Hassn A та спів. у пацієнток, яким була зроблена ПБ, статистично достовірно було менше ПОНБ [99]. А в дослідженні M N та спів. не спостерігалось різниці в ПОНБ в групі пацієнток після загальної анестезії та загальної анестезії + ПБ, хоча рутинна антиеметична профілактика пацієнткам в цьому дослідженні не проводилась [196]. В метааналізі, підсумовуючи результати восьми досліджень, Zhao J та спів. робить висновок про статистично достовірне зниження частоти ПОНБ при знеболенні пекторальною блокадою порівняно з лише загальною анестезією (RR=0,64, 95% CI [0,47-0,86], p=0,004) [180].

Згідно отриманих нами результатів було встановлено, що використання пекторальної блокади зменшує ризик виникнення ПОНБ. Шанси виникнення ПОНБ в групі ПБ порівняно з групою СА в шість разів менше (ВШ 0,15, 95% довірчий інтервал 0,02-0,85, p=0,018), а порівняно з групою ПВБ в п’ять разів менше (ВШ 0,19 95% ДІ 0,02-1,07, p=0,04). Крім того спостерігалась тенденція до менш виражених проявів ПОНБ в групі ПБ порівняно з двома іншими.

Вищу частоту виникнення нудоти в групі системної аналгезії порівняно з пекторальною блокадою можна пояснити введенням більших доз як інтра- так і післяопераційних опіоїдів в групі системної аналгезії. Проте меншу частоту нудоти в групі пекторальної блокади порівняно з паравертебральною складно пояснити. Це явище спостерігалось і в деяких інших дослідженнях [204,205]. Так меншу частоту ПОНБ після мастектомії у пацієнтів, яким виконували ПБ (10%) порівняно з пацієнтами, яким виконували ПВБ (17%) відмічає в своєму дослідженні El-Sheikh SM та спів. [204]. Подібні результати при порівнянні застосування цих двох блокад для знеболення мастектомії у 60 пацієнток отримав Annamalai G та спів., де частота ПОНБ склала в групі ПБ 16,7%, а в групі ПВБ

30% [205]. Хоча, в рандомізованому проспективному дослідженні Wahba SS та спів., де були включені пацієнти після мастектомії, не виявив статистично достовірної різниці в частоті ПОНБ між ПБ і ПВБ [203]. Слід зазначити, що на відміну від більшості досліджень в нашому дослідженні рутино не застосовували перед операцією медикаментозну профілактику ПОНБ, а також не використовували інгаляційні анестетики, що також може мати вплив на частоту цього явища. Таким чином, встановлене в даному дослідженні зменшення частоти ПОНБ після аналгезії пекторальною блокадою є важливою знахідкою, так як може позначається на комфорті пацієнток та дозволяє використовувати її як реґіонарну анестезію вибору у пацієнток з високим ризиком нудоти після операції.

Важливу роль для застосування реґіонарної анестезії має її безпечність. В даному досліджені в групі системної аналгезії ускладнень не спостерігалось взагалі. Натомість у пацієнток після ПБ та ПВБ були ускладнення і їх частота достовірно відрізнялась (p=0,045). Також слід зазначити, що важких, інвалідизуючих ускладнень не було в жодній з груп.

В групі ПВБ у 17% пацієнток спостерігались наступні ускладнення, що потребували корекції: гіпотензія, прояви системної токсичної дії місцевих анестетиків. Виявлені ускладнення ПВБ широко описані в класичному дослідженні Lönnqvist PA та спів. і є негативною стороною паравертебральної анестезії. В цьому дослідженні виконували ПВБ за кістковими орієнтирами і спостерігались наступні ускладнення: гіпотензія – 4,6%, пункція судини – 3,8%, плевральна пункція – 1,1%, пневмоторакс – 0,5% [39]. За сучасними даними з використанням ультразвукового контролю в хірургії молочної залози, найчастішим ускладненням ПВБ є гіпотензія/брадикардія, як наслідок епідурального поширення місцевого анестетика (2,1%) [40, 169]. Іншими ускладненнями є синдром Горнера (1,8%), пункція судини (0,5%), судоми (0,2%), пневмоторакс (0,1%). Загальна частота ускладнень в групі паравертебральної блокади в нашому дослідження була вищою, що може бути пов’язано із вищою концентрацією місцевого анестетика, який ми використовували в порівнянні із

наведеними роботами. Але як і в них найчастішими ускладненням було порушення гемодинаміки. Таким чином отримані нами результати співставні із дослідженнями з кількісно більшою вибіркою.

Ускладненням пекторальної блокади була брадикардія у двох пацієнток (6%). Це підтверджує дані всіх наявних метааналізах, які зазначають про відсутність серйозних ускладнень після ПБ [180, 189, 195, 201, 213]. В одному з найбільших досліджень, де аналізували ускладнення 498 проведених ПБ було виявлено лише 8 випадків підшкірних гематом в місці пункції, причому п’ятеро із цих пацієнток отримували оральні антикоагулянти [200]. Також не має описаних випадків інфекційних ускладнень пов’язаних з цією блокадою [97]. Тобто пекторальна блокада характеризується високим рівнем безпеки для хірургії молочної залози.

Згідно отриманих даних, використання блокад зв’язано з ризиком ускладнень. Ці ускладнення здебільшого легко кореговані. З іншого боку, ПБ має кращий профіль безпеки порівняно з ПВБ, що має враховуватись при виборі методу аналгезії.

Аналізуючи динаміку рівня кортизолу крові до та після операції, було виявлено різницю в його рівнях в групі системної аналгезії та групах блокад. Так рівень кортизолу в плазмі крові під час операції дещо наростав в групі СА на 10,6% та суттєво знижувався в групі ПБ на 34,4% та в групі ПВБ на 23,1% (p=0,049). А через добу знижувався відносно післяопераційного рівня в групі СА на 4,2%, та зростав в групі ПБ на 17,6%, а в групі ПВБ на – 9,0%. Всі показники кортизолу не виходили за межі адаптаційної норми (не перевищували 700 нмоль/л).

На плазмовий рівень кортизолу, як відомо, впливають багато факторів, пов’язаних з хірургічною травмою та післяопераційним болем. При однаковому хірургічному втручанні, і однорідних групах пацієнтів, вплив методу знеболення є основним фактором, що впливає на стрес-відповідь, переважно за рахунок зменшення болю. Таким чином, якщо екстраполювати отримані результати на біль та аналгезію, то різна динаміка рівня кортизолу свідчить про різний рівень

аналгезії у пацієнток з реґіонарною анестезією та без неї. Так аналгезія, що забезпечувалась блокадами, була кращою ніж від системного знеболення. Вона призводила до меншої активації нейро-ендокринної відповіді організму, про що свідчить зниження рівню кортизолу після операції в цих групах. Одним із механізмів пригнічення нейро-ендокринної відповіді є переривання блокадою аферентних нервових імпульсів, що передається з місця пошкодження вздовж нервових шляхів чутливих нервів, задніх рогів спинного мозку до гіпоталамусу [104, 109].

Тривалість дії обох блокад згідно даних літератури коротше доби [203]. З цим може бути пов’язана відсутність суттєвої різниці в рівні кортизолу через добу в групах ПБ і ПВБ та системної аналгезії. Крім того через добу спостерігалась низький рівень болю за ЦРШ в усіх трьох групах (СА – 2 (2-3), ПБ – 1 (1-2), ПВБ –1 (1,5-2)), що не стимулювало нейроендокринну відповідь організму і продукцію кортизолу. Таким чином виконання як ПБ так і ПВБ призводило до меншої стрес-відповіді організму на хірургічну травму, що корелює із кращим знеболенням в періопераційному періоді.

Вивчаючи вплив досліджуваних методів аналгезії на системну запальну відповідь організму на хірургічну травму, було виявлено, що виконання як ПБ так і ПВБ призводить до зменшення її сили. Плазмовий рівень с-реактивного білку широко використовують для прогнозування протікання онкопроцесів молочної залози [115]. Зростання СРБ, як відомо пропорційно ступеню операційної травми, і є одним з ключових маркерів системної запальної відповіді організму. Хоча рівень с-реактивного білку зростав в всіх трьох групах, після операції він був найнижчий в групі ПБ – 51,9 (36,1-79,5) мг/л та в групі ПВБ 61,7 (25,6-73,9) мг/л порівняно з 83,0 (51,3-94,0) мг/л в групі системної аналгезії (p=0,062). Згідно отриманих даних, концентрації СРБ, як показника ступеня виразності системної запальної реакції, чітко корелюють з показниками концентрації кортизолу в усіх дослідних групах на всіх етапах дослідження – чим вища концентрація СРБ, тим вища концентрація кортизолу – гормону, дія якого направлена на усунення наслідків системної запальної реакції, викликаної операційною травмою.

В дослідженні D.S. Cole та спів., як і в інших дослідженнях в абдомінальній хірургії, підвищення плазмового рівня СРБ білку через 24 і 72 год після операції статистично достовірно зв’язано із післяопераційними ускладненнями [117]. В нашій роботі вперше для даного виду анестезії в хірургії молочної залози було виявлено зв'язок між рівнем післяопераційного СРБ та показниками відновлення в післяопераційному періоді. Вищий рівень СРБ після операції відповідав довшому часу до першого вставання з ліжка (r=0,313, p=0,003) та довшому часу до першого прийому їжі (r=0,307, p=0,003). Виявлений зв'язок дозволяє більш повно інтерпретувати лабораторний маркер в площинні клінічних результатів. Адже коротший період відновлення має значення не лише для комфорту пацієнта, а і для профілактики післяопераційних ускладнень [219] та відповідно зменшення витрат на лікування. Хоча деякі дослідники пов’язують більший рівень СРБ з розвитком хронічного болю [118], нами не було знайдено статистично достовірного підтвердження цьому.

З усіх цитокінів група інтерлейкінів має вирішальний вплив на метаболізм під час системної запальної відповіді, а основну регуляторну роль відіграє IL-6 [110,111]. Аналізуючи динаміку зміни інтерлейкіну-6, нами було виявлено його зростання після операції в усіх трьох групах, але в різній мірі. Після операції IL-6 був найнижчим в групі ПВБ 16,8 (14,0-19,5) пг/мл, вище в групі ПБ – 22,2 (11,5-31,6) пг/мл і найвищий в групі СА 29,5 (16,9-33,1) пг/мл, (p=0,002).

Однією із основних метаболічних характеристик СЗВ є продукція та вивільнення протеїнів гострої фази запалення (ПГФЗ), які синтезуються переважно в печінці й слугують, в основному, для обмеження запальної реакції. До них відносять і с-реактивний білок. Таким чином, підвищення концентрації IL-6 завжди супроводжується стимуляцією продукції білків гострої фази запалення, в тому числі і концентрації СРБ. Результати наших досліджень підтверджують цей факт. У хворих групи системної аналгезії на всіх етапах дослідження зареєстроване найбільш суттєве підвищення концентрації СРБ, що напряму корелює з найбільш суттєвими підвищеннями концентрації IL-6.

Найменше підвищення IL-6 на всіх етапах дослідження зареєстроване у пацієнток, де для інтраопераційного знеболювання застосовувалась ПВБ. Більш низькі концентрації СРБ у пацієнток цієї дослідної групи також напряму корелювали з більш низькими концентраціями IL-6.

У пацієнток групи ПБ на всіх етапах дослідження зареєстроване менше виражене підвищення IL-6, в порівнянні з відповідними показниками пацієнток групи СА, але більше виражене – в порівнянні з пацієнтками групи ПВБ. Такі коливання концентрації IL-6 у пацієнток групи ПБ також супроводжувались відповідними пропорційними коливаннями концентрації СРБ. Таким чином, на основі отриманих результатів проведеного дослідження, можна стверджувати, що застосування ПБ, як компонента знеболювання онкологічних хірургічних втручань на молочній залозі, супроводжується помірною системною запальною реакцією організму, яка перевищує СЗР у пацієнток, де застосовувалась ПВБ, і менш виражена в порівнянні з пацієнтками групи СА, де застосовувалась загальна анестезія в чистому вигляді. Таким чином, у разі застосування ПБ системну запальну реакцію організму можна охарактеризувати, як помірну і адекватну, дія якої спрямована на усунення наслідків впливу пошкоджуючого етіологічного чинника, на усунення патофізіологічних і патобіохімічних порушень, на відновлення функцій органів, які постраждали, на одужання організму загалом.

Ризик хронізації болю після операцій з приводу новоутворень молочної залози один з найвищих в хірургії [58]. За даними Кокранівської систематичного огляду реґіонарна анестезія може зменшувати ризик його виникнення в хірургії молочної залози [73]. Тому однією із цілей нашого роботи було вивчення впливу досліджуваних методів аналгезії на виникнення ПМБС. Згідно отриманих результатів було виявлено, що через 3 місяці найбільше пацієнток страждали від ПМБС в групі виключно загальної аналгезії – 93 %, менше в групі ПВБ – 67 % та найменше в групі ПБ – 59 % (p=0,006). А медіана сили болю за ЦРШ була найвищою в групі СА – 2 (1-4), найменшою в групі ПБ – 1,5 (0-2), а в групі ПВБ – 2 (0-3) бали (p=0,057). Натомість через шість місяців різниці між групами в частоті та силі болю не спостерігалось, і становило в групі СА 72%, ПБ – 62%,

ПВБ – 57% (p=0,409) та 2 (0-3) бали в групі СА, 1,5 (0-3) в групі ПБ та 1 (0-2) в групі ПВБ відповідно (p=0,209). Більшість пацієнток мала біль легкого ступеню та жодна з пацієнток не відчувала сильного хронічного болю (8-10 балів за ЦРШ) в досліджуваний період. Загальна кількість пацієнтів з хронічним болем зменшувалась із часом, із 72% через три до 64% через шість місяців.

Частота виникнення ПМБС в різних дослідженнях варіює від 25% до 60% [59, 60]. Так за даними Fuzier R та спів. через 3 міс ПМБС спостерігався у 40% після різних за травматичністю операцій на молочній залозі [61]. А згідно дослідження Poleshuck EL та спів., в якому вивчались частота та причини виникнення ПМБС у 48,4% пацієнток [16]. Через шість місяців за даними Lefebvre-Kuntz D та спів. ПМБС виникає у 43,0%. В дослідженні Hassn A та спів. через 6 місяців частота ПМБС складала від 26,6% до 53,3% [99]. А за даними Pereira S та спів. через один рік його частота складає до 30,8% і є найзначнішим неврологічним ускладненням, з частотою проявів [64]. Таким чином у більшості авторів відсоток пацієнток з ПМБС нижче ніж за результатами нашого дослідження. Така різниця може бути пов’язана з дизайном досліджень та величиною вибірок, але найбільше значення має різність критеріїв визначення ПМБС. Більшість авторів [34, 98, 101], не враховували в результатах своїх дослідженнях біль, який менше ніж три бали за Цифровою рейтинговою шкалою болю, так як рахують його клінічно незначимим. Лише в деяких роботах [99] будь-який за інтенсивністю біль враховували як прояв ПМБС. В даному дослідженні було враховано будь який за інтенсивністю біль від 1 до 10 балів. Слід зазначити, що аналогічно до гострого післяопераційного болю, в даному дослідженні інтенсивність хронічного болю загалом була дещо нижче ніж в подібних закордонних дослідженнях. Так максимальна оцінка болю серед усіх пацієнток при анкетуванні становила 7 балів і відповідно у жодної пацієнтки не було сильного болю (8-10 балів). В той час як в інших дослідженнях він різнився від 2,9% [66] та 3,7% [223] до 12,3% [65]. Ми зв’язуємо це хорошим контролем гострого післяопераційного болю та з особливостями сприйняття болю жіночим

населення України: сприйняттям його як чогось обов’язкового та відсутністю звички скаржитись на негаразди зі здоров’ям.

Зменшення сили та частоти хронічного болю після реґіонарної анестезії як припускає Kairaluoma PM та спів. [34], є зниження сили гострого післяопераційного болю, який теж рахують одним із факторів ризику розвитку ПМБС [16, 20, 65]. Менше випадків ПМБС у пацієнток після аналгезії пекторальною блокадою може бути зумовлене блокадою міжреброво-плечових нервів, травматизація яких є одним з ключових причин розвитку ПМБС [20, 63]. Блокада цих нервів може також пояснювати різницю в знижені хронічного болю після паравертебральної та пекторальної анестезій. Так як при виконанні ПВБ на рівні 3-4 грудного хребця анестетик рідше поширюється до цих нервів. Так за даними Kulhari S та спів. лише 4 з 20 блокад поширюються до рівня T2 [163]. Також інфільтрація аксилярної ямки місцевим анестетиком після ПБ зумовлює гідроприпарування анатомічних структур, що дозволяє легше і менш травматично проводити лімфодисекцію в цій ділянці, що також зменшує пошкодження міжреброво-плечових нервів [233]. Vilholm OJ та спів. виявили, що через півтора року після операції ПМБС спостерігався статистично достовірно частіше ПМБС (OR 6,48) у пацієнток із локалізацією пухлини в латеральному верхньому квадранті [74]. На цю ділянку згідно дослідження Blanco R та спів. найчастіше поширюється аналгезія після виконання пекторальної блокади [1]. Крім того може мати значення те, що ПБ порівняно із ПВБ поширювалась на більшу кількість шкірних дерматомів. На даний час в науковій літературі обмежена кількість даних про вплив пекторальної та паравертебральної блокад на ПМБС. Наявні роботи мають протилежні результати [98, 100], що може залежати також від дизайну досліджень та величини вибірки. Деякі роботи мають схожі на отримані нами результати. Проспективне дослідження De Cassai A. та спів., в яке ввійшло 140 пацієнток після онкохірургії молочної залози, було виявлено статистично значима нижча частота хронічного болю в групі ПБ через 3 місяці порівняно з виключно загальною анестезією (14,9% та 31,8% p = 0,039) [100]. В дослідженні Hassn A та спів. виявили статистично значиму різницю між групою ПБ та системної аналгезії

в частоті хронічного болю (оцінювали за візуально-аналоговою шкалою болю) та задоволеності пацієнток через 1, 3 та 6 місяців після мастектомії [99]. Kairaluoma PM та спів. показали, що інтенсивність болю при рухах через 1, 3 та 6 місяців після операції була нижче у хворих яким виконувалась перед розрізом ПВБ [34]. В іншому дослідженні Ibarra MM та спів. через п’ять місяців після мастектомії спостерігалось менше випадків хронічного болю у пацієнток, яким проводилась загальна анестезія з ПВБ ніж без неї [173].

Через шість місяців достовірної різниці в частоті ПМБС у пацієнток в всіх трьох групах вже не спостерігалось. Це частково пояснюються тим, що у частини пацієнток з часом біль став меншої інтенсивності, а у частини – зріс [225]. Зростання болю в одних пацієнтів і зниження його у других спостерігали й інші дослідники. Так, в роботі Mejdahl MK та спів., де аналізували хронічний біль у 2358 жінок після хірургії молочної залози з інтервалом в чотири роки, виявили, що у 48% жінок із середнім та сильним болем при першому опитуванні, при другому його не було виявлено, а у 7%, у яких при першому опитуванні не було болю, він з’являвся при другому [225]. Причини появи болю з часом за даними літератури точно не з’ясовані. Частина авторів пов’язує це із променевою та хіміотерапією [225]. В даному дослідженні деякі пацієнтки чітко пов’язували це з проведенням променевої терапії. В більшості пацієнток біль, що виникав був легкого ступеню, але у однієї пацієнтки, попередньо без ПМБС після променевої терапії виник в руці нейропатичний біль силою 7 балів за ЦРШ [233].

Локалізація болю була однакова за даними обох опитувань: найчастіше це післяопераційний рубець, менше – ділянка аксили, рука з оперованого боку, бік грудної клітки. Це повністю відповідає результатам інших дослідників [65,66,74].

Згідно літературних даних наявність ПМБС негативно впливає на якість життя пацієнток [46,57,70]. За дослідженням Meijuan Y та спів., в якому вивчали вплив ПМБС на різні сфери життя використовуючи опитувальник SF-36, виявили статистично достовірно нижчі оцінки при наявності болю в рубриках: больові відчуття, загальне здоров'я, роль обмежень пов’язаних з фізичним здоров'ям, роль обмежень пов’язаних з емоційними проблемами та психічне здоров’я [69]. В

даному досліджуванні в післяопераційному періоді відсоток пацієнток, які відмічали негативний вплив болю на якість життя, був вище в групі СА, ніж в групах, де виконувались блокади, хоча жодного разу це не мало статистичної достовірності. Кількість пацієнток з гіршою якістю життя корелює із частотою болю саме середнього ступеню в кожній групі, натомість легкий біль не позначається на якості життя. Для більш ґрунтовних висновків в цьому напрямку необхідні більші за розміром вибірки дослідження.

Нами було виявлено, що використання пекторальної блокади призводить до зменшення частоти виникнення парестезій через три та шість місяців. Загальна частота парестезій через три місяці в групі ПБ склала 28 %,. в групі ПВБ – 57% і групі системної аналгезії – 59% (p=0,026). А через 6 місяців – 16%, 38% та 53% відповідно (p=0,006). Причини і механізм виникнення парестезії та алодинії, достеменно невідомі [226]. Є данні про вплив хірургічних маніпуляцій, таких як аксилярної лімфодисекції і травматизацію нервів аксилярної ямки [226, 227]. В дослідженні Jud SM було показано вплив на зону і поширеність парестезії обсягу хірургічного втручання та проведення променевої терапії [228]. Враховуючи вище викладене різниця в кількості пацієнток з парестезією може бути наслідком різності локації введеного місцевого анестетика. Так при виконанні ПВБ на рівні Th3-4, анестетик вводиться в паравертебральний простір далеко від місця операції і рідко захоплює міжреберно-плечовий нерв. Натомість при виконанні пекторальної блокади анестетик розповсюджується в пахвову ямку і міжфасціальний простір близько до рубця, що може профілактувати виникнення нейропатії.

Таким чином, використання як пекторальної блокади, так і грудної паравертебральної блокади для знеболення операцій з приводу злоякісних новоутворень молочної залози призводило до зниження частоти виникнення та сили хронічного болю лише на декілька післяопераційних місяців. В подальшому жодний з видів аналгезії повністю не попереджував виникнення ПМБС. Використання ПБ призводить до зменшення виникнення парестезій, що може мати позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

Підсумовуючи отримані дані, нами було вивчено різні аспекти періопераційного періоду хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози залежно від трьох різних методів аналгезії. Як ПБ так і ПВБ порівняно з системною аналгезією дозволяють знизити біль та необхідність в знеболені в періопераційному періоді, пришвидшити відновлення, зменшити силу системної запальної відповіді без суттєвої переваги однієї над другою. Натомість застосування пекторальної блокади порівняно з паравертебральною супроводжується меншою кількістю ускладнень та дозволяє зменшити частоту ПОНБ та частоту виникнення парестезій в віддаленому післяопераційному періоді. Включення пекторальної блокади до протоколу мультимодального знеболення мастектомії та квадрантектомії дозволяє підвищити ефективність знеболення порівняно з системною аналгезією та знизити частоту ускладнень в порівнянні з паравертебральною анестезією. Це дозволяє в даний час рекомендувати її як аналгезію вибору для цих втручань.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання сучасної анестезіології, яке полягає у підвищенні ефективності післяопераційного знеболення та знижені частоти розвитку післяопераційних ускладнень хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози шляхом оптимізації анестезіологічного забезпечення за рахунок застосування пекторальної блокади:

1. За результатами дослідження було виявлено, що під час мастектомії та квадрантектомії потреба в фентанілі після пекторальної блокади на 11,5%, а після паравертебральної блокади на 26,9% менша порівняно з системною аналгезією (p=0,003). Інтраопераційна доза пропофолу була майже однакова в групах пекторальної та паравертебральної блокади, що було на 33% менше ніж в групі системної аналгезії (p=0,001).
2. При дослідженні больового синдрому в післяопераційному періоді, було виявлено меншу силу болю у пацієнток, яким виконували одну з блокад, через 1, 2, 6 та 24 години після операції (p<0,05). Також на 28% менше пацієнток потребували знеболення в групі пекторальної блокади та на 27% в групі паравертебральної блокади порівняно з групою системної аналгезії (p=0,007). Пацієнтки в групі пекторальної блокади потребували на 43%, а в групі паравертебральної на 28,3% менше кетопрофену ніж в групі системної аналгезії (p=0,017). Потреба в знеболенні наркотичними анальгетиками не відрізнялась в трьох групах. Крім того, час до першого знеболення в групі ПБ був триваліший на 130 хв ніж в групі системної аналгезії та на 40 хв ніж в групі паравертебральної блокади (p=0,058).
3. Було встановлено, що виконання як пекторальної так і паравертебральної блокади призводило до швидшого відновлення після операції, що виражалось вдвічі меншому часі до першого вставання та початку ентерального харчування. Перше вставання з ліжка відбувалось у пацієнтів в групі ПБ через 170,0 (120-240) хв, в групі ПВБ через 162,5 (120-240) хв та за системної аналгезії через 360,0 (150-360) хв (p=0,003).

Час до першого прийому рідини або їжі в групах ПБ, ПВБ та системної аналгезії становив 165 (120-240) хв, 180 (120-220) хв та 360 (240-360) хв відповідно (p<0,001).

4. За результатами дослідження встановлено, що застосування пекторальної блокади в порівнянні з паравертебральною супроводжується меншою частотою ускладнень, зокрема брадикардією, гіпотензією, системною токсичністю місцевих анестетиків: 6% проти 17% (p=0,0451). Використання ПБ асоціюється з нижчою частотою післяопераційної нудоти та блювання. Шанси виникнення післяопераційної нудоти та блювання в групі ПБ порівняно з групою СА були в шість разів менше (p=0,018), а порівняно з групою ПВБ в п’ять разів менше (p=0,04).
5. При порівнянні впливу досліджуваних методів аналгезії, найбільш стрес-протективний ефект спостерігався після пекторальної блокади, що відображалось в знижені рівня кортизолу плазми після операції в цій групі на 34,4%, в групі паравертебральної блокади на 23,1%, та наростанні в групі загальної аналгезії на 10,6% (p=0,049). Виконання як ПБ так і ПВБ призводило до меншої системної запальної відповіді, що відображено в нижчому в цих групах на 37,5% та 25,7% післяопераційному рівні С-реактивного білка (p=0,062), а також нижчому на 24,7% та 43,1% рівні інтерлейкіну-6 (p=0,002) порівняно з групою системної аналгезії.
6. Встановлено, що перші три місяці після операції використання ПБ та ПВБ призводить до зниження частоти та сили хронічного болю. Так найбільше пацієнток страждали від хронічного болю в групі виключно загальної аналгезії – 93%, менше в групі ПВБ – 67% та найменше в групі ПБ – 59% (p=0,006). Через шість місяців достовірної різниці між групами в частоті та силі хронічного болю не було виявлено: 72% в групі СА, ПВБ – 57%, ПБ – 62% (p=0,409). Згідно результатів дослідження, використання пекторальної блокади призводить до зменшення на 29% та 30% порівняно з паравертебральною та системною аналгезією частоти

виникнення парестезій через три місяці (p=0,026) та на 22% та 37% через шість місяців після операції (p=0,006). Жодний з досліджуваних методів знеболення не впливав на якість життя пацієнток через 3 і 6 місяців після операції.

7. Як практичний наслідок роботи було розроблено та впроваджено в клінічну практику протокол застосування пекторальної блокади 0,375% розчином ропівакаїну перед проведенням мастектомії та квадрантектомії, як складової частини мультимодальної аналгезії, що дозволило втричі знизити частоту ускладнень, в п’ять разів частоту виникнення післяопераційної нудоти та блювання та на третину частоту виникнення парестезій порівняно із використанням паравертебральної блокади.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При планування анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень молочної залози слід враховувати підвищений ризик виникнення гострого післяопераційного болю, ПОНБ та ПМБС.
2. Слід застосовувати для знеболення пацієнтів, яким проводиться мастектомія та квадрантектомія мультимодальний підхід із використанням реґіонарної анестезії. Він включає:

   Премедикацію розчином діазепаму 5 мг та нестероїдний протизапальним (кетопрофен – 100 мг) на операційному столі перед виконанням блокади.

   Виконання пекторальної блокади

   Тотальну внутрішньовенну анестезію розчином пропофолу та фентанілу з встановленням ларингеальної маски для підтримки прохідності дихальних шляхів та проведенням штучної вентиляції легень.
3. Для мастектомії та квадрантектомії з аксилярною лімфодисекцією використовувати пекторальну блокаду як реґіонарною анестезією вибору. Проводити її за наступною методикою: лінійний ультразвуковий датчик (8-15МН) розмістити в підключичній ділянці перпендикулярно до середини ключиці, де візуалізуються великий і малий грудні м’язи, підключична артерія і вена. Зміщуючи датчик в бік пахви, зупинитись, коли буде чітко видно передній зубчастий м’яз, на рівні третього-четвертого ребра. Отримавши оптимальну ультразвукову картинку, з дотриманням правил асептики, після знеболення шкіри розчином лідокаїну 1%, технікою in-plane, вводити голку, направляючи її на ребро, до рівня межі між малим грудним та переднім зубчастим м’язом. Гідроприпаруючи розчином 0,9% NaCl по 0,5 мл., ідентифікувати простір між цими м’язами і ввести туди 20 мл. розчину ропівакаїну 0,375%, спостерігаючи за розподілом місцевого анестетика, правильне введення підтверджується лінійною формою його розповсюдження. Після цього, підтягнувши голку так, щоб її кінчик розміщувався між малим і великим грудними м’язами, що також підтверджується шляхом

гідроприпарування розчином 0,9% NaCl, ввести в простір між цими м’язами 10 мл ропівакаїну 0,375%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59:470–475.
2. O Riain SC, Donnell BO, Cuffe T, Harmon DC, Fraher JP, Shorten G. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. Anesth Analg. 2010;110(1):248-251.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 № 396. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози
4. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні №19. Київ, 2018. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/PDF_E/42-43-mol.pdf (дата звернення: 05.08.2018).
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries 2018; 394-424
6. Matsumoto M, Flores EM, Kimachi PP, Gouveia FV, Kuroki MA, Barros ACSD, Sampaio MMC, Andrade FEM, Valverde J, Abrantes EF, Simões CM, Pagano RL. Martinez RCR. Benefts in radical mastectomy protocol: a randomized trial evaluating the use of regional anesthesia. Scientific RepoRts. 2018;8(7815):1-9.
7. Жигулін А.В., Палиця В.Я., Дмитренко О.А., Вінницька А.Б., Вінницька Д.К., Бондаренко В.В., Бернштейн Г.Б.. Онкопластична та реконструктивна хірургія раку грудної залози. досвід впровадження клиническая онкология, № 2 (22), 2016
8. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. BMJ 2005;330:702.
9. DiMatteo MR, Hanskard-Zolnierek KB. Impact of depression on treatment adherence and survival from cancer. In: Kissane DW, Maj M, Sartorius N, eds. Depression and cancer. 1st ed. Wiley-Blackwell, 2011;101-24

10. Kaur N, Jain A. Post mastectomy Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: An Update on Definition, Pathogenesis, Risk Factors, Treatment and Prevention. Clin Oncol. 2017; 2: 1293.Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain. 2006;7:626–634.
11. Wesmiller SW, Bender CM, Conley YP, Bovbjerg DH, Ahrendt G, Bonaventura M, Sereika SM. A Prospective Study of Nausea and Vomiting After Breast Cancer Surgery. J Perianesth Nurs. 2017;32(3):169-176.
12. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? Anesthesiology. 2012;117:475-486
13. Murphy MJ, Hooper VD, Sullivan E, Clifford T, Apfel CC. Identification of risk factors for postoperative nausea and vomiting in the perianesthesia adult patient. Journal of Perianesthesia Nursing. 2006; 21(6):377–384.
14. Gupta D, Haber H. Emetogenicity-risk procedures in same day surgery center of an academic university hospital in United States: A retrospective cost-audit of postoperative nausea vomiting management. Middle East J Anesthesiol. 2014;22:493-502.
15. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, Harbell MW. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. BMC Anesthesiol. 2018 Apr 16;18(1):41
16. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain 2006;7(9):626e34.
17. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. Pain Med. 2009 May-Jun;10(4):708-15.
18. Kaunisto MA, Jokela R, Tallgren M, et al. Pain in 1,000 women treated for breast cancer: a prospective study of pain sensitivity and postoperative pain. Anesthesiology. 2013;119(6):1410-1421.

19. Tong J Gan. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. Journal of Pain Research. Journal of Pain Research. 2017;10:2287-2298
20. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, [et al.]. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. CMAJ. 2016 Oct 4;188(14):E352-E361.
21. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, [et al.]. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. Ann Surg. 2007;245(3):487–494.
22. Goesling J, Moser SE, Zaidi B, [et al.]. Trends and predictors of opioid use following total knee and total hip arthroplasty. Pain. 2016;157(6):1259–1265
23. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, [et al.]. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg. 2000;90:1411–1414.
24. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, [et al.]. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. Curr Pain Headache Rep. 2017 Jan;21(1):3
25. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F; PROSPECT Working Group collaborators#. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2020 May;75(5):664-673.
26. Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. Journal of postgraduate medicine 2002;48(2):109-12.
27. Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Oct;49(9):1360-6.
28. De Oliveira GS Jr, Rodes ME, Bialek J, Kendall MC, McCarthy RJ. Single dose systemic acetaminophen to improve patient reported quality of recovery after

ambulatory segmental mastectomy: A prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, clinical trial. Breast J. 2018 May;24(3):240-244.

29. Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, [et al.]. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. Br J Anaesth. 2004 Apr;92(4):523-31.
30. Jiang Y, Li J, Lin H, [et al.]. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery. A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(38):e11581
31. Cortés-Flores AO, Jiménez-Tornero J, Morgan-Villela G, [et al.]. Effects of preoperative dexamethasone on postoperative pain, nausea, vomiting and respiratory function in women undergoing conservative breast surgery for cancer: Results of a controlled clinical trial. Eur J Cancer Care (Engl). 2018 Jan;27(1).
32. Cheng GS, Ilfeld BM. An Evidence-Based Review of the Efficacy of Perioperative Analgesic Techniques for Breast Cancer-Related Surgery Pain Med. 2017 Jul 1;18(7):1344-1365
33. Sittl R, Irnich D, Lang PM. Update zur präemptiven Analgesie : Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen Schmerztherapie [Update on preemptive analgesia : options and limits of preoperative pain therapy]. Anaesthesist. 2013 Oct;62(10):789-96.
34. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PR, Pere PJ. Pre-incisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg. 2006;103(3):703-708.
35. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, [et al.]. Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. 2014 Jan;118(1):85-113.
36. Kamiya Y, Hasegawa M, Yoshida T, Takamatsu M, Koyama Y. Impact of pectoral nerve block on postoperative pain and quality of recovery in patients undergoing breast cancer surgery: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(3):215-223.

37. Karmakar MK, Samy W, Li JW, [et al.]. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. Reg Anesth Pain Med. 2014;39(4):289-298.
38. Cros J, Sengès P, Kaprelian S, [et al.]. Pectoral I Block Does Not Improve Postoperative Analgesia After Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Dual-Centered Controlled Trial. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(6):596-604.
39. Lönnqvist PA, MacKenzie J, Soni AK, Conacher ID. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. Anaesthesia. 1995;50(9):813-815.
40. Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, [et al.]. Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. Pain Physician. 2015;18(5):757-780.
41. Chong Han Pek, John Tey, Ern Yu Tan. .Ambulatory surgery for the patient with breast cancer: current perspectives. Open Access Surgery. 2016;9, 65–70.
42. Cancer Reasearch UK. Breast cancer statistics. 2017. http:// www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/ statistics-by-cancer-type/breast-cancer (accessed 14/07/2017).
43. Das S, Bhattacharya P, Mandal MC, [et al.]. Multiple-injection thoracic paravertebral block as an alternative to general anaesthesia for elective breast surgeries: A randomised controlled trial. Indian J Anaesth 2012;56(1):27-33.
44. Murata H, Ichinomiya T, Hara T. Pecs block for anesthesia in breast surgery of the elderly. J Anesth. 2015 Aug;29(4):644.
45. Moon EJ, Kim SB, Chung JY, Song JY, Yi JW Pectoral nerve block (Pecs block) with sedation for breast conserving surgery without general anesthesia. Ann Surg Treat Res. 2017 Sep;93(3):166-169.
46. FitzGerald S, Odor PM, Barron A, Pawa A. Breast surgery and regional anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(1):95-110.
47. Calì Cassi L, Biffoli F, Francesconi D, Petrella G, Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Mar;21(6):1341-1345.

48. Wood K. M. Intercostobrachial Nerve Entrapment Syndrome. Southern Medical Journal. 1978:71(6), 662–663.
49. Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, West C, Langford D, Levine JD, [et al.]. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. J Pain. 2012; 13(12): 1172-1187.
50. Waltho D, Rockwell G. Post-breast surgery pain syndrome: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach - a review of the literature and discussion. Can J Surg. 2016 Sep;59(5):342-50.
51. Couceiro TC, Valenasa MM, Raposo MC, [et al.]. Prevalence of postmastectomy pain syndrome and associated risk factors: a crosssectional cohort study. Pain Manag Nurs 2014;15:731-7.
52. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery. JAMA. 2009 Nov 11;302(18):1985-92.
53. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, [et al.]. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. Eur J Pain. 2009 May;13(5):478-85.
54. Turk DC, Okifuji A. Pain Terms and Taxonomies of Pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 17–25.
55. Чешук В.Є. Профілактика хронічного больового синдрому та неврологічних розладів плеча після мастектомії. Онкологія. 2015;17(3): 152-155.
56. Alves Nogueira Fabro E, Bergmann A, do Amaral E, [et al.]. Postmastectomy pain syndrome: incidence and risks. Breast 2012;21:321-5.
57. Yazdi-Ravandi S, Taslimi Z, Jamshidian N, [et al.]. Prediction of quality of life by self-efficacy, pain intensity and pain duration in patient with pain disorders. Basic Clin Neurosci 2013;4:117-24.
58. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol. 2016 Mar;33(3):160-71

59. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. J Pain 2011;12(7): 725-46.
60. Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent pain after breast cancer treatment: a questionnaire-based study on the prevalence, associated treatment variables, and pain type. J Breast Can 2016;19(4):447.
61. Fuzier R, Puel F, Izard P, Sommet A, Pierre S. Prospective cohort study assessing chronic pain in patients following minor surgery for breast cancer. J Anesth 2017;31(2):246-54.
62. Lefebvre-Kuntz D, Dual_e C, Albi-Feldzer A, [et al.]. General anaesthetic agents do not influence persistent pain after breast cancer surgery: a prospective nationwide cohort study. Eur J Anaesthesiol 2015;32(10):697-704.
63. Andersen KG, Duriaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. Pain.2015;156(12):2413-22.
64. Pereira S, Fontes F, Sonin T, [et al.]. Neurological complications of breast cancer:a prospective cohort study. Breast 2015;24(5):582-7.
65. Steyaert A, Forget P, Dubois V, Lavand'homme P, De Kock M. Does the perioperative analgesic/anesthetic regimen influence the prevalence of longterm chronic pain after mastectomy? J Clin Anesth 2016;33:20e5.
66. Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR, [et al.]. Persistent postmastectomy pain in breast cancer survivors: analysis of clinical, demographic, and psychosocial factors. J Pain. 2013 Oct;14(10):1185-95.
67. Wang K, Yee C, Tam S, [et al.]. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. Breast. 2018;42:113-127.
68. Mouridsen HT, Bjerre KD, Christiansen P, [et al.]. Improvement of prognosis in breast cancer in Denmark 1977-2006, based on the nationwide reporting to the DBCG Registry. Acta Oncol 2008;47:525-36.
69. Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A retrospective study of postmastectomy pain syndrome: incidence, characteristics, risk factors, and influence on quality of life. ScientificWorldJournal. 2013 Nov 27;2013:159732.

70. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2003; 80(1): 39-48.
71. Gulluoglu BM, Cingi A, Cakir T, Gercek A, Barlas A, Eti Z. Factors related to post-treatment chronic pain in breast cancer survivors: the interference of pain with life functions. Int J Fertil Womens Med. 2006; 51(2): 75-82.
72. Akechi T, Okuyama T, Imoto S, Yamawaki S, Uchitomi Y. Biomedical and psychosocial determinants of psychiatric morbidity among postoperative ambulatory breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2001;65:195–202.
73. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, [et al.]. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 25;4:CD007105.
74. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):604-10.
75. Paredes JP, Puente JL, Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. Am J Surg. 1990; 160(5): 525-528.
76. Margulis, I., Clement K., Hung J. (2017). Post-Mastectomy Pain Syndrome. 10.1007/978-3-319-43133-8_130. Pain Medicine pp 491-493 параграф в книзі
77. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. Pain. 2003 Jul;104(1-2):1-13.
78. Яворська Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів. Международный неврологический журнал 3 (41) 2011
79. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014 Feb 5;348:f7656.
80. Глумчер Ф.С., Фомін П. Д., Венцківський Б. М. та спів. Контроль періопераційного болю (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах). Pain Madicine Jornal. 2017; 4(2):6-53.

81. Devor M, Keller CH, Deerinck TJ, Levinson SR, Ellisman MH. Na+ channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in Apteronotus. Neurosci Lett 1989;102:149-54.
82. Dijkstra PU, Rietman JS, Geertzen JH. Phantom breast sensations and phantom breast pain: a 2-year prospective study and a methodological analysis of literature. Eur J Pain. 2007 Jan;11(1):99-108.
83. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, [et al.]. Breast cancer pain management-A review of current & novel therapies. The Indian journal of medical research. 2014;139(2):216.
84. Fakhari S., Pourfathi H., Farzin H., Bilehjani E. Post-Mastectomy Phantom Breast Syndrome. Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research. 2018;3(4):137-142.
85. Macrae W. Chronic pain after surgery. British Journal of Anaesthesia. 2001;87(1):88-98.
86. Ramesh NKS, Bhatnagar S. Phantom breast syndrome. Indian journal of palliative care. 2009;15(2):103.
87. Атаман О.В. Патофізіологія підручник в двох томах. Вінниця Нова книга. 2015 рік Том 2 ст. 399
88. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: theories and therapies. The neurologist. 2010;16(5):277- 86.
89. Reyad RM, Omran AF, Abbas DN, [et al.]. The Possible Preventive Role of Pregabalin in Postmastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom Manage. 2019 Jan;57(1):1-9.
90. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. Clin. J. Pain. 2012;28(7), 567–572.
91. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, [et al.]. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Pain Physician. 2015;18(2), E139–E146.

92. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemeni A, Hogan Q. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Reg. Anesth. Pain Med. 2000 25(4), 350–355.
93. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD007105. Published 2012 Oct 17.
94. Ilfeld BM, Madison SJ, Suresh PJ [et al.]. Persistent postmastectomy pain and pain-related physical and emotional functioning with and without a continuous paravertebral nerve block: a prospective 1-year follow-up assessment of a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. Ann. Surg. Oncol. 2015;22(6), 2017–2025.
95. Chiu M, Bryson GL, Lui A, Watters JM, Taljaard M, Nathan HJ. Reducing persistent postoperative pain and disability 1 year after breast cancer surgery: a randomized, controlled trial comparing thoracic paravertebral block to local anesthetic infiltration. Ann. Surg. Oncol. 2014;21(3), 795–801.
96. Baudry G, Steghens A, Laplaza D, [et al.]. Infiltration de ropivacaıne en chirurgie carcinologique du sein: eLet sur la douleur postoperatoire aigue et chronique. Annales Françaises d'anesthèsie et de Rèanimation 2008;27(1769-6623 (Electronic), 12):979-86.
97. Al Ja’bari A, Robertson M, El-Boghdadly K, Albrecht E. A randomised controlled trial of the pectoral nerves-2 (PECS-2) block for radical mastectomy. Anaesthesia 2019;47:1277–81.
98. Besch G, Lagrave-Safranez C, Ecarnot F, [et al.]. Pectoral nerve block and persistent pain following breast cancer surgery: an observational cohort study. Minerva Anestesiol. 2018;84(6):769-771.
99. Hassn A, Zanfaly H, Biomy T. Pre-emptive analgesia of ultrasound-guided pectoral nerve block II with dexmedetomidine–bupivacaine for controlling chronic pain after modified radical mastectomy. Res Opin Anesth Int Care. 2016;3:6–12.

100. De Cassai A, Bonanno C, Sandei L, Finozzi F, Carron M, Marchet A. PECS II block is associated with lower incidence of chronic pain after breast surgery. Korean J Pain. 2019;32(4):286-291.

101. Fujii T, Shibata Y, Akane A, Aoki W, Sekiguchi A, Takahashi K, Matsui S, Nishiwaki K. A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy. Anaesthesia. 2019 Dec;74(12):1558-1562.

102. Ben-Eliyahu S. The price of anticancer intervention. Does surgery promote metastasis? Lancet Oncol. 2002;3:578–9.

103. Лісний І.І., Колеснік О.О., Закальська Х.А., Горкавий Є.О., Махмудов Д.Е. Низькоопіоїдна анестезія при колоректальних операціях в онкохірургії. Клінічна онкологія. 2015;3(19):23-27.

104. Desborough J P. The Stress Response to Trauma and Surgery. Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):109-17.

105. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid Supplementation for Adrenal Insufficiency. JAMA. 2002;287(2):236–240.

106. Finnerty C.C., Mabvuure N.T., Ali A., Kozar R.A., Herndon D.N. The Surgically Induced Stress Response. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2013;37(5 suppl):21–29

107. Selimuzzaman S., Begum N., Islam N., Begum S. Effects of Surgical Stress on Serum Cortisol Level: A Comparative Study between Elective and Emergency Surgery. Journal of Bangladesh Society of Physiologist, 2007 Dec;(2): 28-33.

108. O’Riain SC., Buggy DJ., Kerin MJ., Watson RW.G., Moriarty DC. Inhibition of the Stress Response to Breast Cancer Surgery by Regional Anesthesia and Analgesia Does Not Affect Vascular Endothelial Growth Factor and Prostaglandin E2. Anesthesia & Analgesia. 2005;100(1):244-249.

109. Egdahl RH. Pituitary-adrenal Response Following Trauma to the Isolated Leg. Surgery. 1959 Jul;46(1):9-21.

110. Jun-Ming Zhang, Jianxiong An. Cytokines, Inflammation and Pain. Int Anesthesiol Clin. 2007;45(2):27–37.

111. Lin E, Calvano S.E., Lowry S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery 2000;127:117-26.

112. Koch A., Zacharowski K., Boehm O., [et al.]. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. Inflammation Research. 2007;56:32–37.

113. Stephens K, Cooper BA, West C, [et al.]. Associations between cytokine gene variations and severe persistent breast pain in women following breast cancer surgery. J Pain. 2014 Feb;15(2):169-80.

114. Ravishankaran P., Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. World Journal of Surgical Oncology. 2011;9:1-6.

115. Asegaonkar SB, Asegaonkar BN, Takalkar UV, Advani S, Thorat AP. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule. Int J Breast Cancer. 2015;2015:145647.

116. Guo L, Liu S, Zhang S, [et al.]. C-reactive protein and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:10508.

117. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. Ann R Coll Surg Engl. 2008;90(4):317-321.

118. Hashimoto K, Tsuji A, Takenaka S, [et al.]. C-reactive Protein Level on Postoperative Day One is Associated with Chronic Postsurgical Pain After Mastectomy. Anesth Pain Med. 2018;8(4):e79331.

119. Deegan CA, Murray D, Doran P, [et al.]. Anesthetic Technique and the Cytokine and Matrix Metalloproteinase Response to Primary Breast Cancer Surgery. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2010;35:490-495.

120. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, [et al.]. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. Anesthesiology. 2001;94:1066Y1073.

121. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis?. Anesthesiology. 2006;105(4):660-664.

122. Henry BM, Graves MJ, Pękala JR, [et al.]. Origin, Branching, and Communications of the Intercostobrachial Nerve: a Meta-Analysis with Implications for Mastectomy and Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer. Cureus. 2017;9(3):e1101.

123. Porzionato A, Macchi V, Stecco C, Loukas M, Tubbs RS, De Caro R. Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature. Clin Anat. 2012;25(5):559-575.

124. Garg R, Bhan S, Vig S. Newer regional analgesia interventions (fascial plane blocks) for breast surgeries: Review of literature. Indian J Anaesth. 2018;62(4):254-262.

125. Kolawole IK, Adesina MD, Olaoye IO. Intercostal nerves block for mastectomy in two patients with advanced breast malignancy. J Natl Med Assoc. 2006;98(3):450-453.

126. Kozanhan B, Aksoy N, Yildiz M, Tutar MS, Canitez A, Eryilmaz MA. Rhomboid Intercostal and Subserratus Plane block for modified radical mastectomy and axillary curettage in a patient with severe obstructive sleep apnea and morbid obesity. J Clin Anesth. 2019;57:93-94.

127. de la Torre PA, García PD, Alvarez SL, Miguel FJ, Pérez MF. A novel ultrasound-guided block: a promising alternative for breast analgesia. Aesthet Surg J. 2014;34(1):198-200.

128. Kim Y., Chahyun O., Sookyoung Y., [et al.]. Thoracic interfascial plane block for multimodal analgesia after breast lumpectomy. Anesthesia and Pain Medicine. 2019;14:222-229.

129. Costache I, de Neumann L, Ramnanan CJ, [et al.]. The mid-point transverse process to pleura (MTP) block: a new end-point for thoracic paravertebral block. Anaesthesia. 2017;72(10):1230-1236

130. Ueshima H., Kitamura A. Clinical experiences of ultrasound-guided transversus thoracic muscle plane block: a clinical experience. Journal of Clinical Anesthesia. 2015; 27(5):428-429.

131. Dravid RM, Paul RE. Interpleural block - part 2. Anaesthesia. 2007;62(11):1143-1153.

132. Фесенко В С, Гуля М Б, Фесенко У А Спосіб анестезії при операціях на молочній залозі. 2007 Патент

133. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. Reg Anesth Pain Med 2016;41:621-627.

134. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu UH, Kılıç CT. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: A randomized controlled study. J Clin Anesth. 2018;50:65-68.

135. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal Aİ, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the efficacy of erector spinae plane block performed with different concentrations of bupivacaine on postoperative analgesia after mastectomy surgery: ramdomized, prospective, double blinded trial. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):31.

136. Gad M, Abdelwahab K, Abdallah A, Abdelkhalek M, Abdelaziz M. Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Compared to Modified Pectoral Plane Block for Modified Radical Mastectomy Operations. Anesth Essays Res. 2019;13(2):334-339.

137. Juttner T, Werdehausen R, Hermanns H, [et al.]. The paravertebral lamina technique: a new regional anesthesia approach for breast surgery. J Clin Anesth 2011;23:443-450.

138. Zeballos JL, Voscopoulos C, Kapottos M, [et al.]. Ultrasound-guided retrolaminar paravertebral block. Anaesthesia 2013;68:649-651.

139. Onishi E, Murakami M, Nishino R, Ohba R, Yamauchi M. Analgesic Effect of Double-Level Retrolaminar Paravertebral Block for Breast Cancer

Surgery in the Early Postoperative Period: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. Tohoku J Exp Med. 2018 Jul;245(3):179-185.

140. Murouchi T, Yamakage M. Retrolaminar block: analgesic efficacy and safety evaluation. J Anesth 2016;30:1003-1007.

141. Franco CD, Inozemtsev K. Refining a great idea: the consolidation of PECS I, PECS II and serratus blocks into a single thoracic fascial plane block, the SAP block [published online ahead of print, 2019 Sep 26]. Reg Anesth Pain Med. 2019;rapm-2019-100745.

142. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. Anaesthesia. 2013;68(11):1107-1113.

143. Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Boroujeni BV. Impact of the Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block on Post-Mastectomy Pain: A Randomised Clinical Study. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018;46(5):388-392.

144. Mazzinari G, Rovira L, Casasempere A, [et al.]. Interfascial block at the serratus muscle plane versus conventional analgesia in breast surgery: a randomized controlled trial. Reg Anesth Pain Med. 2019;44(1):52–58.

145. Wang H J, Liu Y, Ge WW, [et al.]. Comparison of ultrasound-guided serratus anterior plane block and erector spinae plane blockperioperatively in radical mastectomy. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2019;99(23):1809-1813.

146. Saad FS, El Baradie SY, Abdel Aliem MAW, Ali MM, Kotb TAM. Ultrasound-guided serratus anterior plane block versus thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in thoracotomy. Saudi J Anaesth. 2018;12(4):565-570.

147. Ueshima H, Kitamura A. Blocking of Multiple Anterior Branches of Intercostal Nerves (Th2-6) Using a Transversus Thoracic Muscle Plane Block. Reg Anesth Pain Med. 2015;40(4):388.

148. Nakanishi T, Yoshimura M, Toriumi T. Pectoral nerve II block, transversus thoracic muscle plane block, and dexmedetomidine for breast surgery in a patient with achondroplasia: a case report. JA Clin Rep. 2019 Jul 19;5(1):47.

149. Hong B, Yoon SH, Youn AM, Kim BJ, Song S, Yoon Y. Thoracic interfascial nerve block for breast surgery in a pregnant woman: a case report. Korean J Anesthesiol. 2017;70(2):209-212.

150. Ueshima H, Otake H. Addition of transversus thoracic muscle plane block to pectoral nerves block provides more effective perioperative pain relief than pectoral nerves block alone for breast cancer surgery. Br J Anaesth. 2017;118(3):439-443.

151. Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. Anaesthesia. 2011;66(9):847-848.

152. Bartakke AA, Varma MK. Analgesia for Breast Surgery — A Brief Overview. Anaesthesia Tutorial of the Week.2019;403:1-7.

153. Goswami S, Kundra P, Bhattacharyya J. Pectoral nerve block1 versus modified pectoral nerve block2 for postoperative pain relief in patients undergoing modified radical mastectomy: a randomized clinical trial:British Journal of Anaesthesia. 2017;119(4):830–835.

154. Leiman D, Barlow M, Carpin K, Piña EM, Casso D. Medial and lateral pectoral nerve block with liposomal bupivacaine for the management of postsurgical pain after submuscular breast augmentation. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015 Jan 8;2(12):e282.

155. Baxter CS, Ajib FA, Fitzgerald BM. Intercostal Nerve Block. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

156. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. Anesthesiology. 2001;95(4):875-880.

157. Tighe SQM, Greene MD, Rajadurai N. Paravertebral block. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2010;10(5):133–137.

158. Kaye A.D, Richard D., Urman R.D., [et al.]. Essentials of Regional Anesthesia. New York: Springer, 2012. p. 426-427.

159. Karmakar MK., Kwok WH., Kew J. Thoracic paravertebral block: radiological evidence of contralateral spread anterior to the vertebral bodies. Br J Anaesth. 2000;84(2):263-265.

160. Pawa A., Wojcikiewicz T., Barron A, El-Boghdadly K. Paravertebral Blocks: Anatomical, Practical, and Future Concepts. Curr Anesthesiol Rep. 2019;9:263–270.

161. Krediet AC, Moayeri N, van Geffen GJ, [et al.]. Different Approaches to Ultrasound-guided Thoracic Paravertebral Block: An Illustrated Review. Anesthesiology. 2015 Aug;123(2):459-74.

162. Marhofer D, Marhofer P, Kettner SC, [et al.]. Magnetic Resonance Imaging Analysis of the Spread of Local Anesthetic Solution after Ultrasound-guided Lateral Thoracic Paravertebral Blockade 2013;118(5):1106-12.

163. Kulhari S, Bharti N, Bala I, [et al.]. Efficacy of pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after radical mastectomy: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia. 2016;117:382–6.

164. Cheema SPS, Ilsley D, Richardson J, et al. A thermographic study of paravertebral analgesia. Anaesthesia 1995;50:118–21.

165. Uppal V, Sondekoppam RV, Sodhi P, Johnston D, Ganapathy S. Single-Injection Versus Multiple-Injection Technique of Ultrasound-Guided Paravertebral Blocks: A Randomized Controlled Study Comparing Dermatomal Spread. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2017 Sep/Oct;42(5):575-581.

166. Pawa A, Wight J, Onwochei DN, et al. Combined thoracic paravertebral and pectoral nerve blocks for breast surgery under sedation: a prospective observational case series. Anaesthesia. 2018;73(4):438-443.

167. Richardson J, Lonnqvist PA. Thoracic paravertebral block. Br J Anaesth 1998;81:230-238.

168. Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled. Br J Anaesth. 2010;105(6):842-852.

169. Tahiri Y., Tran DQ., Bouteaud J., [et al.]. General anaesthesia versus thoracic paravertebral block for breast surgery: a meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(10):1261-1269.

170. Buckenmaier CC 3rd, Kwon KH, Howard RS, [et al.]. Double-blinded, placebo-controlled, prospective randomized trial evaluating the efficacy of paravertebral block with and without continuous paravertebral block analgesia in outpatient breast cancer surgery. Pain Med. 2010;11(5):790-799.

171. Ilfeld BM, Madison SJ, Suresh PJ, [et al.]. Treatment of postmastectomy pain with ambulatory continuous paravertebral nerve blocks: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. Reg Anesth Pain Med. 2014;39(2):89-96.

172. Kitowski NJ, Landercasper J, Gundrum JD, [et al.]. Local and paravertebral block anesthesia for outpatient elective breast cancer surgery. Arch Surg. 2010;145(6):592-594.

173. Ibarra MM, S-Carralero GC, Vicente GU, [et al.]. Comparación entre anestesia general con o sin bloqueo paravertebral preincisional con dosis única y dolor crónico postquirúrgico, en cirugía radical de cáncer de mama. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2011;58(5):290-294.

174. Heesen M, Klimek M, Rossaint R, Imberger G, Straube S. Paravertebral block and persistent postoperative pain after breast surgery: meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia. 2016;71(12):1471-1481.

175. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, [et al.]. Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy and regional techniques. Reg Anesth Pain Med. 2017;42:609-631.

176. Abdallah FW, Morgan PJ, Cil T, [et al.]. Ultrasound-guided multilevel paravertebral blocks and total intravenous anesthesia improve the quality of recovery after ambulatory breast tumor resection. Anesthesiology. 2014;120(3):703-713.

177. Li NL, Yu BL, Hung CF. Paravertebral Block Plus Thoracic Wall Block versus Paravertebral Block Alone for Analgesia of Modified Radical Mastectomy: A Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2016;11:1-13.

178. El-Boghdadly K, Madjdpour C, Chin KJ. Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery - a systematic review of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2016;117(3):297-308.

179. Fuzier R. Yet more on Pecs block nomenclature. Anaesthesia. 2015;70(4):508-509.

180. Zhao J, Han F, Yang Y, Li H, Li Z. Pectoral nerve block in anesthesia for modified radical mastectomy: A meta-analysis based on randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2019;98(18):e15423.

181. Abdelaziz Ahmed AA. Efficacy of Pectoral Nerve Block using Bupivacaine with or without Magnesium Sulfate. Anesth Essays Res. 2018;12(2):440-445.

182. Versyck B, van Geffen GJ, Van Houwe P. Prospective double blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II. J Clin Anesth. 2017;40:46-50.

183. Siddeshwara A, Singariya G, Kamal M, Kumari K, Seervi S, Kumar R. Comparison of efficacy of ultrasound-guided pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block using levobupivacaine and dexamethasone for postoperative analgesia after modified radical mastectomy: A randomized controlled trial. Saudi J Anaesth. 2019;13(4):325-331.

184. Hetta DF, Rezk KM. Pectoralis-serratus interfascial plane block vs thoracic paravertebral block for unilateral radical mastectomy with axillary evacuation. J Clin Anesth. 2016;34:91-97.

185. Desroches J, Grabs U, Grabs D. Selective ultrasound guided pectoral nerve targeting in breast augmentation: How to spare the brachial plexus cords?. Clin Anat. 2013;26(1):49-55.

186. Versyck B, Groen G, van Geffen G-J, Houwe PV, Bleys RL. The pecs anesthetic blockade: a correlation between magnetic resonance imaging,

ultrasound imaging, reconstructed cross-sectional anatomy and cross-sectional histology. Clinical Anatomy 2019; 32: 421– 9.

187. Thomas M, Philip FA, Mathew AP, Jagathnath Krishna KM. Intraoperative pectoral nerve block (Pec) for breast cancer surgery: A randomized controlled trial. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2018;34(3):318-323.

188. Hinchcliff KM, Hylton JR, Orbay H, Wong MS. Intraoperative Placement of Pectoral Nerve Block Catheters: Description of a Novel Technique and Review of the Literature. Ann Plast Surg. 2017;78(5 Suppl 4):S189-S193.

189. Grape S, Jaunin E, El-Boghdadly K, Chan V, Albrecht E. Analgesic efficacy of PECS and serratus plane blocks after breast surgery: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. J Clin Anesth. 2020;63:109744.

190. Bakr MA, Mohamed SA, Mohamad MF, [et al.]. Effect of Dexmedetomidine Added to Modified Pectoral Block on Postoperative Pain and Stress Response in Patient Undergoing Modified Radical Mastectomy. Pain Physician. 2018;21(2):E87-E96.

191. Kaur H, Arora P, Singh G, Singh A, Aggarwal S, Kumar M. Dexmedetomidine as an adjunctive analgesic to ropivacaine in pectoral nerve block in oncological breast surgery: A randomized double-blind prospective study. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017;33(4):457-461.

192. Othman AH, El-Rahman AM, El Sherif F. Efficacy and Safety of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. Pain Physician. 2016;19(7):485-494.

193. Bashandy GM, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. Reg Anesth Pain Med. 2015;40(1):68-74.

194. Senapathi TGA, Widnyana IMG, Aribawa IGNM, Jaya AAGPS, Junaedi IMD. Combined ultrasound-guided Pecs II block and general anesthesia are

effective for reducing pain from modified radical mastectomy. J Pain Res. 2019;12:1353-1358.

195. Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta- analysis. Anaesthesia. 2019;74(5):663-673.

196. M N, Pandey RK, Sharma A, [et al.]. Pectoral nerve blocks to improve analgesia after breast cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. J Clin Anesth. 2018;45:12-17.

197. Kumar S, Goel D, Kumar SS, [et al.]. A randomised controlled study of the post-operative analgesic efficacy of ultrasound-guided pectoral nerve block in the first 24 h after modified radical mastectomy. Ind J Anaesth 2018;62:436–42.

198. Tulgar S, Kiziltunç B, Thomas DT, Manukyan MN, Ozer Z. The combination of modified pectoral nerves block and rhomboid intercostal block provides surgical anesthesia in breast surgery. J Clin Anesth. 2019;58:44.

199. Wang W, Song W, Yang C, [et al.]. Ultrasound-Guided Pectoral Nerve Block I and Serratus-Intercostal Plane Block Alleviate Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. Pain Physician. 2019;22(4):E315-E323.

200. Ueshima H, Otake H. Ultrasound-guided pectoral nerves (PECS) block: Complications observed in 498 consecutive cases. J Clin Anesth. 2017;42:46.

201. Hussain N, Brull R, McCartney CJL, [et al.]. Pectoralis-II Myofascial Block and Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Anesthesiology. 2019;131(3):630-648.

202. Syal K, Chandel A. Comparison of the post-operative analgesic effect of paravertebral block, pectoral nerve block and local infiltration in patients undergoing modified radical mastectomy: A randomised double-blind trial. Indian J Anaesth. 2017; 61(8):643-648.

203. Wahba SS, Kamal SM. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2014; 30:129–135.

204. El-Sheikh SM, Fouad A, Bashandy GN, [et al.]. Ultrasound guided modified pectoral nerves block versus thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in major breast surgery. Medical Journal of Cairo University 2016; 84:189–95.

205. Annamalai G, Durairaj AK, Kailasam KR. Pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block – Comparison of analgesic efficacy for postoperative pain relief in modified radical mastectomy surgeries. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2017; 6:4412–16.

206. Sopena-Zubiria LA, Fernández-Meré LA, Valdés Arias C, Muñoz González F, Sánchez Asheras J, Ibáñez Ernández C. Bloqueo paravertebral torácico frente al bloqueopararavertebral torácico más bloqueo de nervios pectoralesen cirugía reconstructiva de mama [Thoracic paravertebral block compared to thoracic paravertebral block plus pectoral nerve block in reconstructive breast surgery]. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59(1):12-17.

207. "Державний реєстр лікарських засобів України" Інформаційний фонд. http://www.drlz.com.ua (дата звернення: 05.09.2017)

208. Berde CB, Strichartz GR. Miller's anesthesia. 4th ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2015. Chapter 36: Local anesthetics; p. 1028-1054.

209. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. 1986;27:117–126.

210. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain. 1987 Aug;30(2):191-7.

211. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. Plast Reconstr Surg. 2019 Sep;144(3):783-795.

212. Sakai T, Manabe W, Kamitani T, Takeyama E, Nakano S. [Ropivacaine-induced late-onset systemic toxicity after transversus abdominis plane block

under general anesthesia: successful reversal with 20% lipid emulsion]. Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology. 2010 Dec;59(12):1502-1505.

213. Sun Q, Liu S, Wu H, [et al.]. Clinical analgesic efficacy of pectoral nerve block in patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(14):e19614.

214. Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, [et al.]. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017 Oct;70(10):1317-1328.

215. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013 Apr;118(4):934-44.

216. Rogers E, Mehta S, Shengelia R, Reid MC. Four Strategies for Managing Opioid-Induced Side Effects in Older Adults. Clin Geriatr. 2013;21(4)

217. Hu Y, McArthur A, Yu Z. Early postoperative mobilization in patients undergoing abdominal surgery: a best practice implementation project. JBI Database System Rev Implement Rep. 2019 Dec;17(12):2591-2611.

218. Bakshi SG, Jibhkate B, Sareen R, Badwe R. Nausea and vomiting after breast cancer surgery, and relationship with tumor receptor status. J Anesth. 2012 Apr;26(2):187-95.

219. Nakamoto S, Hirose M. Prediction of early C-reactive protein levels after non-cardiac surgery under general anesthesia. PLoS One. 2019 Dec 2;14(12):e0226032.

220. Yang XH, Bai Q, Lv MM, Fu HG, Dong TL, Zhou Z. Effect of dexmedetomidine on immune function of patients undergoing radical mastectomy: a double blind and placebo control study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Mar;21(5):1112-1116.

221. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth. 1997 Feb;78(2):201-19.

222. Mettler L, Salmassi A, Heyer M, Schmutzier A, Schollmeyer T, Jonat W. Perioperative levels of interleukin-1beta and interleukin-6 in women with breast cancer. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(1):20-2.

223. Meretoja TJ, Leidenius MHK, Tasmuth T, Sipilä R, Kalso E. Pain at 12 months after surgery for breast cancer. JAMA. 2014 Jan 1;311(1):90-92.

224. Langford DJ, Paul SM, West C, [et al.]. Persistent breast pain following breast cancer surgery is associated with persistent sensory changes, pain interference, and functional impairments. J Pain. 2014 Dec;15(12):1227-37.

225. Mejdahl MK, Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. BMJ. 2013 Apr 11;346:f1865.

226. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(1):157-169.

227. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK, [et al.]. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. Am J Clin Oncol. 2013 Feb;36(1):12-9.

228. Jud SM, Hatko R, Maihöfner C, [et al.]. Comprehensive visualization of paresthesia in breast cancer survivors. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jul;290(1):135-41.

229. De Oliveira GS Jr, Chang R, Khan SA, [et al.]. Factors associated with the development of chronic pain after surgery for breast cancer: a prospective cohort from a tertiary center in the United States. Breast J. 2014 Jan-Feb;20(1):9-14.

230. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Пекторальна блокада, як компонент мультимодальної аналгезії хірургії новоутворень молочної залози. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту-2018. 2018; Том 3, № 7(16). ст. 122-128. DOI: 10.26693/jmbs03.07.122 УДК 616-089.5-003.83:618.19-089.

231. Марцінів В.В., Лоскутов О.А., Строкань А.М. Пекторальна блокада в хірургії новоутворень молочної залози. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини-2018. 2018; Том 2. № 2-3. ст. 63-69. УДК 616-089.5-003.83:618.19-089.

232. Martsiniv V.V., Loskutov O.A., Strokan A.M., Pylypenko M.M., Bondar M.V. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. Klinická Oncologie. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296.

233. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Вплив пекторальної та паравертебральної блокади на виникнення післяопераційного хронічного болю в хірургії новоутворень молочної залози. Вісник проблем біології і медицини. 2021; №2 (160). ст. 109-115. DOI:10.29254/2077-4214-2021-2-160-109-115.

234. Марцінів В.В. Порівняння динаміки с-реактивного білка, кортизолу та інтерлейкіну-6 в хірургії молочної залози після загального знеболення або його комбінації з пекторальною чи грудною паравертебральною блокадою. Art of Medicine. 2021; №2 (18). ст. 103-110. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.103.

235. Марцінів В.В. Застосування пекторальної та паравертебральної блокади в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози з позиції концепції швидкого відновлення. Медицина невідкладних станів. 2021; № 4 (17). ст. 43-50. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237726.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Пекторальна блокада, як компонент мультимодальної аналгезії хірургії новоутворень молочної залози. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту-2018. 2018; Том 3, № 7(16). ст. 122-128. DOI: 10.26693/jmbs03.07.122 УДК 616-089.5-003.83:618.19-089.
2. Марцінів В.В., Лоскутов О.А., Строкань А.М**.** Пекторальна блокада в хірургії новоутворень молочної залози. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини-2018. 2018; Том 2. № 2-3. ст. 63-69. УДК 616-089.5-003.83:618.19-089.
3. Martsiniv V.V., Loskutov O.A., Strokan A.M., Pylypenko M.M., Bondar M.V. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. Klinická Oncologie. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296.
4. Марцінів В.В., Лоскутов О.А. Вплив пекторальної та паравертебральної блокади на виникнення післяопераційного хронічного болю в хірургії новоутворень молочної залози. Вісник проблем біології і медицини. 2021; №2 (160). ст. 109-115. DOI:10.29254/2077-4214-2021-2-160-109-115.
5. Марцінів В.В. Порівняння динаміки с-реактивного білка, кортизолу та інтерлейкіну-6 в хірургії молочної залози після загального знеболення або його комбінації з пекторальною чи грудною паравертебральною блокадою. Art of Medicine. 2021; №2 (18). ст. 103-110. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.103.
6. Марцінів В.В. Застосування пекторальної та паравертебральної блокади в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози з позиції концепції швидкого відновлення. Медицина невідкладних станів. 2021; № 4 (17). ст. 43-50. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237726.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Марцінів В.В., Строкань А.М., Могорита Є.В., Михальчишина І.В. Можливості реґіонарної анестезії в хірургії молочної залози. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря: Десятий британо-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії. 2018; ст 66.
8. Марцінів В.В., Могорита Є.В. Пекторальна блокада (Pecs block), як компонент мультимодальної анестезії в хірургії молочної залози. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 24 – 25 травня 2018 року. ст 23.
9. Марцінів В.В., Могорита Є.В. Місце пекторальної блокади (Pecs block) в мультимодальній анестезії хірургії молочної залози. Міждисциплінарна науково-практична конференція з актуальних питань анестезіології, інтенсивної терапії та бойової травми .“Компас анестезіолога”. Тези доповідей і лекцій. 2018; Випуск 16. ст. 33-34.
10. Martsiniv V., Loskutov O., Strokan A. Impact of pectoral nerve block (Pecs) type-II on the chronic postoperative pain after breast cancer surgery. European Journal of Anaesthesiology. Abstracts Programme 2019. Volume 36. e-Supplement 57. p. 191.
11. Марцінів В.В., Михальчишина І.В. Порівняння післяопераційної аналгезії пекторальною та грудною паравертебральною блокадами в онкохірургії молочної залози. Медицина невідкладних станів. 2019; № 2 (97). ст 220-221. DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161658.
12. Марцінів В.В., Бурба А.П., Циганок Л.М., Батіщева О.М. «Порівняння динаміки рівня С-реактивного білка та кортизолу при аналгезії пекторальною та грудною паравертебральною блокадами в онкохірургії молочної залози». Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю «галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» 2020; ст 73-74. DOI: https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(90).2020.193921.

13. Марцінів В.В., Бурба А.П., Циганок Л.М., Батіщева О.М. Динаміка інтерлейкіну-6 після операцій з приводу новоутворень молочної залози за аналгезії пекторальною та паравертебральною блокадами. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020; ст 78-79.
14. Марцінів В.В., Кучма А.Б. Розвиток хронічного больового синдрому після операцій з приводу новоутворень молочної залози при використанні пекторальної та паравертебральної блокади. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 р. ст. 24.

ДОДАТОК Б.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2018, м.Київ, 24 – 25 травня 2018 року. Доповідь: «Пекторальна блокада (Pecs block), як компонент мультимодальної анестезії в хірургії молочної залози» Марцінів В.В., Могорита Є.В.
2. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2018, м.Київ, 24 – 25 травня 2018 року Майстер-клас «Реґіонарна анестезія грудної клітки» модератор
3. Науково-практична конференція “Компас анестезіолога”, м Бердянськ, 7-8 вересня 2018 року. Доповідь: «Місце пекторальної блокади (Pecs block) в мультимодальній анестезії хірургії молочної залози»
4. II Ізраїльсько-український науковий симпозіум «невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині. м.Київ. Доповідь: «Сучасні реґіонарні техніки аналгезії операцій на молочній залозі» Марцінів В.В., Строкань А.М., Михальчишина І.В.
5. Одинадцятий британо-український симпозіум 17-20 квітня 2019 року. м.Київ. Доповідь: «Розвиток постмастектомічного больового синдрому за застосування пекторальної блокади в онкохірургії молочної залози»
6. Euroanaesthesia. 1-3 червня 2019 року. Відень. Стендова доповідь: «Impact of pectoral nerve block (Pecs) type-II on the chronic postoperative pain after breast cancer surgery» V. Martsiniv, O. Loskutov, A. Strokan
7. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 2019, м.Київ, 16 – 18 жовтня 2019 року. Доповідь: «Яку регіонарну анестезію обрати для операцій на молочної залози» Марцінів В.В
8. Дванадцятий Британо-Український Симпозіум Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії та П'ята Молодіжна Анестезіологічна Конференція 15 - 17 жовтня 2020 року. М. Київ. Доповідь:

"Вплив пекторальної блокади на розвиток постмастектомічного больового синдрому" Марцінів В.В

9. ІІ-а Різдвяна школа реґіонарної анестезії 18 – 19 грудня 2020 р. м. Київ. «Який блок для якої операції в хірургії молочної залози» Марцінів В.В.