Міністерство охорони здоров'я України

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

Державне управління справами

Клінічна лікарня «Феофанія»

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

СИНИЦИН МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 617.54-089.85+616.832.9-089.82+615.211

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ ПІД УЛЬТРАЗВУКОВИМ КОНТРОЛЕМ ДЛЯ ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Синицин М.М.

Науковий керівник:

Лоскутов Олег Анатолійович

доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2022

АНОТАЦІЯ

Синицин М.М. Застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії під ультразвуковим контролем для знеболення та профілактики хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії. – 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 та безпеку післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії шляхом застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії із використанням ультразвукового контролю**.**

Дослідження було побудовано на порівнянні методики знеболенн з використанням внутрішньовенного введення морфіну, що контролюється пацієнтом, з методиками, які включали застосування нейроаксіальної (епідуральної) та регіонарної (паравертебральної) анальгезії у хворих після торакотомії.

У дослідження увійшло 98 пацієнтів (середній вік складав від 52,9 ± 13,4 до 62,8 ± 14,3років), які були прооперовані в КЛ «Феофанія», ДУС на органах грудної порожнини із торакотомного доступу.

У дослідженні застосовувались загальноприйняті та стандартизовані методи клінічного обстеження та статистичної обробки.

За статтю, віком, індексом маси тіла та ризиком за ASA пацієнти були розподілени наступним чином. В дослідження було включено 68 чоловіків та 30 жінок. Середній вік пацієнтів складав від 52,9 ± 13,4 до 62,8 ± 14,3. Індекс маси тіла пацієнтів всіх трьох дослідних груп перевищував 30, що відповідало I ступеню ожиріння. За оцінкою ASA переважна більшість пацієнтів всіх 3-х дослідних груп (від 80 до 90 %) належала до II та III груп ризику.

До першої дослідної групи увійшло 37 пацієнтів після торакотомії, у яких методом післяопераційного знеболення була пролонгована епідуральна анальгезія

(ЕДА) розчином ропівакаїну в поєднанні з розчином морфіну внутрішньом'язово в дозі 10-20 мг/добу. в залежності від ступеню болю за візуальгою аналоговою шкалою (ВАШ), на фоні в/м введення кеторолаку в фіксованій дозі 90 мг/добу. До другої дослідної групи війшов 31 пацієнт після торакотомії, які отримували безперервне введення ропівакаїну в паравертебральний простір (паравертебральна анальгезія – ПВА) в поєднанні з розчином морфіну внутрішньом'язово в дозі 10-20 мг. в залежності від ступеню болю за ВАШ, на фоні в/м введення кеторолаку в фіксованій дозі 90 мг/добу. До третьої групи (контрольної) увійшло 30 пацієнтів, які були прооперовані на органах грудної клітки з використанням торакотомічного доступу, у яких для знеболення використовувалась внутрішньовенна, пацієнт - контрольована анальгезія (КПА) розчином морфіну в дозі 30-50 мг. на добу на фоні застосування НПЗЗ (кеторолака трометамін) в фіксованій дозі 90 мг/добу в/м.

Оцінку ефективності різних методик в ранньому післяопераційному періоді проводили протягом 3-х діб. Ефективність знеболення оцінювали за ВАШ в стані спокою та під час фізичного навантаження дихальної мускулатури (проведення дослідження функції зовнішнього дихання – ФЗД).

На всіх етапах дослідження ЕДА і ПВА за ефективністю післяопераційного знеболення суттєво переважали метод КПА морфіном, що знайшло своє відображення в майже в 2 рази нижчих показниках болю за ВАШ ($P < 0,05$). На етапі фізичного навантаження дихальної мускулатури (виконання ФЗД) ПВА і ЕДА забезпечували адекватне післяопераційне знеболення з рівнем інтенсивності болю за ВАШ 33,8 і 38,7 балів відповідно, що на 6,2 і 1,3 бали нижче порогового рівня ефективного знеболення ($P < 0,05$). Контрольна група за показниками ВАШ не забезпечувала адекватного знеболення під час фізичного навантаження дихальної мускулатури, оскількі рівень болю за ВАШ у хворих цієї дослідної групи на 21,2 бали перевищував пороговий рівень ефективного знеболення в 40 балів за ВАШ.

Для оцінки ефективності зовнішнього дихання використовувалась спірометрія. Дослідження проводили до операції та на другу добу післяопераційного періоду. Для оцінки статичного легеневого об'єму нами було обрано життєву ємність легень (ЖЄЛ), за допомогою якої оцінювались рестриктивні зміни. Для оцінки динамічного

вентиляційного параметру (оцінювались обструктивні зміни) - об'єм форсованого видиху за 1 секунду ($ОФВ_1$). За даними спірометрії в групі пацієнтів, де для знеболення використовувалася паравертебральна анальгезія, показники ЖЕЛ на 8,71 % були кращими при порівнянні з показниками ЖЕЛ у пацієнтів, яким для знеболення використовувалася епідуральна аналгезія та на 9,49 % кращими від контрольної групи, але різниця була статистично не значима ($P > 0,05$). При максимальному напруженні дихальної мускулатури (дослідження $ОФВ_1$) різниця між показниками в дослідних групах збільшилася. Так, при порівнянні показників в групі пацієнтів ПВА з показниками групи пацієнтів ЕДА різниця становила 10,7 % на користь першої, а при порівнянні пацієнтів групи ПВА з контрольною групою – 17,7 %, але різниця залишалась статистично не значима ($P > 0,05$). Таким чином, можна зробити висновок, що пролонгована ПВА в порівнянні з іншою дослідною групою (ЕДА) та контрольною групою мала дещо кращий вплив на показники зовнішнього дихання.

З метою оцінки впливу післяопераційного больового синдрому на функцію органів системи дихання ми використовували показники парціальної напруги кисню (pO_2), парціальної напруги вуглекислого газу (pCO_2) та pH артеріальної крові. На першу добу післяопераційного періоду при диханні атмосферним повітрям показники pO_2 в усіх трьох групах наблизилися до вихідного рівня і складали 72,81 ± 24,60 mmHg в контрольній групі, в двох дослідних групах - 77,00 ± 26,36 mmHg в групі ЕДА і 73,88 ± 31,27 mmHg в групі ПВА. Показники pCO_2 складали в контрольній групі - 38,33 ± 4,02 mmHg, в двох дослідних групах (ЕДА і ПВА) - 36,05 ± 4,33 mmHg і 36,03 ± 4,04 mmHg відповідно. Було отримано статистично значиму різницю pH ($P < 0,05$) - показники коливалися в межах від 7,39 в контрольній групі до 7,43 в групі ПВА, але не виходив за межи нормальних значень. Таким чином, всі досліджувані нами різновиди післяопераційної аналгезії суттєво не впливали на парціальне напруження кисню і CO_2 в артеріальній крові пацієнтів, а також на pH артеріальної крові, що свідчить про відсутність негативного впливу застосованих методик післяопераційної анальгезії на функцію органів системи дихання – не порушували дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану.

Протягом першої доби після операції найбільша потреба в призначенні морфіна була в контрольній групі і складала 42,83 ± 13,23 мг/добу. В двох дослідних групах, завдяки використанню нейроаксіальної та регіонарної анальгезії потреба в морфіні була значно меншою і складала 15,0 ± 5,0 мг/добу в групі ЕДА і 16,15 ± 5,38 мг/добу в групі ПВА ($P < 0,05$).

Під час спостереження не відмічено суттєвих коливань з боку загальноклінічних показників стану пацієнта: середнього артеріального тиску ($АТ_{сер}$), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), сатурації (SpO_2) та температури тіла (t); різниця залишалася статистично не значима ($P > 0,05$). Застосовані методи знеболення забезпечували протективний ефект в усіх трьох групах і не викликали ускладнень. Інфекційних ускладнень як з боку застотованих методів знеболення, так і з боку самої операції не спостерігалось.

Найбільша кількість технічних невдач та ускладнень спостерігалася в групі з епідуральною анальгезією. При пункції та катетеризації паравертебрального простору технічних невдач та ускладнень практично не спостерігалося. Загальноклінічні ускладнення - затримка сечі, нудота, блювання, шкіряний зуд частіше спостерігалися в контрольній групі і групі ЕДА. Загальноклінічних ускладнень з боку пролонгованої паравертебральної блокади не спостерігалося взагалі. Ускладнення у вигляді розладів гемодинамики (гіпотензія, брадікардія) були відсутні в усіх трьох групах. Можливі більш грізні ускладнення у вигляді пошкодження спинного мозку, епідуральної гематоми або гнійно-септичних проявів також були відсутні.

В нашій роботі для оцінки збереженя адаптаційно-компенсаторних метаболічних реакцій організму ми використовували показники рівеню глюкози крові та інсуліну. Вихідний рівень глікемії в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 5,8 ± 1,2 ммоль/л в контрольній групі, 6,3 ± 1,6 ммоль/л в групі ЕДА і 6,1 ± 1,0 ммоль/л в групі ПВА. Через чотири години після закінчення операції відмічалося незначне зростання рівня глюкози в усіх трьох групах. Максимально в контрольній групі - 7,6 ± 2,7 ммоль/л, 6,9 ± 1,8 ммоль/л в групі ЕДА і 7,3 ± 2,6 ммоль/л в групі ПВА. Протягом наступних трьох діб рівень глікемії стабілізувався і становив

5,9 ± 2,1 ммоль/л в контрольній групі, 5,1 ± 2,3 ммоль/л в групі ЕДА і 5,3 ± 1,5 ммоль/л в групі ПВА. Різниця між групами була статистично не значима (P > 0,05). Вихідний рівень інсуліну в крові пацієнтів усіх трьох груп був приблизно однаковим і складав 14,82 ± 7,83 μIU/ml в контрольній групі, 21,02 ± 4,59 μIU/ml в групі ЕДА і 18,97 ± 3,80 μIU/ml в групі ПВА. Максимальне зростання рівня інсуліну спостерігалося в контрольній групі на третю добу післяопераційного періоду і складало 62,54 ± 5,56 μIU/ml. В дослідних групах рівень інсуліну підвищівся до 24,18 ± 3,80 μIU/ml в групі ЕДА і 25,23 ± 4,02 μIU/ml в групі ПВА, але був значно нижче від контрольної групи (P < 0,05). Результати досліджень дозволяють рекомендувати епідуральну і паравертебральну анестезію/анальгезію хворим з цукровим діабетом першого типу для знеболення після торакотомії.

При дослідженні прозапального медіотора IL-6 та білків гострої фази запалення – С-реактивного протеїну та фібриногену було отримано суперечливі данні. В контрольній групі дослідження рівень IL-6 в плазмі крові становив 81,63 ± 38,40 Pg/ml; в групі ПВА – 80,12 ± 25,14 Pg/ml; в групі ЕДА – 70,69 ± 27,29 Pg/ml (P < 0,05). Через 72 години в контрольній групі рівень IL-6 становив 23,13 ± 9,13 Pg/ml; в групі ЕДА – 28,00 ± 10,54 Pg/ml; в групі ПВА – 33,98 ± 12,71 Pg/ml (P < 0,05). Подібна тенденція спостерігалася і при дослідженні білків гострої фази запалення – С-реактивного протеїну та фібриногену, але при вивченні різниці зростання С-реактивного протеїну в контрольній групі було зафіксовано максимальне зростання в 31,1 рази; в групі ЕДА і ПВА рівень С-реативного протеїну збільшився лише в 6,1 та 6,68 рази відповідно, що свідчило про виражений протизапальний ефект цих методів знеболення.

Найбільш виражена протизапальна реакція спостерігалась в групі знеболення анестезії/анальгезії – ПВА. Рівень кортизолу в цій групі збільшився більш ніж в 1,5 рази (на 10,98 μg/dl) з 16,80 ± 2,33 μg/dl до 27,78 ± 7,92 μg/dl через 24 години після операції і зберігався підвищенним через 72 години - 25,95 ± 7,87 μg/dl. Більш високий рівень кортизолу в групі ПВА зберігав адаптаційну реакцію організму на більш високому рівні і запобігав розвитку хронічного больового синдрому.

Найменша кількість хворих – 6 (20,7 %), яких турбував біль в області післяопераційного рубця через 6 місяців після операції відмічено в групі, в якій для знеболення застосовували регіонарну (паравертебральну) анальгезію. Це на 7,14 % менше ніж в групі, в якій для знеболення застосовували нейроаксіальну (епідуральну) анальгезію (P < 0,05) і на 32,63 % менше від групи, в який для знеболення застосовували внутрішньовенну інфузію розчину морфіну (P < 0,05).

Якість життя оцінювали за шкалою діагностики депресії PHQ – 9 (Patient Health Questionnaire). За цією шкалою більш високий рівень якості життя було відмічено у пацієнтів, якім застосовували епідуральну і паравертебральну анальгезію і не перевищував 9 балів, що відповідало легкому ступеню. Депресія легкого ступеню спостерігалась у 5 пацієнтів (13,51 %) в групі ЕДА і у 3 пацієнтів (9,68 %) в групі ПВА, що на 13,15 % і 16,98 % менше контрольної групи відповідно (P < 0,05). В контрольній групі у 4 пацієнтів (13,33 %) діагностовано помірний ступень депресії. В дослідних групах ЕДА і ПВА депресія помірного ступеню і важче не спостерігалась.

Проведене дослідження дозволило розробити метод післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії. Було отримано патент України на корисну модель. Методику було впроваджено в клінічну практику.

Ключові слова: торакотомія, контрольована пацієнтом анальгезія, паравертебральна анальгезія, епідуральна анальгезія, інсулін, кортизол, хронічний больовий синдром.

ANNOTATION

Synytsyn M.M. The use of prolonged paravertebral analgesia under ultrasound control for analgesia and prevention of chronic pain in patients after thoracotomy. - Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy, Specialty 222 Medicine, Scientific specialty 14.01.30 - "Anesthesiology and Intensive Care" (22 Health) - PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of this study was to increase the efficacy and safety of postoperative analgesia in patients after thoracotomy by the use of prolonged paravertebral analgesia using ultrasound.

The study was based on a comparison of analgesic techniques using intravenous morphine controlled by the patient with techniques that included the use of neuroaxial (epidural) and regional (paravertebral) analgesia in patients after thoracotomy.

The study included 98 patients (mean age ranged from 52.9 ± 13.4 to 62.8 ± 14.3 years) who were operated in the Clinical Hospital "Feofania" the State Administration, on the thoracic cavity with thoracotomy access.

The study used generally accepted and standardized methods of clinical examination and statistical processing.

Patients were distributed according to gender, age, body mass index, and ASA risk as follows. The study included 68 men and 30 women. The mean age of patients ranged from 52.9 ± 13.4 to 62.8 ± 14.3. The body mass index of patients in all three experimental groups exceeded 30, which corresponded to the first degree of obesity. According to the ASA, the vast majority of patients in all 3 study groups (80 to 90%) belonged to risk groups II and III.

The first study group included 37 patients after thoracotomy, in whom postoperative analgesia was prolonged epidural analgesia (EDA) with a solution of ropivacaine in combination with a solution of morphine intramuscularly at a dose of 10-20 mg / day. depending on the degree of pain on the visual analog scale (VAS), on the background of intravenous administration of ketorolac at a fixed dose of 90 mg / day. The second experimental group included 31 patients after thoracotomy, who received continuous administration of ropivacaine into the paravertebral space (paravertebral analgesia - PVA) in combination with a solution of morphine intramuscularly at a dose of 10-20 mg. depending on the degree of pain on the VAS, on the background of intravenous administration of ketorolac at a fixed dose of 90 mg / day. The third group (control) included 30 patients who underwent surgery on the chest using a thoracotomy approach, in which intravenous was used for analgesia, the patient - controlled analgesia (PCA) with a solution of morphine at a dose of 30-50 mg. per day on the background of the use of NSAIDs (ketorolac tromethamine) at a fixed dose of 90 mg / day.

Evaluation of the effectiveness of various techniques in the early postoperative period was performed for 3 days. The effectiveness of analgesia was evaluated by VAS at rest and during exercise of the respiratory muscles (study of the function of external respiration).

At all stages of the study of EDA and PVA on the effectiveness of postoperative analgesia significantly outperformed the method of PCA with morphine, which was reflected in almost 2 times lower pain than VAS ($P < 0,05$). At the stage of physical activity of the respiratory muscles (function of external respiration) PVA and EDA provided adequate postoperative analgesia with a level of pain intensity on the VAS 33.8 and 38.7 points, respectively, which is 6.2 and 1.3 points below the threshold level of effective analgesia ($P < 0,05$). The PCA group did not provide adequate analgesia during exercise of the respiratory muscles, as the level of VAS pain in patients of this experimental group by 21.2 points exceeded the threshold level of effective analgesia by 40 points for VAS.

Spirometry was used to assess the effectiveness of external respiration. The studies were performed before surgery and on the second day of the postoperative period. To estimate the static lung volume, we chose the vital capacity (VC) of the lungs, which was used to assess the restrictive changes. To assess the dynamic ventilation parameter (obstructive changes were assessed) - the volume of forced exhalation for 1 second (FEV1). According to spirometry in the group of patients where paravertebral analgesia was used for analgesia, VC values were 8.71% better compared with VC in patients who used epidural analgesia for analgesia and 9.49% better than in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0,05$). At the maximum tension of respiratory muscles (FEV1 research) the difference between indicators in experimental groups increased. Thus, when comparing the indicators in the group of PVA patients with the indicators of the group of EDA patients, the difference was 10.7% in favor of the first, and when comparing the patients of the PVA group with the control group - 17.7%, but the difference remained statistically insignificant ($P > 0,05$). Thus, it can be concluded that prolonged PVA had a slightly better effect on external respiration rates compared to the other study group (EDA) and control group.

In order to assess the effect of postoperative pain on the function of the respiratory system, we used indicators of partial pressure of oxygen (pO2), partial pressure of carbon

dioxide (pCO2) and pH of arterial blood. On the first day of the postoperative period when breathing atmospheric air pO2 in all three groups approached the initial level and was 72.81 ± 24.60 mmHg in the control group, in the two experimental groups - 77.00 ± 26.36 mmHg in the EDA group and 73.88 ± 31.27 mmHg in the PVA group. Indicators of pCO2 were in the control group - 38.33 ± 4.02 mmHg, in two experimental groups (EDA and PVA) - 36.05 ± 4.33 mmHg and 36.03 ± 4.04 mmHg, respectively. A statistically significant difference in pH (P < 0,05) was obtained - the values ranged from 7.39 in the control group to 7.43 in the PVA group, but did not exceed normal values. Thus, all the types of postoperative analgesia studied by us did not significantly affect the partial tension of oxygen and CO2 in the arterial blood of patients, as well as the pH of arterial blood, indicating the lack of negative impact of postoperative analgesia on respiratory function - did not disrupt gas diffusion. through the alveolar-capillary membrane.

During the first day after surgery, the greatest need for morphine was in the control group and was 42.83 ± 13.23 mg / day. In two experimental groups, due to the use of neuroaxial and regional analgesia, the need for morphine was significantly lower and was 15.0 ± 5.0 mg / day in the EDA group and 16.15 ± 5.38 mg / day in the PVA group (P < 0,05).

During the observation there were no significant fluctuations in the general clinical indicators of the patient's condition: mean blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate (BP), saturation (SpO2) and body temperature (t); the difference remained statistically insignificant (P > 0,05). The applied methods of anesthesia provided a protective effect in all three groups and did not cause complications. Infectious complications were not observed either from the applied methods of anesthesia or from the operation itself.

The highest number of technical failures and complications was observed in the group with epidural analgesia. No technical failures or complications were observed during puncture and catheterization of the paravertebral space. General clinical complications - urinary retention, nausea, vomiting, itchy skin were more common in the control group and EDA group. General clinical complications from prolonged paravertebral blockade were not observed at all. Complications in the form of hemodynamic disorders (hypotension, bradycardia) were absent in all three groups. Possible more serious complications in the

form of spinal cord injury, epidural hematoma or purulent-septic manifestations were also absent.

In our work to assess the preservation of adaptive-compensatory metabolic reactions of the body, we used indicators of blood glucose and insulin. The baseline glycemic level in all three groups was approximately the same and was 5.8 ± 1.2 mmol / l in the control group, 6.3 ± 1.6 mmol / l in the EDA group and 6.1 ± 1.0 mmol / l in the PVA group. Four hours after surgery, there was a slight increase in glucose levels in all three groups. The maximum in the control group is 7.6 ± 2.7 mmol / l, 6.9 ± 1.8 mmol / l in the EDA group and 7.3 ± 2.6 mmol / l in the PVA group. Over the next three days, the glycemic level stabilized and was 5.9 ± 2.1 mmol / l in the control group, 5.1 ± 2.3 mmol / l in the EDA group and 5.3 ± 1.5 mmol / l in the PVA group . The difference between the groups was not statistically significant (P > 0.05). The baseline insulin level in the blood of patients in all three groups was approximately the same and was 14.82 ± 7.83 μIU / ml in the control group, 21.02 ± 4.59 μIU / ml in the EDA group and 18.97 ± 3.80 μIU / ml in the PVA group. The maximum increase in insulin levels was observed in the control group on the third day of the postoperative period and was 62.54 ± 5.56 μIU / ml. In the experimental groups, the insulin level increased to 24.18 ± 3.80 μIU / ml in the EDA group and 25.23 ± 4.02 μIU / ml in the PVA group, but was significantly lower than the control group (P < 0,05). The results of the studies allow to recommend epidural and paravertebral anesthesia / analgesia to patients with type 1 diabetes for analgesia after thoracotomy.

Contradictory data have been obtained in the study of the pro-inflammatory mediator IL-6 and proteins of the acute phase of inflammation - C-reactive protein and fibrinogen. In the control group of the study, the level of IL-6 in blood plasma was 81.63 ± 38.40 Pg / ml; in the PVA group - 80.12 ± 25.14 Pg / ml; in the EDA group - 70.69 ± 27.29 Pg / ml (P < 0,05). After 72 hours in the control group, the level of IL-6 was 23.13 ± 9.13 Pg / ml; in the EDA group - 28.00 ± 10.54 Pg / ml; in the PVA group - 33.98 ± 12.71 Pg / ml (P < 0,05). A similar trend was observed in the study of proteins of the acute phase of inflammation - C-reactive protein and fibrinogen, but when studying the difference in growth of C-reactive protein in the control group, a maximum increase of 31.1 times was recorded; in the group of EDA and PVA the level of C-reactive protein increased only 6.1 and 6.68 times,

respectively, which indicated a pronounced anti-inflammatory effect of these methods of analgesia.

The most pronounced anti-inflammatory reaction was observed in the anesthesia / analgesia anesthesia group - PVA. Cortisol levels in this group increased more than 1.5 times (by 10.98 μg / dl) from 16.80 ± 2.33 μg / dl to 27.78 ± 7.92 μg / dl 24 hours after surgery and remained elevated after 72 hours - 25.95 ± 7.87 μg / dl. Higher levels of cortisol in the PVA group kept the body's adaptive response at a higher level and prevented the development of chronic pain.

The lowest number of patients - 6 (20.7%) who were concerned about pain in the postoperative scar 6 months after surgery was observed in the group in which regional (paravertebral) analgesia was used for analgesia. This is 7.14% less than in the group in which neuroaxial (epidural) analgesia was used for analgesia ($P < 0.05$) and 32.63% less than in the group in which intravenous infusion of morphine solution was used for analgesia ($P < 0,05$).

Quality of life was assessed by the Patient Health Questionnaire PHQ-9. On this scale, a higher level of quality of life was observed in patients who received epidural and paravertebral analgesia and did not exceed 9 points, which corresponded to a mild degree. Mild depression was observed in 5 patients (13.51%) in the EDA group and in 3 patients (9.68%) in the PVA group, which is 13.15% and 16.98% less than the control group, respectively ($P < 0,05$). In the control group, 4 patients (13.33%) were diagnosed with moderate depression. Moderate and severe depression was not observed in the EDA and PVA study groups.

The study allowed to develop a method of postoperative analgesia in patients after thoracotomy. Patent of Ukraine for a utility model was obtained. The technique was introduced into clinical practice.

Key words: thoracotomy, patient-controlled analgesia, paravertebral analgesia, epidural analgesia, insulin, cortisol, chronic pain.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1) М.М. Синицин, А.М. Строкань. «Значення пролонгованої паравертебральної анальгезії для знеболення у хворих після торакотомії». Біль, знеболення і інтенсивна терапія. 3д, 2013. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
2) А.Н. Строкань, И.М. Зазирный, М.Н. Синицын, В.Г. Евсеенко. «Значение длительной блокады бедренного нерва в ранней реабилиьтации пациентов пожилого возраста после операций эндопротезирования коленного сустава». Біль, знеболення і інтенсивна терапія. 3д, 2013. *(Здобувач приймав участь в розробці дизайну дослідження).*
3) М.М. Синицин, А.М. Строкань. «Вплив різних методів знеболення у хворих після торакотомії на функцію дихання». Острые и неотложные состояния в практике врача. 2014. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
4) Синицин М.М., Євсєєнко В.Г., Старовойт Л.А., Шарапова Ю.В. «Вплив різних методів післяопераційного знеболення на деякі показники стрес-реакції на маркери запалення у хворих після торакотомії». Актуальні проблеми сучасної медицини. Том 1, випуск 4(52), Полтава 2015. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
5) Синицын М.Н., Строкань А.Н., «Паравертебральная анальгезия». Медицина неотложных состояний. №1(64), 2015. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
6) Синицин М.М. «Пролонгована паравертебральна анальгезія для знеболення у хворих після торакотомії». Медицина неотложных состояний. №2(81), 2017. *(Здобувач особисто розробив дизайн*

дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).

7) М.М. Синицин. «Вплив різних методів післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії на адаптаційно-компенсаторні метаболічні реакції організму». Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. Том 3, №1-2, 2019. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
8) Синицин М.М. «Вплив рівня протизапального гормону кортизону в сироватці крові на частоту виникнення хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії залежно від застосованих методів післяопераційного знеболення». Медицина неотложных состояний. №7(102), 2019. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
9) Галушко А.А. Синицын М.Н. «Использование наркотических анальгетиков в комплексе обезболивания после торакотомии и анализ осложнений». Georgian medical news. №7-8 (292-293), 2019. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*
10) О.А. Лоскутов, И.М. Зазирный, М.Н. Синицын, В.Г. Евсеенко. «Влияние послеоперационного обезболивания на интенсивность хронической боли и психо-эмоциональное состояние пациентов после торакотомии». Съвременни медицински проблеми. Република България. №3, 2020. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованої методики).*

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ **17**

ВСТУП **18**

РОЗДІЛ 1 ..... **26**

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕСПЕЧЕННЯ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЕННЯ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) **26**

1.1.Коморбідна патологія хворих в торакальній хірургії як фактор підвищеного анестезіологічного ризику. 27

1.2.Особливості анестезіологічного забезпечення в торакальній хірургії. 29

1.3.Вплив різних методів знеболення па показники ФЗД та газовий склад артеріальної крові. 35

1.4.Вплив анестезіологічного забезпечення та оперативного втручання на деякі показники стрес-реакції та маркери запалення. 35

1.5.Вибір методів післяопераційного знеболення в торакальній хірургії. 37

1.6.Післяопераційна регіонарна та нейроаксіальна анальгезія. 40

РОЗДІЛ 2 ..... **46**

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ **46**

2.1.Клінічна характеристика обстежених хворих і застосованих схем знеболення. 46

2.1.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів. 46

2.1.2. Обгрунтування методик анестезії/анальгезії та розподілу на клінічні дослідні групи. 48

2.2. Обгрунтування доцільності використання методик периопераційного ведення пацієнта. 50

2.2.1. Методика передопераційного обстеження пацієнта. 50

2.2.2. Методика інтраопераційної анестезії. 52

2.2.3. Методика регіонарної післяопераційної анаьлгезії. 53

2.2.4. Методика післяопераційної анальгезії. 53

2.3. Обгрунтування доцільності використання методик дослідження хворих. 55

2.3.1. Спірометрія та дослідження газового складу артеріальної крові. 55

2.3.2. Дослідження біохімічних маркерів стресу та запалення. 55

2.3.3. Статистичні методи дослідження. 57

2.4 Пролонгована паравертебральна блокада 58

2.4.1. Клініко-анатомічні особливості виконання пролонгованої паравертебральної блокади. 58

2.4.2. Розробка критеріїв сонографічної візуалізації паравертебрального простору. 61

2.4.3. Розробка пролонгованої паравертебральної блокади. 64

2.4.4. Резюме. 69

РОЗДІЛ 3 ..... **71**

ОЦІНКА РІВНЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ **71**

3.1. Оцінка рівня післяопераційного болю в стані спокою. 71

3.2.Оцінка ефективності післяопераційного знеболення під час проведення дослідження ФЗД. 77

3.3. Оцінка показників ФЗД при використанні різних методів знеболення..... 82

3.4. Резюме..... 85

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗНЕБОЛЕННЯ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ 87

4.1.Оцінка КЛР та показників газового складу артеріальної крові..... 87

4.2.Аналіз використання наркотичних анальгетиків в комплексі знеболення після торакотомії. 92

4.3.Аналіз ускладнень знеболення та невдалого виконання блокад в різних групах дослідження. . 94

4.4.Аналіз моніторингу життєво важливих функцій під час післяопераційного знеболення. 95

4.5.Аналіз динаміки загальноклінічних лабораторних показників,які відображають локальне або системне запалення. 102

4.6. Аналіз віддалених результатів післяопераційного знеболення на формування хронічного болю і психо-емоційний стан пацієнтів..... 107

4.7. Резюме..... 111

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СТРЕС-ВІДПОВІДІ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ 113

5.1. Динаміка показників нейро-ендокринної відповіді (маркерів стресу)..... 113

5.1.1. Динаміка рівня глікемії. 113

5.1.2. Динаміка рівня інсуліну...... 114

5.2. Динаміка маркерів запалення. 118

5.2.1. Динаміка рівня IL-6...... 118

5.2.2. Динаміка рівня С-реактивного протеїну...... 120

5.2.3. Динаміка рівня фібриногену. 123

5.2.4. Динаміка рівня кортизолу. 125

5.3. Резюме..... 128

Заключення. 129

Висновки..... 138

Практичні рекомендації. 139

Додатки 170

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ЦНС – центральна нервова система

ЕКГ – електрокардіографія

Rö-ОГП – рентген органів грудної порожнини

ФЗД – функція зовнішнього дихання

УЗД – ультразвукове дослідження

МРТ – магнітно резонансна томографія

КТ – компьютерна томографія

ШКБ – шкала категорії болю

ПВА – паравертебральна анальгезія

ЕДА – епідуральна анальгезія

КПА – контрольована пацієнтом анальгезія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

МА – місцеві анестетикі (місцева анестезія)

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ІМ – інфаркт міокарду

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

PHQ-9 - Patient Health Questionnaire (шкала діагностики депресії)

ASA – American society of anesthesiologists (американське товариство анестезіологів)

ВСТУП

Актуальність теми.

Адекватне післяопераційне знеболення та рання реабілітація хворих є актуальною проблемою на сучасному етапі розвитку анестезіології та інтенсивної терапії. За даними літератури, від 30% до 80% хворих, що були прооперовані, не задоволені рівнем післяопераційного знеболення та відчувають біль різної інтенсивності від незначного до нестерпного [204, 80].

Останнім часом значну увагу приділяють проблемам вивчення гострого післяопераційного та хронічного нейропатичного болю [90, 68, 79, 114]. З появою нових даних про механізми ноцицепції змінилась уява про анестезіологічний захист пацієнтів з формуванням принципу мультимодального антиноцицептивного захисту [143]. Будь-яка загальна анестезія не забезпечує повноцінного захисту організму від операційної травми, особливо у "великій" хірургії [233, 148]. Засоби загальної анестезії, як інгаляційні так і не інгаляційні, а також опіоїди, не впливають на первинний осередок ноцицепції – розгалужену сітку нервових закінчень, а діють лише на сегментарному та надсегментарному рівнях ЦНС [91, 44]. Загальні анестетики не впливають на периферійну трансмісію больової імпульсації та на інші нейротрансмітерні процеси [46, 89]. Без достатнього антиноцицептивного захисту відбувається формування периферійної та центральної сенситізації та гіперальгезії [213].

Патогенетично обґрунтованим є оптимізація антиноцицептивного захисту в умовах загальної анестезії та системної анальгезії за рахунок обмеження ноцицептивного потоку до задніх рогів спинного мозку [148]. Не дивлячись на відсутність у пацієнта відчуття болю, з операційної рани патологічна імпульсація надходить до спинного мозку, яка підтримує стан сенситизації та гіперальгезії з подальшим формуванням післяопераційного больового синдрому (ПОБС), який важко усувається наркотичними анальгетиками. Наслідками ПОБС є патологічні

серцево – судинні реакції, порушення дихання, загострення супутніх хронічних захворювань та хронізація ПОБС [109].

Все більш актуальною стає проблема ПОБС невропатичного характеру, який обумовлений пошкодженням нервових структур, а найбільш тяжким вважається фантомний біль та больовий синдром після урогенітальних та торакальних операцій [213, 249, 164]. Особливо характерно це для онкологічних операцій в поєднанні з обширними лімфаденектоміями, резекцією прилеглих органів та тканин, пошкодженням їх іннервації [155]. Вдосконалення раціональних підходів для анестезіологічного захисту пацієнта від хірургічної травми стає все більш актуальним та потребує диференційованого підходу залежно від локалізації, характеру, об'єму та травматичності операції [101].

Принцип мультимодального антиноцицептивного захисту визнаний зараз всіма спеціалістами, які займаються проблемою знеболення [101, 143]. За даними дослідницької групи PROSPECT, для післяопераційного знеболення рекомендовано застосовувати мультимодальний підхід з використанням реґіонарних або нейроаксіальних методів знеболення – епідуральної або паравертебральної анальгезії, але особливості застосування цих методів потребують подальшого вивчення.

Пошук надійного реґіонарного аферентного захисту привів до повторного «народження» торакальної паравертебральної анестезії [45]. В дослідженні G. Davies та співавт. (2006) доведено ефективність паравертебральної анальгезії, яка не поступається епідуральній. Зокрема вона має значно меншу кількість побічних ефектів, не потребує постійного догляду медичного персоналу в умовах відділення інтенсивної терапії, дозволяє раніше переводити хворих у відділення хірургічного профілю та раніше проводити їх активізацію [85]. З технічного боку паравертебральна блокада вимагає певних навичок. «Сліпа» методика по втраті опору, яка застосовувалась до цього часу, за даними M. Малрой мала до 10% невдалих спроб [18]. Застосування ультразвуку в медичній практиці останнім часом дозволило значно покращити та вдосконалити методику одноразових блокад [74, 167, 51]. Крім того, застосування ультразвуку

в режимі доплерографії дозволяє обирати аваскуляризовані ділянки та уникнути поранення судин [142]. Але при застосуванні пролонгованої блокади виникають певні складнощі. В дослідженні C. Luyet та співавт. на 10 трупах виконано 20 катетеризацій паравертебрального простору, але лише в 11 випадках маніпуляція була вдалою [171]. Це свідчить проте, що катетеризація паравертебрального простору є маніпуляцією високого рівня складності та потребує подальшого вдосконалення.

Таким чином, проблема адекватного післяопераційного знеболення залишається актуальною. Важливим є дотримання мультимодального підходу до знеболення на всіх рівнях ноцицептивного захисту. Необхідність застосування реґіонарних методів знеболення шляхом впровадження в медичну практику більш безпечних та надійних методик з використанням ультразвукового контролю для вдосконалення техніки пролонгованої анальгезії обумовили мету та завдання нашого дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика у складі галузевої наукової програми за запланованими темами: «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», термін виконання НДР 2019 – 2023 роки, номер державної реєстрації 0119U101724, «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії», термін виконання НДР 2014 – 2018 роки, номер державної реєстрації 0114U002223. Здобувач є співвиконавцем досліджень.

Мета дослідження.

Підвищити ефективність та безпеку післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії шляхом застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії із використанням УЗ-контролю.

Завдання дослідження.

1) Встановити та порівняти вплив різних методів знеболення після торакотомії на вираженість больового синдрому в стані спокою.
2) Визначити вплив різних методів знеболення після торакотомії на вираженість больового синдрому під час фізичного навантаження дихальної мускулатури.
3) Встановити та порівняти вплив різних методів знеболення після торакотомії на функцію зовнішнього дихання.
4) Встановити вплив різних методів знеболення після торакотомії на рівень глікемії і інсуліну плазми крові та визначити оптимальний метод знеболення для хворих на цукровий діабет I типу.
5) Встановити та порівняти вплив різних методів знеболення після торакотомії на запальну та протизапальну реакцію організму та на частоту виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді.
6) Визначити та порівняти кількість застосованого наркотичного анальгетика (морфіну) в різних групах знеболення і пов'язаних з цим ускладнень.
7) Встановити причини клінічних та технічних невдач при застосуванні регіонарних та нейроаксіальних методів в порівнянні з традиційним знеболенням.

Об'єкт дослідження.

Якість знеболення в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді у хворих після торакотомії після торакотомії в умовах різних методів знеболення.

Предмет дослідження.

Оптимізація виконання пролонгованої ПВА у хворих після торакотомії; динаміка інтенсивності післяопераційного болю в стані спокою та під час виконання дослідження ФЗД; характеристика стрес-реакції та динаміка маркерів системної прозапальної відповіді; побічні ефекти та ускладнення, які виникли в умовах різних методів післяопераційного знеболення; частота виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді.

Методи дослідження.

Клінічні, функціональні, інструментальні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

- Обгрунтовано удосконалену модель пролонгованого післяопераційного знебоення у хворих після торакотомії, в основу якої покладено принцип мультимодальної аналгезії з катетеризацією паравертебрального простору під ультразвуковим контролем;
- виявлено взаємозв′язок між коливанням рівню кортизолу в ранньому післяопераційному періоді в залежності від застосованої методики післяопераційного знеболення, частотою та інтенсивністю розвитку хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії і як наслідок, станом психо-емоційної сфери пацієнта і якістю життя у віддаленому періоді;
- обгрунтовано доцільність використання більш безпечної методики регіонарної (паравертебральної) анальгезії у хворих після торакотомії, на відміну від системного застосовання розчину морфіну або нейроаксіальної (епідуральної) анальгезії;
- виявлено та доведено позитивний вплив методів післяопераційного знеболення з використанням регіонарної та нейроаксіальної анальгезії на функцію зовнішнього дихання в ранньому післяопераційному періоді;
- виявлено та доведено ефективність методів знеболення з використанням регіонарної та нейроаксіальгої аналгезії не лише в стані спокою, а і під час фізичного навантаженя дихальної мускулатури в ранньому післяопераційному періоді;

- вперше застосовано об′єктивні критерії виміру інтенсивності фізичного навантаження під час оцінки знеболення (ефективність знеболення оцінювалась під час виконання спірометрії, а не при кашлі);
- вперше виявлено позитивний вплив регіонарної та нейроаксіальної анальгезії на стабілізацію рівню інсуліну сироватки крові, як одного з маркерів відповіді організму на стрес. Методики із застосуванням паравертебральної та епідуральної аналгезії можуть бути рекомендовані для післяопераційного знеболення хворим на цукровий діабет I типу після торакотомії.

Практичне значення отриманих результатів.

Згідно з концепцією мультимодального підходу, доведено ефективність та безпеку використання реґіонарного знеболення (ПВА) в поєднанні з НППЗ та наркотичними анальгетиками у хворих після торакотомії.

Запропоновані для клінічної практики обґрунтовані методики післяопераційного знеболення дозволили покращити результати лікування.

Основні положення, що виносяться на захист.

1) Найбільш виражена протизапальна реакція спостерігалась у пацієнтів в групі ПВА. Більш високій рівень кортизолу зберігав адаптивну реакцію організму на більш високому рівні (без запалення немає одужання). Це призводило до зменшення частоти та інтенсивності хронічного болю і, як наслідок, покращувало психо-емоційний стан пацієнтів та якість життя.
2) ЕДК та ПВА забезпечували однаково ефективний рівень післяопераційного знеболення в порівнянні з ПКА морфіном, але методика з використянням ПВА виявилась більш безпечною, супроводжувалась меншою кількістю ускладнень та достовірно поліпшувала функцію зовнішнього дихання.
3) В усіх трьох групах післяопераційного знеболення зберігався нормальний рівень глікемії, але в групі ПКА морфіном це досягалось за рахунок підвищення секреції інсуліну. Знеболеня з використанням ЕДА та ПВА, в порівнянні з групою ПКА морфіном, не призводило

до підвищеня рівню інсуліну в сироватці крові. (Рекомендаціїї: методики післяопераційного знеболення із застосуванням ЕДА та ПВА можуть бути рекомендовані для знеболеня у хворих на цукровий діабет).

Структура й обсяг роботи.

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи”, 3 – х розділів, в яких представлені власні дослідження, заключення, висновків, переліку літератури та додатків. Обсяг дисертації складає 142 сторінки машинописного тексту, включаючи 23 таблиці та 32 малюнка. Список літератури складається з 263 джерел, в тому числі 34 кирилицею та 229 латиницею.

Робота базується на результатах дослідження 98-и хворих після торакотомії, які знаходились на лікуванні у центрі торакальної та серцево-судинної хірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами.

Впровадження результатів роботи.

Результати наукової роботи впроваджені в роботу Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л.Шупика.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Особистий внесок здобувача полягає у виборі напрямку, об’єму і методів дослідження, у формулюванні мети і задач, у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, статистичній обробці результатів, аналізі і узагальненні отриманих даних, у підготовці матеріалів до друку, у формулюванні основних положень дисертації, які виносяться на захист. Здобувачем особисто проведено анестезіологічні забезпечення оперативних втручань в дослідних групах, виконано регіонарні і нейроаксіальні блокади хворим, яким було проведено оперативні втручання на органах грудної порожнини з торакотомним доступом.

Апробація результатів роботи.

Основні положення роботи викладені в доповідях на 7 наукових форумах:

1) Четвертому Британсько-Українському симпозіумі з міжнародною участю «Анестезіологія та інтенсивна терапія: уроки минулого та погляд у майбутнє». – Київ. – жовтень 2012р.;
2) VI Національному конгресі анестезіологів України. – Львів. – 2013 р.;
3) Симпозіумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю». – Дніпропетровськ. – 2013р.;
4) Шостому Британсько-Українському симпозіумі з міжнародною участю «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу». – Київ. – квітень 2014р.;
5) 12 конгресі міжнародної спільноти м'язево – скелетного ультразвуку (12th ISMUS-Congress). – Шегед (Угорщина). – жовтень 2014р.;
6) Всеукраїнській науково – практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Полтава. – листопад 2015р.;
7) Восьмому Британсько-Українському симпозіумі з міжнародною участю «Акцент на проблемах стандартизації в анестезіології, інтенсивній терапії та невідкладній допомозі при травмі та пораненнях». – Київ. – квітень 2016р.;
8) Науково – практичній конференції з міжнародною участю «Тріщинські читання». (Молодіжна анестезіологічна конференція) – Київ. – 24-25 травня 2018р.

Публікації результатів дослідження.

За темою дисертації опубліковано – 10 статей (3 – одноосібно), з них: 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданнях, цитованих у науково метричній базі Scopus, 1 – в іноземному виданні країни Європейського союзу (Болгарія), одержано патент України на корисну модель (Пат. № 128996 (U) від 10.10.2018р.).

РОЗДІЛ 1

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕСПЕЧЕННЯ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЕННЯ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хвороби органів дихання є однією з головних причин периопераційної захворюваності та смертності. Післяопераційна летальність серед хворих, які перенесли пневмонектомію та лобектомію, залишається достатньо високою – 5 і 2,9 % відповідно. Це наслідок і обширних операцій, і інтеркурентних захворювань, на які страждають ці хворі [5]. Незважаючи на те, що лише 20% хворих, що страждають на рак легені підлягають оперативному лікуванню, показом для проведення більшості операцій на легенях є онкологічний процес. В Україні кількість захворілих за рік перевищує 16 тисяч [12]. Крім того, виконують операції з приводу гіпоплазії легень, бронхоектатичної та бульозної хвороб, хронічної емпієми плеври, туберкульозних уражень. Останнім часом значну частку операцій на грудні клітці та легенях займають операції за ургентними показами, що спричинені травмою або кровотечою. В порівнянні з іншими галузями хірургії, торакальна хірургія є однією з найбільш травматичних, що пов'язано з особливостями доступу (боковий, задньобоковий та передньобоковий) та пошкодженням ребер, плеври та міжреберних нервів. Видалення пухлини супроводжується тракцією та компресією життєво важливих органів, пошкодженням та подразненням значних рефлексогенних зон. Надмірна больова імпульсація обмежує екскурсію грудної клітки, не дає можливості зробити глибокий вдох, відкашлювати мокроту та призводить до зменшення вентиляції з подальшим формуванням ателектазів та запалення в легенях [8]. Середній вік пацієнтів в торакальній хірургії вищій серед всіх хірургічних хворих через значну частку онкологічних хворих. Пацієнти, яким заплановані торакальні операції, зазвичай старше та менш «збережені», ніж інші (30 %

старше 70 років, 50 % мають ризик анестезії за ASA 3 або вище) [24]. Ці хворі потребують більш ретельного ставлення на всіх етапах хірургічного лікування.

1.1.Коморбідна патологія хворих в торакальній хірургії як фактор підвищеного анестезіологічного ризику.

Пацієнти похилого віку, як правило, мають одне або декілька супутніх захворювань, що підвищує ризик захворюваності та смертності [152]. Частіше за все це хвороби органів серцево-судинної системи, ХОЗЛ, цукровий діабет, патологія сечовидільної системи, артрити, деменція. Через наявність супутньої патології змінюються функціональні резерви організму, а тривалий прийом медикаментів з приводу хронічної патології призводить до змін фізіологічного стану та впливає на дію засобів для наркозу та післяопераційного знеболення [9]. Суттєвим ризиком супроводжуються операції на серці та судинах, інші операції на органах грудної клітки, верхній частині черевної порожнини, великі ортопедичні втручання [246].

Однією з головних причин периопераційної захворюваності та смертності є ускладнення з боку органів дихання. Провідна роль у виникненні післяопераційних легеневих ускладнень належить ХОЗЛ (бронхіальна астма, емфізема, пневмосклероз, бронхіт, гіпоплазія легень та ін.), яке супроводжується загостренням основних симптомів в післяопераційному періоді (задишка, кашель, виділення харкотиння [113, 116]. ХОЗЛ займає третє місце в світі з провідних причин смертності [76] і друге – з провідних причин інвалідності [117]. В систеиатичному огляді McCarthy B. та співавт. [180], який був проведений в 2015р. і включав 65 досліджень за участю 3822 пацієнтів, було доведено ефективний вплив реабілітації у хворих з ХОЗЛ на якість лікування та життя. Проте вказано на перспективність подальшого дослідження окремих видів реабілітації. На думку Henzler D. та співавт. при належній передопераційній підготовці, регіонарна анестезія є методом вибору для інтра- та післяопераційного знеболення у хворих з ХОЗЛ [130].

Однією з вагомих патологій, з якою доводиться мати справу лікарю-анестезіологу в операційній є цукровий діабет. Розповсюдженість цієї хвороби продовжує зростати, особливо в промислово розвинених країнах. В Україні захворюваність на цукровий діабет в 2007 році становила 2354,7 осіб на 100 тис. населення [32]. Чисельність хворих на цукровий діабет збільшується та подвоюється кожні 10-15 років [4]. Мікроангіопатія судин легень, яка супроводжує хворих на цукровий діабет, призводить до дисфункції системи дихання, порушення функції альвеолоцитів та вироблення сурфактанту. Цьому також сприяють зниження імунологічної реактивності, активація катаболічних процесів та дегідратація. Зміни з боку органів дихання характеризуються схильність цих хворих до розвитку бронхітів, пневмоній та абсцедування. Тривала ШВЛ сприяє цьому та збільшує ризик розвитку нозокоміальної пневмонії та вентилятор-асоційованої пневмонії [33]. Ось чому ця категорія хворих потребує якомога ранішнього переводу на спонтанне дихання, активізації та проведення дихальної гімнастики. Регіонарні методи знеболення сприяють цьому, суттєво не змінюючи ФЗД та КОС, тому регіональна анестезія оптимальна для пацієнтів на цукровий діабет та з порушеною функцією легень [34].

Частота захворювань серцево-судинної системи у пацієнтів похилого віку складає 60-65 %. В поєднанні з гіпертонічною хворобою це значно підвищує анестезіологічний ризик [190]. За даними Wallace A.W. та співавт., від 50 % до 70 % хворих зі стенозом коронарних артерій не мають клінічних проявів ішемії міокарда, але інтраопераційно ішемія міокарда виникає у 20-40 % пацієнтів, а ризик розвитку ускладнень з боку серця збільшується в 9 разів [224]. Тому категорія цих пацієнтів потребує особливої уваги.

Ще одним вагомим фактором, який підвищує ризик хірургічного втручання та анестезіологічного забезпечення є ожиріння [54, 52]. Хворі з ожирінням часто мають синдром обструктивного сонного апное в поєднанні з підвищеною чутливістю до седативних препаратів, опіоїдів та інших компонентів загальної анестезії з виникненням респіраторної депресії [54].

Особливо це стосується пацієнтів старших вікових груп, у яких в періопераційному періоді часто виникають респіраторні порушення зі зменшенням дихального комплайнсу та показників ФЗД [152]. Це значно обмежує можливості повноцінного знеболення в післяопераційному періоді.

Пацієнти похилого віку часто схильні до розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції. Після великих оперативних втручань когнітивний дефіцит виникає в 25 % випадків на першому тижні після операції та в 10 % - на другому тижні [152]. Частіше за все цей стан розвивається після використання загальної анестезії і неадекватного знеболення в післяопераційному періоді та супроводжується ознаками делірію [86].

Застосування НПЗЗ супроводжується підвищеним ризиком виникнення гострих шлунково-кишкових кровотеч та гострого пошкодження нирок. Навіть короткострокове застосування НПЗЗ в невеликих дозах в 25 % призводить до розвитку побічних ефектів, а в 5 % - небезпечних для життя ускладнень [230]. В світі летальність від НПЗЗ-індукованих уражень ШКТ залишається високою [225]. Поганий нутрітивний статус пацієнтів призводить до зниженням толерантності до глюкози [190]. Висока частка розвитку тромбозу глибоких вен та тромб-емболічних ускладнень на фоні гіперкоагуляції. За даними літератури, частота розвитку ТЕЛА складає 3 %, а при аутопсії госпіталізованих хворих ознаки ТЕЛА зустрічаються в 25 – 50 % випадків [214]. Зниження ефективності імунної системи супроводжується зростанням кількості інфекційних ускладнень в післяопераційному періоді [190].

Перераховані факти вимагають більш ретельного ставлення до пацієнтів, яких оперують з приводу хвороб органів дихання на всіх етапах хірургічного лікування і особливо в післяопераційному періоді.

1.2.Особливості анестезіологічного забезпечення в торакальній хірургії.

Торакальна хірургія є однією зі складних галузей медицини. При проведенні анестезіологічного забезпечення під час оперативного втручання на

легенях та грудній клітці необхідно приймати до уваги різні аспекти: початковий стан пацієнта, його адаптивні можливості, вид та об'єм оперативного втручання, специфічний вплив різних анестетиків, а також вплив ШВЛ на кардіопульмональну функцію, вимоги до легеневого газообміну в цих умовах та особливо під час проведення однолегеневої вентиляції [5, 8].

При виборі медикаментів для загальної анестезії обов'язково слід враховувати наступні вимоги: мінімальний рефлексогенний вплив на трахеобронхіальне дерево, швидкий початок дії та швидке пробудження. Подразнення дихальних шляхів двопросвітною інтубаційною трубкою або бронхообтуратором в області біфуркації трахеї і головних бронхів під час інтубації та в продовж оперативного втручання може призвести до бронхоспазму. Тому, щоб запобігти цьому ускладненню, невід'ємною умовою проведення анестезіологічного забезпечення є достатній рівень глибини анестезії [234].

Аналіз літератури дозволив встановити, що серед методів анестезіологічного забезпечення в торакальній хірургії найбільш часто використовують наступне:

- Загальна анестезія із застосуванням інгаляційних анестетиків, препаратів для нейролептаналгезії та ШВЛ [7, 3, 8, 234];
- Тотальна інтравенозна анестезія з ШВЛ через інтубаційну трубку [7, 3, 8, 234];
- Як компонент інтра- та післяопераційної анальгезії використовують внутрішньвенну анальгезію опіатами, епідуральну або регіонарну анальгезію [7, 3, 8, 186, 234].

Серед препаратів для вводної анестезії частіше використовують тіопентал або пропофол. Стосовно швидкості розвитку анестезії та впливу на гемодинаміку дані носять суперечливий характер. Так, в дослідженні Sorensen M.K. та співавт. [227] було доведено, що при застосуванні тіопенталу розвиток анестезії наступав швидше (через 52 сек. проти 65 сек. при використанні пропофолу). Вплив на гемодинаміку також був менш вираженим при застосуванні тіопенталу (АТ

знижувався на 15,6 mm Hg, ЧСС – на 5,1 $^{хв-1}$ проти 25,6 mm Hg та 9,1 $^{хв-1}$ при застосуванні пропофолу відповідно). Проте в інших дослідженнях показано інші результати [131, 256].

Тіопентал натрію (3-5 мг/кг) підходить в якості гіпнотика для вступної анестезії, якщо він комбінується з опіатами та міорелаксантами. Виникнення бронхоспазму під час анестезії з тіопенталом більш вірогідно при недостатній глибині наркозу і в незначній мірі пов'язано з вивільненням гістаміну [64, 65].

Пропофол (2 мг/кг) є більш переважним, якщо існує підвищена чутливість трахеї та бронхів. Пропофол, в порівнянні з тіопенталом, зменшує підвищену рефлекторну активність під час інтубації або ендоскопічного дослідження в дихальних шляхах [65]. Для запобігання очікуваного збільшення бронхосекреції холінолітики (атропін) визнані не ефективними. В рандомізованому, подвійному сліпому , плацебо-контрольованому дослідженні, яке було проведено Malik J.A. та співавт. в 2009р. [174] на 1000 пацієнтах не було доведено користі рутинного застосування антихолінергічних препаратів (атропін, глікопірролат) в премедикацію під час фібробронхоскопії, а за негативним впливом на гемодинаміку вони визнані навіть шкідливими. Крім того, недоцільним є ендотрахеальне введення лідокаїну з метою запобігання підвищеної секреції, оскільки він сам по собі може подразнювати дихальні шляхи і відповідно слід уникати його призначення [234].

Особливу увагу слід приділяти оксигенації та ефекту гіпоксичної пульмональної вазоконстрикції в умовах однолегеневої вентиляції. В анестезіологічному забезпеченні торакальних операцій TIBA протиставлена інгаляційній анестезії. Згідно літературних джерел, TIBA та опіати в цьому відношенні є інтактними, оскільки не мають впливу на гіпоксично-пульмональну вазоконстрикцію і не збільшують легеневий шунт [64, 228]. Інгаляційні анестетики, в тому числі і диазоту оксид, навпаки, показують в експериментальних дослідженнях на тваринах при однолегеневій вентиляції дозозалежний інгібіруючий ефект на гіпоксично-пульмональну вазоконстрикцію

[120, 149, 170]. Вплив на рівень PaO_2 різних анестетиків - ізофлурана, севофлурана, десфлурана, галотана і енфлурана приблизно однаковий і не має суттєвої різниці [221]. Результати клінічних досліджень порівняння TIBA та інгаляційної анестезії вказують на кращу оксигенацію під час проведення анестезії пропофолом в порівнянні з ізофлураном, відносно впливу на шунт та PaO_2 [36]. Подібні дослідження стосуються і десфлюрана. В проспективному рандомізованому дослідженні, яке було проведене Y.J. Cho та співавт. в 2014р. у 103 пацієнтів [261] було доведено негативний вплив інгаляційної анестезії десфлюраном на оксигенацію артеріальної крові в порівнянні з анестезією пропофолом. PaO_2 через 30 хвилин однолегеневої вентиляції в групі десфлюрана становив 170 ± 72 mm Hg проти 202 ± 82 mm Hg в групі пропофола.

Інгаляційні анестетики можуть безпосередньо блокувати гладку мускулатуру і бронхоконстрикцію та опосередковано через нервову систему, пригнічуючи рефлекторну активність і приводячи до бронходилятації. Даний вид анестезії вигідний при наявності різноманітних факторів, що подразнюють трахеобронхіальне дерево та можуть спричинити бронхоконстрикцію – інтубація, бронхоскопія, аспірація та хірургічні маніпуляції, особливо у курців та пацієнтів з ХОЗЛ, де має місце підвищена бронхіальна секреція. Крім того, сучасні анестетики, такі як десфлуран або севофлуран, мають низький коефіцієнт розподілу кров-газ та жирова тканина-кров, і відповідно володіють більшою керованістю [252].

Опіати використовуються як компонент збалансованої анестезії або як компонент тотальної інтравенозної анестезії. Але фентаніл, суфентаніл, альфентаніл або реміфентаніл - всі без виключення викликають бронхообструкцію та розлад функції легеневої паренхіми, особливо слід уникати використання високих болюсних доз, коли спостерігається вивільнення гістаміну, вагусна бронхоконстрикція або регідність грудної клітки. Реміфентаніл має переваги на підставі короткої тривалості дії, особливо в комбінації з торакальною епідуральною анестезією [253].

Міорелаксантами з клінічно значимим ризиком вивільнення гістаміну і бронхоконстрикції є атракуріум, мівакуріум, рокуроніум та сукцинілхолін. Посилення вагально-опосередкованої констрикції (т.з. подразнення дихальних шляхів) відбувається за рахунок блокади бронхіальних М2-рецепторів та однаково як для атракуріума так і для цис-атракуріума. При забеспеченні операцій в торакальній хірургії перевагу надають рокуроніуму, оскількі він в меншому ступені є гістамінолібератором та має коротку тривалість дії [253].

Невід'ємним компонентом адекватного анестезіологічного забезпечення у "великій хірургії" є використання епідуральної або паравертебральної анестезії з катетером, яку розпочинають до операції та продовжують в післяопераційному періоді [186]. З анестетиків частіше використовують бупівакаїн або ропівакаїн. В дослідженні Bindra T.K. та співавт. [57] (2017р.) для пролонгованого знеболення після операцій на нижніх кінцівках кращий ефект було отримано при використанні 0,5 % розчину бупівакаїну в порівнянні з ропівакаїном. В тому ж дослідженні, при застосуванні ропівакаїну з різною концентрацією кращій знеболюючий ефект було отримано при використанні 0,75 % розчину, ніж 0,5 %. Але за токсичним впливом місцевих анестетиків на апоптозіндукуючу здатність та некроз фібробластів більш безпечним є використання ропівакаїну (в порівнянні з бупівакаїном) [262]. В рандомізованому дослідженні Tamura T. та співавт. [232] у хворих після торакотомії застосування 0,2 % розчину ропівакаїну в паравертебральний простір було менш ефективним для знеболення в порівнянні з епідуральною блокадою, але однаково безпечним в обох групах.

Таким чином, анестезіологічне забезпечення в торакальній анестезіології має бути багатокомпонентним та збалансованим. Не має суттєвого значення, якому з загальних видів анестезії надати перевагу – ТІВА чи інгаляційній анестезії. На осигенацію при проведенні однолегеневої вентиляції схильні впливати будь які анестетикі. Переважним є використання епідуральної або паравертебральної аналгезії в комплексі загальної анестезії.

В мета-аналізі, який був проведений G. Davies та співавт. в 2006 році [87], продемонстровано співставимий ефект за анальгетичною активністю пролонгованої епідуральної і паравертебральної аналгезії у хворих після торакотомії. Такі самі результати було продемонстровано і в одному з останніх мета-аналізів, який був проведений в 2014 році і включав 18 досліджень за участю 777 пацієнтів [95]. Але і в першому, і в другому мета-аналізах спостереження проводилися лише протягом перших двох діб післяопераційного періоду. В той же час немає даних стосовно рівня знеболення за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) протягом третьої доби післяопераційного періоду, адже саме в цей час відбувається найбільш інтенсивна активізація пацієнтів.

В роботі M. Scarci та співавт. [219] дана оцінка рівня знеболення за ВАШ у хворих після торакотомії в стані спокою та при кашлі. Але як у зарубіжній, так і у вітчизняній літературі немає даних стосовно рівня болю під час дозованого напруження дихальної мускулатури (виконання спірометрії). У великому мета-аналізі, який був опублікований в 2016 році [259] і включав 14 досліджень (в цілому 698 хворих після торакотомії), пролонгована паравертебральна блокада за аналгетичною активністю була співставна з епідуральною, але в жодному з 14 досліджень не оцінювали рівень болю під час виконання спірометрії.

У дослідженні, проведеному в 2016 році в провідних клініках Німеччини (м. Ессен, м. Макдебург), вивчалася проблема хронічного болю у хворих після торакотомії. Із 131 пацієнта через 6 місяців після операції хронічний больовий синдром розвинувся у 51 (39 %) [147]. Для знеболення застосовували як наркотичні анальгетики, так і епідуральну анальгезію, але паравертебральна блокада не вивчалася. В огляді Humbell S.R. та співавт. [141] призначення габопептиноїдів запобігало розвитку хронічного болю, але у хворих після торакотомії було малоефективним.

1.3.Вплив різних методів знеболення па показники ФЗД та газовий склад артеріальної крові.

Одним з основних об'єктивних критеріїв оцінки функції дихання є спірометрія [63, 210, 127]. Вона дозволяє оцінювати рестриктивні та обструктивні показники легеневої вентиляції. Для вивчення застосовують статичні та динамічні показники. Найчастіше, за даними літератури, вивчають статичний показник – життєву ємність легень (ЖЄЛ), який відображає рестриктивні зміни та динамічний показник – об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ$_1$), який відображає обструктивні зміни в легенях[153, 99]. Більш того, ОФВ$_1$ є інформативним показником не лише для «великої» торакальної хірургії, а й для малоінвазивних маніпуляцій [263].

В дослідженні Chalam K.S. та співавт. було показано, що застосування регіонарних методів знеболення в післяопераційному періоді покращувало показники ФЗД [72]. В порівнянні регіонарної анальгезії з традиційним внутрішньовенним знеболенням на вплив показників ФЗД також було доведено перевагу першої [199]. При порівнянні епідуральної та паравертебральної анальгезії більш позитивний вплив виявлено в групі паравертебральної анальгезії [260]. Проте в іншому дослідженні при порівнянні тих самих методів знеболення не було виявлено суттєвої відмінності [124]. При порівнянні епідуральної та паравертебральної анальгезії що до впливу на показники ФЗД данні носять суперечливий характер та потребують подальшого вивчення. Проте спірометрія показує виключно розлади вентиляції, але не порушення диффузії або перфузії. Для повноцінного вивчення вливу різних методів знеболення на дихальну функцію слід застосовувати показники газового складу артеріальної крові.

1.4.Вплив анестезіологічного забезпечення та оперативного втручання на деякі показники стрес-реакції та маркери запалення.

Операційна травма є причиною розвитку запалення, гіперкоагуляції та нейроендокринної реакції [175]. Післяопераційний біль обумовлений запаленням тканин. До медіаторів запалення відносять брадикінін, серотонін, гістамін, лейкотрієни та цитокіни [215]. Цитокіни безпосередньо зв'язані з ноцицептивною реакцією і є невід'ємною частиною розвитку феномену гіперальгезії [178]. Згідно останніх досліджень, концентрація як прозапальних (фактор некрозу пухлини [TNF], інтерлейкін IL-6, IL-1β, IL-2) так і протизапальних (IL-10, розчинний рецептор 1 до TNF [s-TNF-R1]) цитокінів в плазмі крові є критерієм оцінки системної запальної відповіді та відновлення [215, 178].

Регіонарні техніки мають певний вплив на показники стрес-реакції організму на операційну травму. Пошкодження нервових стовбурів або застосування нервових блокад послаблюють нейрогенну запальну відповідь. В експерименті на тваринах було доведено, що використання нервової блокади попереджує розвиток пізньої гіперальгезії [202]. Але експериментальні роботи у людей не показали таких обнадійливих результатів [185]. Подальші дослідження довели гальмівний вплив лідокаїну на запалення [200]. Було з'ясовано, що лідокаїн і бупівакаїн володіють системною протизапальною відповіддю, зменшуючи виробітку цитокінів [55]. Схожа протизапальна дія лідокаїну була доведена в інших дослідженнях опік-індукованого запалення у людей [132, 69]. Більш того, встановлено, що пригнічення метаболічної активності та секреторної функції лейкоцитів місцевими анестетиками має дозозалежний характер [226].

Вплив окремих видів регіонарного знеболення на певні маркери запалення відрізняється один від одного. Так, в дослідженні Moor C.M. та співавт. показано, що епідуральна блокада є недостатньою для запобігання розвитку системної запальної відповіді [185]. В інших роботах, які стосуються пролонгованого епідурального знеболення у вісцеральній та торакальній хірургії, відмічене зменшення рівня маркерів запалення і відповідно прозапальної системної реакції [134, 245, 165]. Паравертебральна блокада при торакотомії також зменшувала метаболізм та ендокринну відповідь [49]. При операціях ендопротезування в

ортопедії пролонгована епідуральна аналгезія обмежувала зростання рівня С-реактивного протеїну і зменшувала стрес-реакцію організму [37, 129, 14]. В офтальмологічній практиці, при операціях з приводу катаракти, ретробульбарна блокада знижувала ріст катехоламінів, глюкози і кортизолу в плазмі крові і зменшувала серцево-судинні ускладнення [115].

На прикладі операцій тотального ендопротезування суглобів можна простежити коливання рівня прозапальних цитокінів і гормонів в певні проміжки часу. IL-6 починає зростати через 6 годин після оперативного втручання і досягає максимального значення через 24 години. С-реактивний протеїн починає зростати через 24 години після операції з максимальним значенням між 48 і 72 годинами [126, 129]. Підвищення концентрації IL-6 і С-реактивного протеїну асоціюється з поганою мобілізацією і реабілітацією [125].

Встановлено зв'язок між маркерами запалення і метаболічного стресу, які в свою чергу призводять до інсулін-резистентності та гіперкоагуляції [129]. Показники рівня IL-6 і рівня інсуліну корелюють між собою. Таким чином, збільшення рівню інсуліну можна вважати визначаючим маркером запального і метаболічного стресу організму [243].

В дослідженні Greisen J. та співавт., яке стосується відкритої кардіохірургії, на прикладі зменшення рівня інсуліну доведено стрес-протективний вплив епідуральної анальгезії [119]. Але в іншому дослідженні було показано, що епідуральна анальгезія забезпечує стрес-протективну дію лише перші 24 години після операції і суттєво не впливає на рівень інсуліну та глюкози наступні три доби [40].

Адже, не дивлячись на значну кількість досліджень, згідно літературних джерел їх значення мають суперечливий характер та потребують подальшого вивчення.

1.5.Вибір методів післяопераційного знеболення в торакальній хірургії.

З 1998р. по 2006р. у Великобританії було проведено масштабне мультицентрове дослідження, за результатами якого встановлено, що близько 50% пацієнтів незадоволені ефективністю післяопераційного знеболення [204]. Це надало поштовх для вирішення цієї проблеми, подальшого вивчення механізмів болю, пошуку нових методів знеболення, розробки організаційних алгоритмів ведення пацієнтів в післяопераційному періоді, відкриття нових, більш ефективних анальгетиків і вивчення впливу анальгезії на результати операції та відновлення [204, 133, 61]. Але, не дивлячись на значну проведену роботу, стан проблеми залишається невтішним. Більшість пацієнтів, у яких рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) перевищував 40 балів, були не задоволені якістю післяопераційного знеболення, а в подальшому біль переходив в хронічний. [60]. (Для оцінки болю використовують 100-бальну візуальну аналогову шкалу, де максимальний рівень болю дорівнює 100 балам, 0 – повна відсутність болю. Інтенсивність болю вище 50 балів розцінюється як сильна, від 30 до 50 балів – середньої інтенсивності, менше 30 балів – як слабка).

Для купування болю легкої і середньої інтенсивності рекомендовано застосовувати НПЗЗ. Вони ефективно знижують гострий післяопераційний біль [181, 112]. Ця група препаратів мінімально впливає на систему кровообігу, не пригнічує дихання, моторику шлунково-кишкового тракту, тонус сфінктерів та безпосередньо діє в місці виникнення болю [133, 61]. В дослідженні Etches та співавт. продемонстровано, що кеторолак знижує оцінку за ВАШ в перші 6 годин після оперативного втручання [102]. Хворі після торакотомії, які в комплексному знеболенні із застосуванням регіонарних технік (міжреберна анальгезія) і наркотичних анальгетиків додатково отримували НПЗЗ (кеторолак), мали кращі результати післяопераційного знеболення [205].

При одночасному застосуванні НПЗЗ з розчином морфіну знижується потреба в наркотичних анальгетиках, що призводить до зменшення побічних ефектів – нудоти, блювання, седації, але зберігається шкірний зуд, затримка сечі і респіраторна депресія. Це продемонстровано в огляді Doleman B. та співавт. [97].

Але НПЗЗ самі по собі мають цілу низку побічних ефектів. Особливо це актуально у вікових пацієнтів з наявною супутньою патологією. В порівнянні з інгібіторами ЦОГ-2 виявлено, що застосування НПЗЗ призводить до частішого утворення виразок слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [183, 58].

В іншому дослідженні було встановлено, що застосування НПЗЗ (кеторолак, напроксен або діклофенак) призводить до зменшення агрегації тромбоцитів та до збільшення часу кровотечі [73]. НПЗЗ викликають зворотну дисфункцію тромбоцитів із розвитком кровотечі після хірургічних втручань [108]. У хворих, які перенесли тонзілектомію та з метою знеболення отримували НППЗ, зростав ризик виникнення кровотечі і необхідність в повторному оперативному втручанні [84].

Коморбідний фон суттєво обмежує застосування НПЗЗ, при цьому робіт, присвячених вивченню одночасного застосування НПЗЗ і регіонарної анестезії надзвичайно мало [78].

Альтернативою традиційних НПЗЗ можуть бути відносно нові селективні інгібітори ЦОГ-2. За аналгетичною активністю селективні інгібітори ЦОГ-2 не поступаються НПЗЗ, але мають менше побічних ефектів. Для хворих в торакальній хірургії велике значення має той факт, що селективні блокатори ЦОГ-2 не впливають на легеневу функцію у хворих з ХОЗЛ [217]. Не погіршують агрегацію тромбоцитів і не подовжують час згортання крові [188]. В порівнянні з НПЗЗ рідко викликають утворення виразок шлунково-кишкового тракту [183, 58]. Але, так само як і НПЗЗ, негативно впливають на функцію нирок і печінки, особливо у хворих похилого віку та можуть призводити до підвищення АТ [231, 121].

Хворим, які перенесли операцію аорто-коронарного шунтування, призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 призводило до важких кардіосудинних ускладнень. В той самий час, застосування цих препаратів в інших відділеннях хірургічного профілю було безпечним [255].

Існують данні, згідно яких селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть бути причиною виникнення серйозних, небезпечних для життя ускладнень, а саме –

синдром Стівенса-Джонсона та Лайєла [157]. 25 % випадків розвитку синдрома Стівенса-Джонсона виникає після застосування НПЗЗ [138]. Тим не менш селективні інгібітори ЦОГ-2 є рекомендованими для післяопераційного знеболення в поєднанні із слабкими опіоїдами або парацетамолом при больовому синдромі слабкої (ВАШ < 30 балів) або середньої (ВАШ < 50 балів) інтенсивності та в поєднанні із сильними опіоїдами (ВАШ > 50 балів) [136].

За даними рекомендацій групи PROSPECT (Bonnet F., Joch G., Shah R., 2005.), для післяопераційного знеболення після торакотомії рекомендовані НПЗЗ, селективні інгібітори ЦОГ-2, ПКА наркотичними анальгетиками і парацетамол, але у випадку, коли протипоказані регіонарні методи знеболення або вони є неефективними [136].

За рекомендаціями цієї ж групи, для системного застосування не рекомендовані α-2-антагоністи адренергічних рецепторів (дексметомідін), кетамін, габапентин/прегабалін та парацетамол (як компонент моноаналгезії при ВАШ > 50 балів) [136].

Альтернативні методи знеболення, такі як акупунктура та черезшкірна електрична нейростимуляція, не знайшли свого застосування в торакальній анестезіології та не рекомендовані для післяопераційного знеболення у хворих з торакотомією [136].

Слід ще раз підкреслити, що для знеболення хворих в післяопераційному періоді необхідно дотримуватись мультимодального підходу, застосовувати комбіновану анальгезію та впливати на всі ланки формування та передачі болю, а саме – регіонарну чи нейроаксіальну анальгезію, ненаркотичні анальгетики та опіати. Але це ствердження не є остаточним і безперечним і згідно огляду, проведеному Maxwell C, Nicoara A. в 2014 р. у хворих після торакотомії потребує подальшого вивчення [179].

1.6.Післяопераційна регіонарна та нейроаксіальна анальгезія.

Торакальна хірургія вважається однією з травматичних та найбільш болючих галузей хірургії, тому потребує більш ретельного та відповідального ставлення до проблеми післяопераційного знеболення [177].

Хворі після торакальних операцій більш схильні до розвитку хронічного больового синдрому [198]. Реактивність центральної нервової системи залежить від стимулів, які надходять з уражених тканин [161]. При пошкодженні тканей вивільнюються прозапальні медіатори, які підвищують сенсибілізацію ноцицептивних рецепторів [191]. Виникає біль, який здатен персистирувати тривалий час з формуванням хронічного больового синдрому та підсилюватись, що пов'язано з підвищенням активності периферичних ноцицептивних волокон і нейронів спинного мозку [254]. Крім вивільнення прозапальних медіаторів, хронічний больовий синдром пов'язаний з безпосереднім ушкодженням нейрональних структур внаслідок хірургічної травми. Нейропатичні симптоми персистуючого болю пояснюються репаративними процесами, які відбуваються після пошкодження нервів [93]. Випадки хронічного болю після торакальних операцій можуть бути обумовлені різними видами хірургічної травми – як торакотомією, так і торакоскопією, обов'язково пов'язані з інтраопераційним пошкодженням нервів і погано піддаються лікуванню [106]. Боротьба з болем має носити попереджувальний характер. Лікування завжди ефективне, коли знеболення розпочато перед операцією [162]. В дослідженні Kairaluoma P.M. та співавт. було помічено, що паравертебральна блокада, виконана до початку операції з приводу пухлини грудної стінки, ефективно попереджала виникнення хронічного болю [145]. Але, не дивлячись на переконливі дослідження з достатньо великою кількістю пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання з використанням регіонарних методів знеболення, зберігаються повідомлення про випадки розвитку хронічного болю [236, 177, 106].

Торакальну епідуральну анальгезію вважають золотим стандартом в лікуванні болю у хворих після торакотомії [177, 242, 168]. Цей метод забезпечує кращу якість знеболення, ніж системне застосування наркотичних анальгетиків [168, 177, 67]. Епідуральна анальгезія знижує кількість післяопераційних

ускладнень, запобігає розвитку хронічного болю та покращує результати реабілітації, якщо вона була розпочата да операції та використовувалась як компонент мультимодальної анальгезії [162, 177].

При порівнянні різних методів знеболення у хворих з ХОЗЛ після резекції легень торакальна епідуральна анальгезія показала кращі результати [166, 163]. В багатоцентровому метааналізі на 5904 пацієнтах було показано, що епідуральна анальгезія має переваги над контрольованою пацієнтом анальгезією наркотичними анальгетиками та запобігає розвитку післяопераційної пневмонії [168].

За рахунок блокади симпатик-індукованої стрес-реакції епідуральна анальгезія зменшувала ризик виникнення кардіальних ускладнень [56, 260,]. Вона стабілізує гемодинамічні показники та зменшує ризик виникнення аритмій [92]. Торакальна епідуральна анальгезія запобігає розвитку коронарного ангіоспазму, що підтверджується клінічними та лабораторними тестами [250, 189]. Зменшує кількість випадків післяопераційного інфаркту міокарда [203, 229, 168], тромб емболічних ускладнень та респіраторного дистрес-синдрому [123].

Після операцій на черевному відділі аорти з епідуральною анальгезією зменшувались випадки кардіоваскулярних ускладнень, інфаркту міокарду, гострого респіраторного дистрес-синдрому, гастроінтестінальних ускладнень та ниркової недостатності [122].

Але в п'яти метааналізах зустрічались випадки післяопераційного інфаркту міокарду. У кардіохірургічних хворих використання торакальної епідуральної анальгезії не викликало суттєвого кардіопртективного ефекту. В групі хворих, де для знеболення використовували торакальну епідуральну анальгезію, летальність складала 0,7 % проти 0,3 % в групі виключно загальної анестезії; гострий інфаркт міокарду розвивався в 2,3 % і 3,4 % випадків відповідно[169].

Як будь-яка інвазивна методика, торакальна епідуральна анальгезія передбачає певну кількість побічних ефектів та ускладнень. Насамперед це зниження артеріального тиску, нудота, блювання, шкіряний свербіж, затримка сечі, мозаїчна блокада [220]. Крім то, зустрічаються рідше, але є більш

небезпечними внутрішньосудинна ін'єкція, тотальна спінальна анестезія, відрив катетера, епідуральний абсцес та гематома, нейропатія та пошкодження спинного мозку [96, 184, 201, 182, 39, 15]. В дослідженні Landoni G. та співавт. епідуральна гематома зустрічалась з частотою 1 : 3552 випадки [158]. Окрім небезпеки самої методики, ризик цього ускладнення підвищується в зв'язку з необхідністю проводити періоперативну тромбопрофілактику [118]. Наслідком стають важкі неврологічні ускладнення, частіше незворотні у вигляді паралічів та парезів [216].

З технічного боку, виконання високої торакальної епідуральної аналгезії є більш складним методом, що пов'язано з анатомічними особливостями. Остисті відростки, особливо з Th4 по Th10 є більш довгими та більш відхилені до низу. Ще більш суттєвим фактором є те, що в цій ділянці тверда мозкова оболонка ближче прилягає до жовтої зв'язки, а спинний мозок ближче до твердої мозкової оболонки. Пункція твердої мозкової оболонки пов'язана з ризиком прямого пошкодження спинного мозку [16].

Епідуральна анальгезія досить тривалий час залишалась золотим стандартом в післяопераційному знеболенні. Але обмеження в застосуванні, обумовлені технічними складнощами, побічними ефектами та ускладненнями призвели до пошуку інших, більш безпечних методів знеболення. Останнім часом анестезіологія схиляється до розвитку менш інвазійних, але не менш ефективних ніж епідуральна анальгезія, методів реґіонарного знеболення [168, 151].

Альтернативою торакальній епідуральній анальгезії є паравертебральна блокада [260, 111]. Вона є не менш ефективною за епідуральну, забезпечує достатній контроль над болем, але побічні ефекти – такі як гіпотензія, затримка сечі, нудота, блювання менш виражені [144, 47, 257]. Хворі з пролонгованою паравертебральною анальгезією на потребують постійного моніторингу з боку медичного персоналу, тому можуть знаходитись після операції у палаті відділення загального профілю[111].

Є декілька методів катетеризації паравертебрального простору. Класичним методом по втраті опору, але ця методика є недосконалою в зв’язку з неможливістю візуалізувати паравертебральний простір і в різних дослідженнях містить до 10% невдалих виконань [16, 195]. Катетеризація паравертебрального простору торакальним хірургом під час операції є досить надійним засобом, але суперечить принципу попереджувальної анальгезії [103]. Залишається катетеризазія паравертебрального простору під УЗ-контролем. За висловлюванням P.Marhofer, порівняння між технікою ідентифікації паравертебрального простору по морфологічним орієнтирам та ультрасонографічно є недоцільним [192].

Існує багато методик пункції та катетеризації паравертебрального простору під УЗ-контролем. Між собою вони відрізняються за взаємним розташуванням УЗ-датчика по відношенню до пацієнта та направлення руху голки. По відношенню до поперечних відростків він (датчик) може розташовуватись латерально та медіально; по відношенню ло ребер – в сагітальном, поперечном та косом напрямках [42]. По відношенню к датчику голка може бути спрямована вздовж його осі (in plane) та поперечно (out of plane). Всі існуючі методики мають свої переваги та недоліки. В нашій роботі для пункції та катетеризації паравертебрального простору була обрана коса медіальна блокада за Luyet in plane. Пункція виконується під гострим кутом (≈45°) в краніо-медіальному напрямку. Це створює найбільш сприятливі умови для катетеризації паравертебрального простору. Локалізація голки in plane дозволяє спостерігати за її просуванням на протязі всього часу виконання блокади.

Підводячи підсумок, можна сказати, що вже існує доказова база ефективності регіонарної та нейроаксіальної методики для післяопераційної анальгезії у хворих після торакотомії. Але невирішеними залишаються питання об'єктивної оцінки знеболення у хворих після торакотомії як в стані спокою, так і під час фізичного навантаження дихальної мускулатури, яка ґрунтується не лише на оцінці гострого болю за шкалою ВАШ, а й на показниках ФЗД, газового

складу артеріальної крові, маркерів гострої фази запалення і гормонів стресу. Потребує дослідження оцінка як гострого болю в ранньому післяопераційному періоді так і хронічного больового синдрому у віддаленому періоді.

Викладене свідчить про перспективність і актуальність дослідження ефекту різних методик післяопераційної анальгезії у хворих після торакотомії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1.Клінічна характеристика обстежених хворих і застосованих схем знеболення.

2.1.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.

Протягом 2012-2018рр. було досліджено 98 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в центрі торакальної і серцево-судинної хірургії клінічної лікарні "Феофанія" та були прооперовані з приводу різних захворювань органів дихання (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1.

Патологія легень, яка вимагала проведення хірургічного лікування з використанням торакотомічного доступу

Патологія	Абс.	%
Пухлина легень	66	67,4
Лімфаденопатія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	3	3,6
Пухлина/утвір середостіння	4	4,0
Бульозна хвороба легень / полікістоз легень	10	10,0
Дисемінований пухлинний процес обох легень / метастатичні утвори	8	8,0
Травма грудної клітки з розривом діафрагми, пневмо / гемотораксом	6	6,0
Остіомієліт ребер	1	1,0

Критерії включення: чоловіки та жінки не залежно від віку, які потребували оперативного втручання на легенях; з компенсованою функцією дихання, що підтвержено показниками ФЗД; операційний доступ – торакотомія; об'єм видаленної легеневої паренхіми не перевищував 20 %.

Різновидами оперативних доступів були: бокова торакотомія у 87,8 % (86 хворих), задньобокова торакотомія – 10,2 % (10 хворих) і передньобокова торакотомія – 2 % (2 хворий).

За статтю, віком, індексом маси тіла та ризиком за ASA пацієнти були розподілени наступним чином. В дослідження було включено 68 чоловіків та 30 жінок. Середній вік пацієнтів складав від 52,9 ± 13,4 до 62,8 ± 14,3. Індекс маси тіла пацієнтів всіх трьох дослідних груп перевищував 30, що відповідало I ступеню ожиріння. За оцінкою ASA переважна більшість пацієнтів всіх 3-х дослідних груп (від 80 до 90 %) належала до II та III груп ризику (табл. 2.2.).

Таблиця 2.2.

Характеристика пацієнтів за статтю, віком, ІМТ та ризиком за ASA

Вік	Контрольна група N=30		Група ЕДА N=37		Група ПВА N=31	
	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%
Стать ч/ж	19/11	63,3/36,7 ± 8,8	27/10	72,2/27,8 ± 7,5	22/9	73,7/26,3 ± 10,1
≤ 44 років	8	26,7 ± 8,1	11	33,3 ± 7,9	3	5,3 ± 5,1
45-54 років	8	26,7 ± 8,1	4	11,4 ± 5,2	5	15,8 ± 8,4
55-64 роки	7	23,3 ± 7,7	8	22,2 ± 6,9	8	31,6 ± 10,7
65-74 років	6	20 ± 7,3	12	27,8 ± 7,5	7	21,1 ± 9,4
≥75 років	1	3,3 ± 3,3	2	5,6 ± 3,8	8	26,3 ± 10,1
Середній вік, роки	52,9 ± 13,4*		53,9 ± 18,9*		62,8 ± 14,3*	
Вага (кг)	77,9 ± 16,5		76,7 ± 14,1		80,1 ± 17,3	
ІМТ (BMI)	31,9 ± 4,1		31,5 ± 3,7		32,2 ± 3,8	
Зріст (см)	172,0 ± 8,5		173,7 ± 7,8		171,7 ± 9,6	
ASA I	6	20 %	6	16,2 %	3	9,7 %
ASA II	14	46,7 %	15	40,5 %	13	41,9 %
ASA III	10	33,3 %	16	43,3 %	15	48,4 %

*Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; Вік (Вік.sta)
Independent (grouping) variable: Знеболення
Kruskal-Wallis test: H (2, N= 85) =6,942897 p =0,0311

Критерії невключення – пацієнти, які не відповідали наведеним вище критеріям, хворі з непереносимістю нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та пептичною виразкою в анамнезі, хворі на цукровий діабет та з хронічними системними запальними захворюваннями. Також в дослідження не були включені пацієнти, які мали протипокази для проведення регіонарних методів знеболення та нейроаксіальної анальгезії – алергічні реакції на МА, інфекційні захворювання шкіри в місці постановки катетеру, хвороби крові, що супроводжуються гіпокоагуляцією та тромбоцитопенічними станами, хвороби периферичної нервової системи.

Пацієнти, що були залучені до дослідження, належали переважно до старшої вікової групи та мали певний ряд супутніх захворювань. Проте потрібно зазначити, що критерієм виключення пацієнтів була наявність хронічних захворювань внутрішніх органів в активній фазі і стадіях декомпенсації. Гіпертонічна хвороба I-II стадії виявлена у 22 хворих (25,9 %), гіпертонічна хвороба III стадії – стан після перенесеного ГПМК, чи ІМ у 6 пацієнтів (7 %), ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія напруги, ФК I-II) – у 37 (43,5 %). ХОЗЛ виявлена у 6 пацієнтів (7 %). Церебральний атеросклероз із дисциркуляторною енцефалопатією у 2 пацієнтів (2,4 %).

Статистично значної різниці між групами за показниками супутніх захворювань виявлено не було.

2.1.2. Обгрунтування методик анестезії/анальгезії та розподілу на клінічні дослідні групи.

Хворі в торакальній хірургії оперуються переважно з приводу онкологічних захворювань та належать до старшої вікової групи [24], зважаючи на вік, мають одну або декілька супутніх патологій [152]. Крім того, операції на органах грудної клітки є досить травматичними та супроводжуються підвищенним ризиком післяопераційних ускладнень [206]. Перераховані факти

обумовлюють високі вимоги до анестезіологічного забезпечення під час операції та проведення інтенсивної терапії в післяопераційному періоді.

Оперативні втручанння в торакальній хірургії проводять під загальною анестезією з ШВЛ, застосовуючи як ТІВА, так і інгаляційні анестетики [36, 64, 221, 228]. Обов'язковим компонентом адекватної анестезії є використання регіонарних методів знеболення – епідуральної або паравертебральної блокади з катетеризацією відповідного анатомічного простору з метою проведення пролонгованого знеболення в післяопераційному періоді [186]. У випадку, коли регіонарні методи протипоказані, для знеболення в післяопераційному періоді використовують ПКА наркотичними аналгетиками [136].

НПЗЗ, переважно селективні інгібітори ЦОГ – 2, застосовуються у разі болю слабкої (ВАШ<30 балів) або середньої інтенсивності (ВАШ від 30 до 50 балів), а у випадках сильного болю (ВАШ>50) – в комбінації із наркотичними анальгетиками [136].

Післяопераційне знеболення досліджуваних хворих здійснювалося згідно рекомендацій групи PROSPEKT з дотриманням принципу мультимодальності. Хворі були розподілені на три групи. Розподіл проводився за допомогою метода рандомізації із використанням спеціальних таблиць [11]. Пацієнти були досліджені з дотриманням Гельсинської декларації етичних принципів [28].

До першої дослідної групи увійшло 37 пацієнтів після торакотомії, у яких методом післяопераційного знеболення була пролонгована ЕДА розчином ропівакаїну в поєднанні з розчином морфіну внутрішньом'язово в дозі 10-20 мг/добу. в залежності від ступеню болю за ВАШ, на фоні в/м введення кеторолаку в фіксованій дозі 90 мг/добу.

До другої дослідної групи війшло 31 пацієнтів після торакотомії, які отримували безперервне введення ропівакаїну в паравертебральний простір в поєднанні з розчином морфіну внутрішньом'язово в дозі 10-20 мг. в залежності від ступеню болю за ВАШ, на фоні в/м введення кеторолаку в фіксованій дозі 90 мг/добу.

До третьої групи (контрольної) увійшло 30 пацієнтів, які були прооперовані на органах грудної клітки з використанням торакотомічного доступу, у яких для знеболення використовувалась внутрішньовенна, пацієнт - контрольована анальгезія розчином морфіну в дозі 30-50 мг. на добу на фоні застосування НПЗЗ (кеторолака трометамін) в фіксованій дозі 90 мг/добу в/м.

Статистично значної різниці між цими групами за демографічними показнтками не виявлено.

Особливості проведення післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії призвели до створення протоколу з метою оптимізації знеболення (див. додаток 1).

2.2. Обгрунтування доцільності використання методик периопераційного ведення пацієнта.

2.2.1. Методика передопераційного обстеження пацієнта.

Всі хворі, які були включені в дослідження, оперувались в плановому порядку, тому огляд анестезіологом проводився напередодні оперативного втручання.

Передопераційне обстеження було стандартним та включало в себе збір анамнезу, скарги, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Обов'язковим було виконання ЕКГ, Rö-ОГП, показників ФЗД та газового складу артеріальної крові. За потреби виконувались додаткові обстеження – УЗД серця, судин голови та шиї, МРТ, КТ органів грудної порожнини. За необхідності, якщо стан хворого не дозволяв проводити не відтерміноване планове оперативне втручання, проводилась більш тривала ретельна передопераційна підготовка. Під час підготовки хворого до операції на легенях потрібна додаткова функціональна оцінка, яка б не лише відповідала на запитання, чи витримає хворий резекцію легені, але і визначити, який об'єм резекції легеневої тканини допустимий [13]. З цією метою застосовують респіраторний індекс ризику (PIP),

який розраховується наступним чином. Визначають очікуваний $ОФВ_1$ за формулою:

$ОФВ_1$ = $ОФВ_1$(передопераційний)×(1-X), де X – виражена десятичним дробом кількість сегментів легень, які підлягають видаленню, по відношенню до загального числа сегментів (права легеня – 10 сегментів, ліва – 9).

Якщо очікуваний $ОФВ_1$<40% - хворий не підлягає оперативному втручанню, якщо $ОФВ_1$≥40% - за допомогою ергоспірометрії розраховують додатковий показник - $VO_{2\ max}$, в залежності від якого визначають можливий об'єм резекції [38]. $ОФВ_1$ всіх хворих, які були залучені в дослідження, був більше 40%. Об'єм резекції легеневої паренхіми не перевищував 20%.

За словами А.П.Зільбера – респіраторний індекс ризику попереджує про небезпеку респіраторних ускладнень, але не є анестезіологічним або респіраторним ризиком взагалі [38].

Оцінка периоперативного ризику проводилась за шкалою Американського товариства анестезіологів (ASA). В залежності від ступеню ризику пацієнти були розподілені на три групи – ASA I, ASA II, ASA III. Пацієнти з ризиком ASA IV та V в дослідження не включались.

Після попереднього вимірювання зросту та маси тіла проводився розрахунок індексу маси тіла (ІМТ):

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де: m - маса тіла в кілограмах, h - ріст у метрах, (ІМТ виміряється в кг/м^2).

За допомогою спеціальної шкали встановлювали ступінь ожиріння чи ступінь схуднення [27].

Пацієнти, які не могли дати поінформованої згоди з приводу мовної чи когнитивної дисфункції в дослідження не включались. Коагулопатія, тромбоцитопенія (зниження рівня тромбоцитів <100×10^9/л), непереносимість місцевих анестетиків, інфекція в місці катетеризації або відмова пацієнта були протипоказом для проведення регіонарної чи нейроаксіальної анестезії.

2.2.2. Методика інтраопераційної анестезії.

Перед початком оперативного втручання, за 30 хв. хворим виконувалась премедикація. Внутрішньом'язово вводився промедол в дозі 20 мг.

Всі 98 хворих були оперовані під загальною анестезією з інтубацією трахеї та ШВЛ. Для індукції використовували сібазон в дозі 10 мг, фентанілв дозі 0,1 мг, тіопентал натрія в дозах 3–5 мг/кг або пропофол в дозах 1–1,25 мг/кг внутрішньовенно. З м'язевих релаксантів використовували тракріум в дозі 0,6 мг/кг. Інтубацію виконували шляхом прямої ларінгоскопії. У випадках прогнозованої складної інтубації її здійснювали з використанням фібробронхоскопії (апарат PENTAX FB 18 BS, Japan).

Підтримуючу базисну анестезію проводили з використанням інгаляційного анестетика севофлуран (Sevoran®, "Abbott Laboratories Ltd", United Kingdom") в концентраціях 1-1,5 об.% та оксид діазоту у співвідношенні з киснем 2:1. Для знеболювання використовували фентаніл у вигляді безперервної в/в інфузії в дозі 1,4 мкг/кг/год. В I та II групі (ЕДА та ПВА) для регіонарного знеболювання використовували безперервну інфузію 0,2 % розчину ропівакаїну (Naropin®, AstraZeneca, Sodertalie Sweden) - 6мл/год в епідуральний та паравертебральний простір відповідно. Потреба у фентанілі в цих групах була в двічі меншою. Міоплегія підтримувалась безперервним введенням тракріуму в дозі 0,3 мг/кг/год. Нервово-м'язева провідність контролювалась за допомогою електронейростимулятора (innervator 252, Fisher&Paykel Healthcare, New Zealand).

Для безперервного введення медикаментів використовували перфузійні насоси (Perfusor Spase B.Braun Melsungen AG, Germany).

Штучна вентиляція легень проводилась по закритому контуру в режимі низькопоточної вентиляції (Low Flow) апаратом Primus (Dräger, Germany). Адекватність ШВЛ контролювали за допомогою мониторингу показника pCO_2 (35-45 mm Hg). Проводили постійний моніторинг показників періферичної гемодинаміки неінвазивним методом, ЕКГ з контролем інтервалу ST і SpO_2 за допомогою монітора Siemens SC 9000 XL (Germany).

Після оперативного втручання всі пацієнти переводились до відділення анестезіології та інтенсивної терапії для подальшої терапії.

2.2.3. Методика регіонарної післяопераційної анаьлгезії.

В II досліджуваній групі хворим проводилась пролонгована паравертебральна анальгезія. Блокада виконувалась перед початком оперативного втручання.

Для катетеризації паравертебрального простору використовувалась методика за Luyet [0]. В V міжреберному просторі, зліва або справа в залежності від боку операції, за допомогою ультразвуку верифікували паравертебральний простір. Ми користувались портативним УЗ апаратом експертного рівня M-turbo (Sonosite, USA). Після асептичної обробки шкіри, в точці пункції проводилась внутрішньошкірна та підшкірна анестезія місцевим анестетиком (лідокаїн 1 % - 2мл). Точка пункції розташована латеральніше на 3 - 4 см. від остистого відростка V грудного хребця.

Для пункції та катетеризації паравертебрального простору використовували набір для пролонгованої регіонарної аналгезії (Contiplex® D Continuous Peripheral Nerve Block Catheter Set; BBraun, Melsungen, Germany).

Однією рукою фіксували датчик, попередньо покритий стерильною плівкою, іншою рукою під УЗ контролем проводили голку в напрямку паравертебрального простору (в медіальному та краніальному напрямку).

Після досягнення паравертебрального простору вводився місцевий анестетик ропівакаїн 0,75 % - 10мл. (наропін). Після вилучення голки в паравертебральному просторі залишався тимчасовий пластиковий стилет, через який вводився катетер для післяопераційного знеболення.

Катетер фіксували асептичною пов'язкою. До катетера приєднувався бактеріальний фільтр.

2.2.4. Методика післяопераційної анальгезії.

В контрольній групі проводилась КПА розчином морфіну гідрохлоріду. 0,05% розчин морфіна вводився внутрішньовенно за допомогою перфузійного насосу (Perfusor Spase B.Braun Melsungen AG, Germany). З НПЗЗ використовувався кеторолаку трометамін 30 мг х 3 раза/добу. Введення наркотичних анальгетиків фіксувалось в історії хвороби, в листку призначень наркотичних анальгетиків та в карті інтенсивного спостереження та терапії.

В І дослідній групі, хворим з ЕДА проводилось знеболення безперервною інфузією в епідуральний простір 0,2% розчину ропівакаїну (Naropin®, AstraZeneca, Sodertalie Sweden) з швидкістю 6 мл/год. Внутрішньом'язово вводився розчин кеторолаку трометаміну в дозі 30 мг х 3 рази/добу та морфіну гідрохлорід в дозі 10 мг. При потребі додатково вводився розчин морфіну гідрохлоріду 10 мг. внутрішньом'язово. Післяопераційне знеболення розчином ропівакаїну було продовженням інтраопераційної анестезії і проводилось протягом трьох діб.

В ІІ дослідній групі з ПВА проводилось знеболення безперервним введенням в паравертебральний простір 0,2 % розчину ропівакаїну (Naropin®, AstraZeneca, Sodertalie Sweden) з швидкістю 6 мл/год. в поєднанні з внутрішньом'язовим введенням кеторолаку трометаміну в дозі 30 мг х 3 раза/добу + морфіну гідрохлориду 10 мг внутрішньом'язово. При інтенсивності болю > 50 балів за ВАШ додатково вводився розчин морфіну в дозі 10 мг. Післяопераційна ПВА була продовженням інтраопераційної анестезії і проводилась протягом трьох діб.

Для епідурального і паравертебрального введення місцевого анестетика використовувався перфузійний насос (Perfusor Spase B.Braun Melsungen AG, Germany).

Оцінку ефективності післяопераційного знеболення проводили за ВАШ в стані спокою і під час виконання спірометрії. Оцінку знеболення здійснювали через 4 години після операції, далі - через 8, 12 та 24 години. На другу добу – вранці і ввечері, на третю добу – вранці.

2.3. Обгрунтування доцільності використання методик дослідження хворих.

2.3.1. Спірометрія та дослідження газового складу артеріальної крові.

Больовий синдром, який виникає після торакотомії, суттєво пригнічує зовнішне дихання прямопропорційно його виразності з розвитком вентиляційної дихальної недостатності різного ступеня. Тому для оцінки ефективності післяопераційного знеболення контролювали показники зовнішнього дихання, які визначались за допомогою спірометрії та дослідження газового складу артеріальної крові.

Дослідження проводили напередодні оперативного втручання та на другу добу після операції. Застосовували апарат MS-PFT analiser unit (Jaeger, Germani).

Газовий склад артеріальної крові досліджували до операції, через 4 години після операції та вранці наступної доби.

Дослідження проводили на апараті Easy Blood Gas (Medica Corporation, USA).

2.3.2. Дослідження біохімічних маркерів стресу та запалення.

Пошкодження тканин викликає багато одночасних взаємопов'язаних адаптаційно-компенсаторних реакцій, в т.ч. запалення, коагуляцію, імунну відповідь, активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи з продукцією ендогенних глюкокортикоїдів, дія яких направлена на зменшення системного запалення, зменшення набряку інтраопераційно травмованих тканин, зменшення проникливості судин на рівні капілярів. Ці адаптаційні реакції організму направлені на ліквідацію наслідків операційної травми і відновлення ушкоджених тканин. Вказані реакції є адаптаційними, однак за неадекватної реакції вони можуть бути надмірними і скоріше призводити до порушення функції органів, чим до відновлення.

Кортизол володіє протизапальною дією. Вплив кортизолу на запалення полягає в пригніченні синтезу прозапальних цитокінів.

Протизапальний ефект реалізується через зменшення набухання ендотеліоцитів, зменшення здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, гальмування росту фібробластів, пригнічення синтезу колагену і мукополісахаридів, звуження судин в ділянці запалення і зниження їх проникливості [81].

90 – 95 % циркулюючого в крові кортизолу зв'язані з альфа-глобуліном і носить назву транскортин.

На клітинному рівні фізіологічні ефекти кортизолу визначаються співвідношення кортизол : кортизон (неактвна форма кортизолу). Нормальне співвідношення плазматичних концентрацій кортизолу і кортизону знаходиться в межах 4:1 – 7:1 [156]. Перетворення неактивної форми кортизона в активну – кортизол відбувається за допомогою фермента 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази I типу [98, 207].

В післяопераційному періоді на протязі 4 діб співвідношення плазматичних концентрацій кортизолу до кортизону підвищується до 11:1на фоні зниження плазматичної концентрації кортизолу на протязі перших двох діб (кортизол безперервно споживається травмованими тканинами, що активує розщеплення транскортину з утворенням вільної фракції кортизолу, який відразу споживається травмованими тканинами з метою зменшення системного запалення в них), тому плазматична концентрація кортизолу знижується [244].

Низький рівень кортизолу може свідчити не лише про незначно виражене запалення в тканинах (ефективне знеболення), а й про його активне споживання при значному пошкодженні тканин, тому адекватну оцінку ступеню пошкодження та ефективності знеболення слід розглядати в комплексі з іншими показниками. В нашому випадку це не лише маркери запалення (IL-6, С-реактивний протеїн) та інсулін і рівень глікемії, а й показники газового складу артеріальної крові та ФЗД.

Рівень глікемії опосередковано може свідчити про адекватність (нормоглікемія), або про неадекватність анестезії і післяопераційного знеболення (гіперглікемія).

Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом [19] на біохімічному автоматичному аналізаторі "FlexorE" (Vitalab, Holland) і напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "StatFax" (Awareness Technology, INC,USA). Використовувались реагенти фірми " Elitech" (Paris, France). Досліждення проводилось на базі клінічної лабораторії клінічної лікарні "Феофанія" (зав. лабораторією лікар-лаборант Азімцева О.А.).

Оцінку рівня глікемії проводили напередодні оперативного втручання, через 4 години після операції та вранці першої, другої та третьої доби після операції натще, після фізичного навантаження (дихальної гімнастики).

Визначення гормонів стресу (інсулін, кортизол) та маркерів запалення (IL-6, С-реактивний протеїн) проводилось за методом ферментно-посиленої хемілюмінісценциї на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі Immulite 1000 (Siemens, USA). Дослідження проводилось на базі імунологічної лабораторії клінічної лікарні "Феофанія" (зав. лабораторією лікар-лаборант, к. мед. н. Осіпова Л.С.).

Рівень інсуліну, кортизолу, С-реактивного протеїну та IL-6 в венозній крові визначали за добу до оперативного втручання, на 1 та 3 день після операції до дев'ятої години ранку натще, після фізичного навантаження (дихальна гімнастика).

2.3.3. Статистичні методи дослідження.

Обробку данихпроводили програмою Exel 2013 та Statistica 10.

В основі параметричних методів лежить порівняння дисперсій. При цьому чим більша різниця між середніми в групах та менше розсіювання значень всередині кожної з груп – тим значиміша різниця між групами за даним показником, що аналізується. На аналізі дисперсій побудований дисперсійний аналіз та t-тест Стьюденту, а також їх аналоги для залежних вибірок, в яких враховується зміни показника в кожному з спостережень. Параметричні методи дають більш точну статистичну оцінку, ніж непараметричні, але тільки при умові нормальності розподілу в групах та невеликій різниці в показниках дисперсій

між групами (тобто відхилення показників від середнього в групах приблизно рівне). Якщо в умовах експерименту при суворому дотримуванні однакових умов та відсутності відхилень від алгоритму проведення останнього, цього можна було б очікувати, то в умовах клінічного спостереження, виключити випадковий вплив додаткового фактору виключити практично неможливо. При цьому, враховуючи відносно невелику кількість спостережень, результат 1-2 вимірювань, при яких значення сильно різнились від інших внаслідок випадкового впливу додаткового фактору, значним чином впливає на середню величину в групі. Не маючи інформації про результати всіх вимірювань, можна зробити хибний висновок як щодо характеристики цього показника в групі, так і про значимість різниці показника між групами.

Для визначення характеру розподілу в групі будують графіки розподілу показника та визначають медіану з квадратильним розмахом.

Якщо оцінювали результати застосування методу у пацієнтів однієї групи до і після лікування, використовували критерій Вілкоксона (аналог парного критерію Ст'юдента), при оцінці якісних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона..

Статистично значимою різницю вважали $p<0,05$.

2.4 Пролонгована паравертебральна блокада

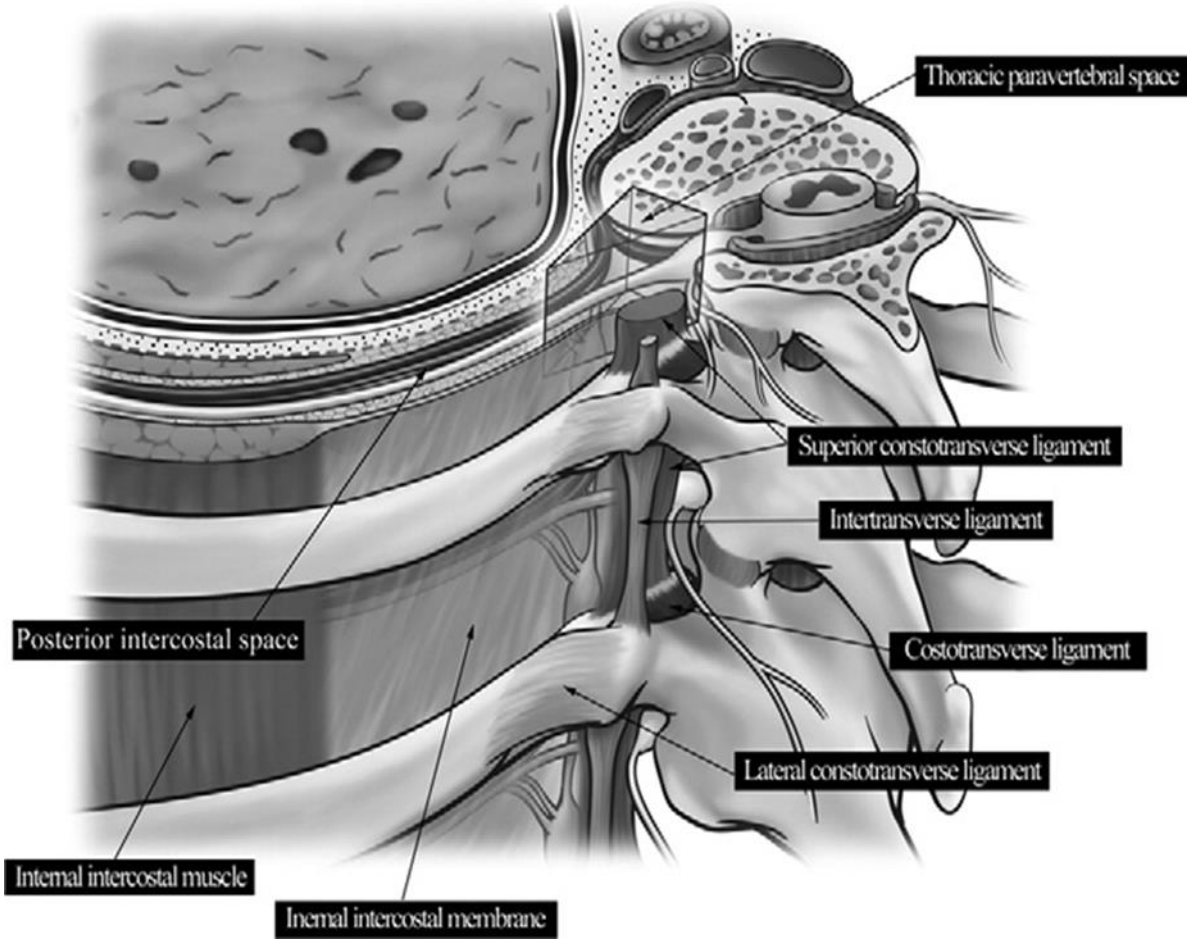
2.4.1. Клініко-анатомічні особливості виконання пролонгованої паравертебральної блокади.

Паравертебральна блокада відома в світі з 1905 року. Вперше методику запропонував U. Selheim, яку пізніше доопрацювали Lawel (1911) та Kappis (1919) [211]. До кінця XX сторіччя застосовувалась "сліпа" методика по "втраті опору", але кількість невдалих виконань складала приблизно 10 % [15].

З розвитком УЗ діагностики і широкого впровадження ультразвуку в регіонарну анестезію, ефективність виконання регіонарних блокад збільшилася

[66, 194]. Але використання УЗ-навігації не виключає необхідності знання анатомії.

Паравертебральний простір грудного відділу хребта є вузькою клиноподібною щілиною і створений наступними анатомічними структурами. Попереду – парієтальною плеврою, медіально – задньою, медіальною, і латеральною поверхнями тіл хребців, міжхребцевим отвором і міжхребцевими дисками, позаду - lig. costotransverse superior. Саме пункція lig. Costotransverse superior при виконанні ПВБ класичним методом та при деяких методиках із УЗ-візуалізацією створює відчуття провалу і є одним з критеріїв вдалого виконання [17]. Наочно анатомія паравертебрального простору представлена на мал.1.



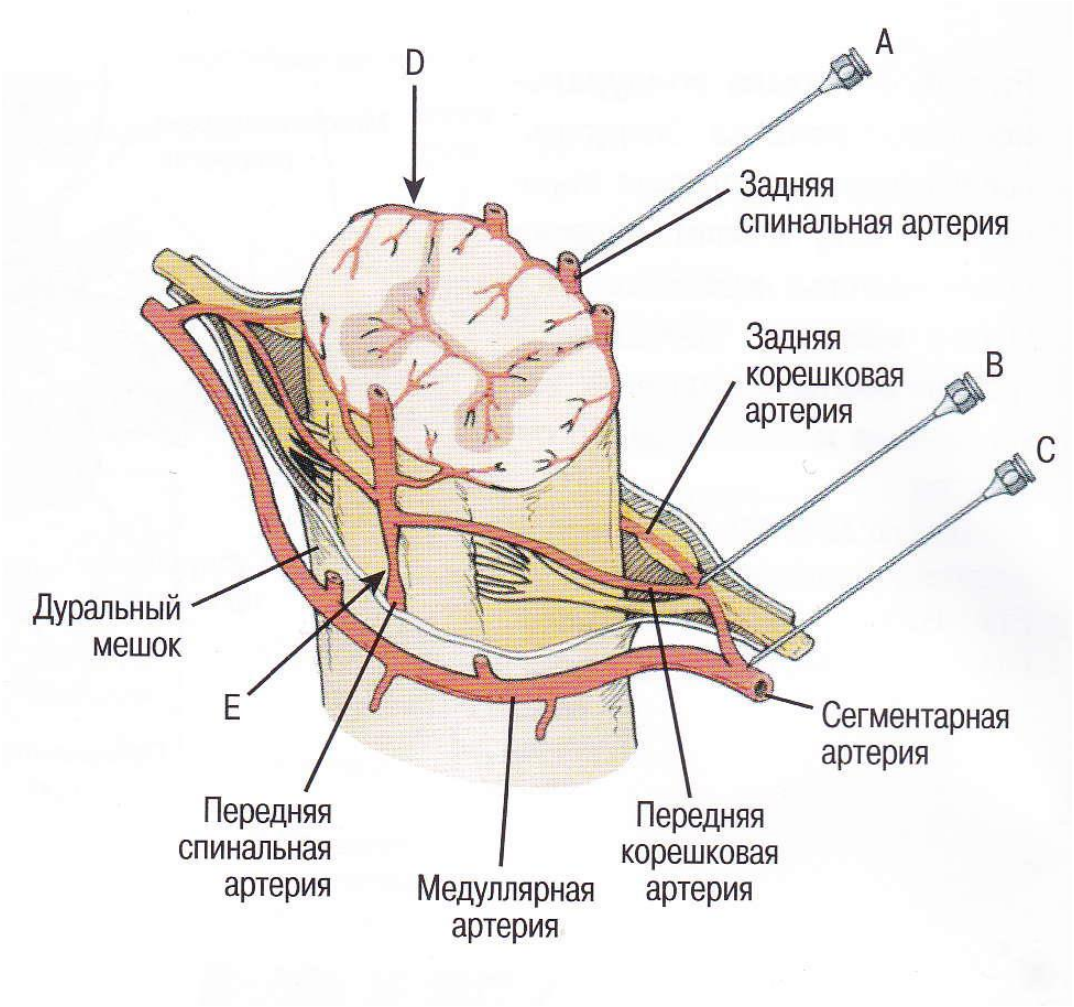
Мал.1. Анатомія паравертебрального простору [41].

Розташований медіально міжхребцевий отвір є місцем виходу спиномозкового нерва. Він створений шляхом злиття двох корінців: заднього – radix dorsalis (чутливого) і переднього – radix ventralis (рухового) і належить до

нервів змішаного типу. Після виходу з міжхребцевого отвору спиномозковий нерв розподіляється на чотири гілки[30]:

1. Менінгеальна гілка через міжхребцевий отвір повертається до оболонок спиного мозку.
2. Біла комунікантна гілка приймає участь у створенні симпатичного стовбуру.
3. Задня гілка є змішаною і приймає участь у інервації шкіри та м'язів спини.
4. Передня гілка формує міжреберний нерв, який інервує м'язи, шкіру та парієтальну плевру грудної стінки.

Це обумовлено близьким розташуванням сегментарної артерії до спиномозкового нерву (мал.2.), що створює потенційну небезпеку її ушкодження під час виконання пункції паравертебрального простору.



Мал.2. Кровопостачання спиного мозку [82].

Для запобігання небажаного пошкодження рекомендовано використовувати УЗ-навігацію в режимі доплерографії [2]. Враховуючи те, що кровопостачання спиного мозку відбувається безпосередньо від аорти, пошкодження сегментарної артерії є особливо небезпечним. Кровотеча може бути досить значною, тому що розповсюджується по паравертебральному простору на декілька сегментів. Тому є цілком обгрунтованим використання УЗ-навігації в режимі доплерографії.

2.4.2. Розробка критеріїв сонографічної візуалізації паравертебрального простору.

Корись використання нейростимуляції безпосередньо на грудній клітці має суперечливий характер і поставлена під сумнів в статті S.A.Lang [160] в зв'язку з тим, що під час моторної відповіді можливе мимовільне зміщення голки з розвитком наступних ускладнень: пневмоторакса, пошкодження артерії та нерва, введення розчину МА внутрішньосудинно, епідурально або інтратекально, пошкодження спинного мозку.

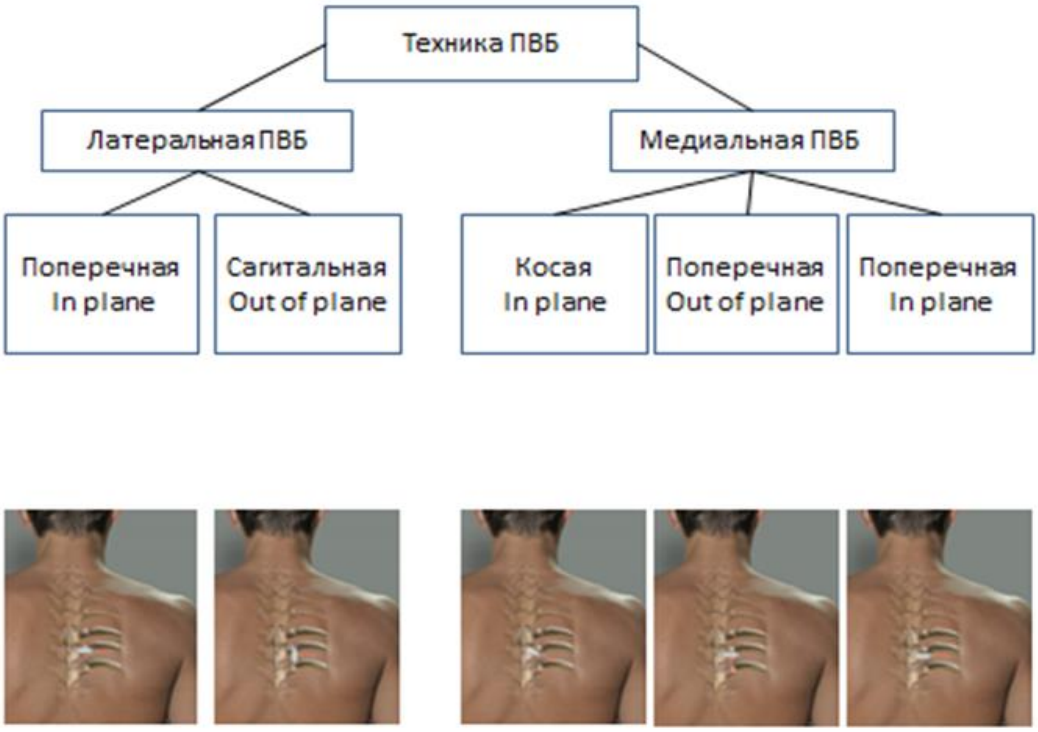
Крім того, існують певні обмеження для використання нейростимулятора при виконанні грудної ПВБ, а саме електрична вісь не повинна проходити через серце в зв'язку з ризиком виникнення фатальних аритмій, що зазначено в інструкції по використанню [137].

Враховуючи фактори, що згадані вище, в своїй роботі ми не використовували нейростимуляцію.

Ще в 1997р. в роботі P.Marhofer було доведено переваги використання УЗ в регіонарній анестезії при виконанні блокади стегнового нерва [176]. Вивчення УЗ-техніки набуло подальшого розвитку і в торакальній хірургії. В порівняльному дослідженні, при виконанні паравертебральної блокади за морфологічними орієнтирами та з УЗ-навігацією було показано переваги

останьої [193]. За висловлюванням P.Marhofer "Порівняння між технікою ідентифікації паравертебрального простору по морфологічним орієнтирам та ультрасонографічно є недоречним" [193].

Існує декілька підходів для виконання ПВБ під УЗ-контролем і залежать вони від позиції УЗ-датчика. По відношенню до поперечних відростків УЗ-датчик може розташовуватися латерально і медіально; в поперечному, сагітальному і косому напрямках. Взаємне розташування УЗ-датчика і голки – in plane (поздовшньо осі датчика) і out of plane (поперечно осі датчика) [43]. Наочно основні методики наведені на мал.3.



Мал.3. Види ПВБ з використанням УЗ-верифікації [31].

Кожен з цих методів має свої переваги і недоліки. Так, при виконанні ПВБ в поперечній модифікації (латеральній та медіальній, in plane) УЗ датчик розташований поперечно до позвоночного стовпа, в проміжку між поперечними відростками. Перевагами є те, що голка простежується на всій довжині датчика, є добра візуалізація паравертебрального простору і костні структури не заважають виконанню блокади. Але напрямок просування голки і близкість

позвоночного стовпа, особливо при медіальному розташуванні, створюють небезпеку потрапляння до епідурального простору [43].

На відміну від поперечної модифікації, сагітальна ПВБ out of plane є простішою для візуалізації паравертебрального простору, але більш складною в технічному виконанні. Голка простежується не на всьому шляху просування і є ймовірність пункції плевральної порожнини [42].

В дослідженні Hara K. Та співавт. [128], при виконанні сагітальної ПВБ out of plane на рівні Th_{iv} у 25 пацієнтів та Th_{v} у 22 пацієнтів пункція була вдалою в 100 % випадків, але катетеризація для післяопераційного знеболення не застосовувалась.

Крім основних технік, що були опсані вище, використовують сагітальну ПВБ in plane. В дослідженні Paraskeuopoulos T. Та співавт. на трупах, ефективність такої методики складала 92,8 % [197]. Але слід зазначити, що ця модифікація є не зовсім зручною для виконання, оскількі місце пункції проєцирується на ребро або поперечний відросток [35].

В нашому дослідженні ми використовували косу блокаду in plane за Luyet. На нашу думку вона більш пристосована до катетеризації паравертебрального простору, має більший кут нахилу голки, що створює передумови для більш легкого заведення катетера. Але в зв'язку з тим, що голка спрямована в бік міжхребцевого отвору, частіше катетеризується епідуральний простір. В дослідженні Luyet C. Та співавт. [172] на трупах з 20 катетеризацій вдалими були лише 11 спроб, в 1 випадку катетер розташовувався в плевральній порожнині, в 6 випадках – епідурально і в 2 – превертебрально. В наступному дослідженні тогож самого автора з 36 катетеризацій 34 (94 %) були вдалими, в 2 випадках (6%) катетер розташовувався поза паравертебральним простором. Випадків епідурального розташування катетера не зустрічалось [173].

Щоб уникнути епідурального розташування катетера, в своїй роботі ми дотримувались рекомендацій, наведених в керівництві «Периферична регіонарна анестезія» [0] і заводили катетер не більше 2,5 см. від кінчика голки.

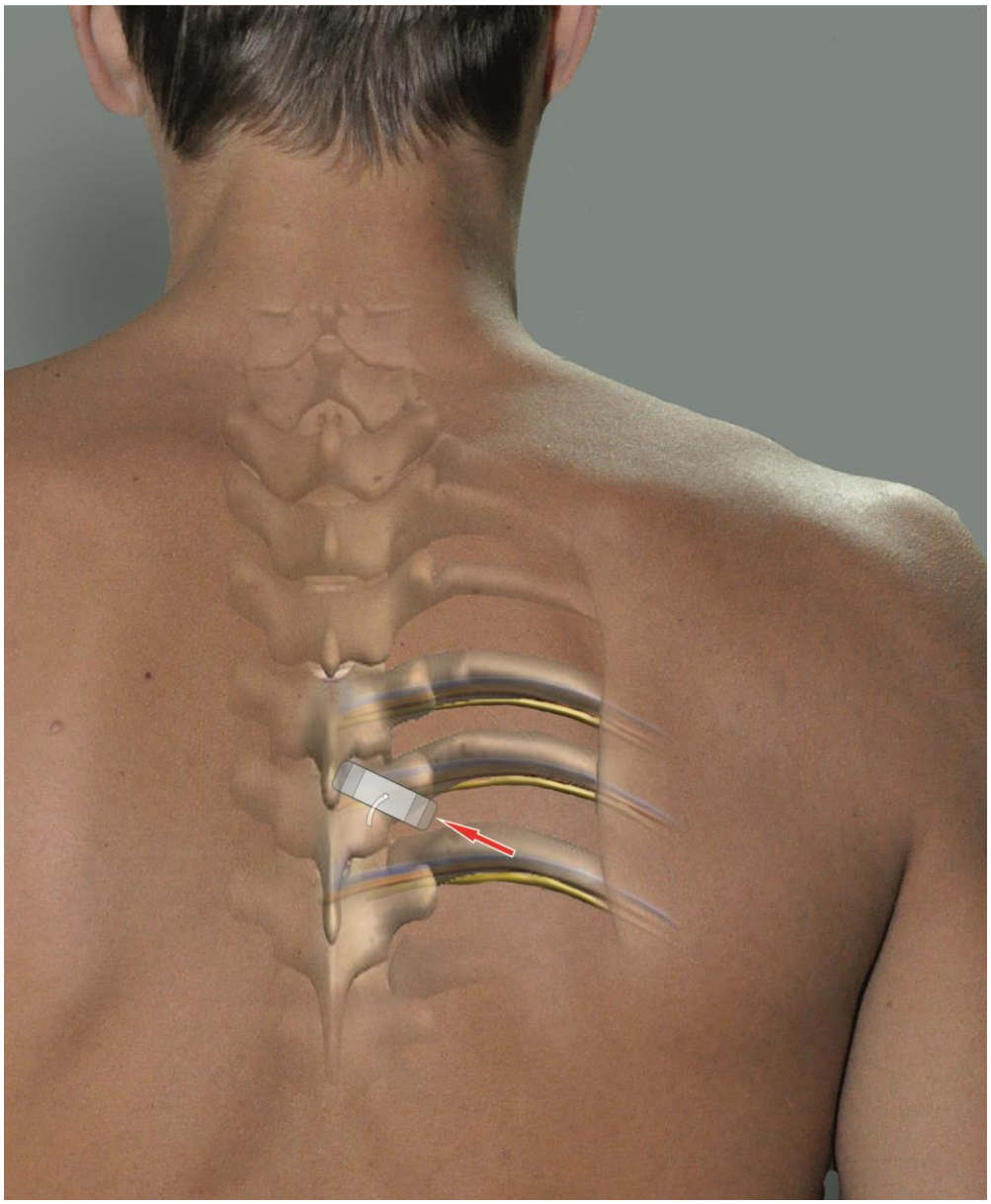
Таким чином, можна підвести підсумки стосовно технічного боку виконання ПВБ. В своїй роботі, щоб підвищити ефективність і безпеку виконання ПВБ з наступною катетеризацією паравертебрального простору для пролонгованного знеболеняя в післяопераційному періоді, ми застосовували наступне:

- для верифікації паравертебрального простору використовували прийняту в усьому світі УЗ-візуалізацію;
- щоб уникнути пункції судин УЗ-навігацію використовували в режимі доплерографії;
- для запобігання розвитку аритмій відмовились від використання нейростимулятора.
- для більш легкого («фізіологічного») заведення катетера використовували косу методику за Luyet;
- щоб попередити потрапляння катетера в епідуральний простір катетер заводили не більше 2,5 см. від кінчика голки.

2.4.3. Розробка пролонгованої паравертебральної блокади.

Для пошуку паравертебрального простору в своїй роботі ми використовували косу медіальну техніку за Luyet C. Візуалізацію проводили за допомогою УЗ-апарату експертного класу M-turbo (Sonosite, USA). Блокаду з наступною катетеризацією виконували до початку оперативного втручання.

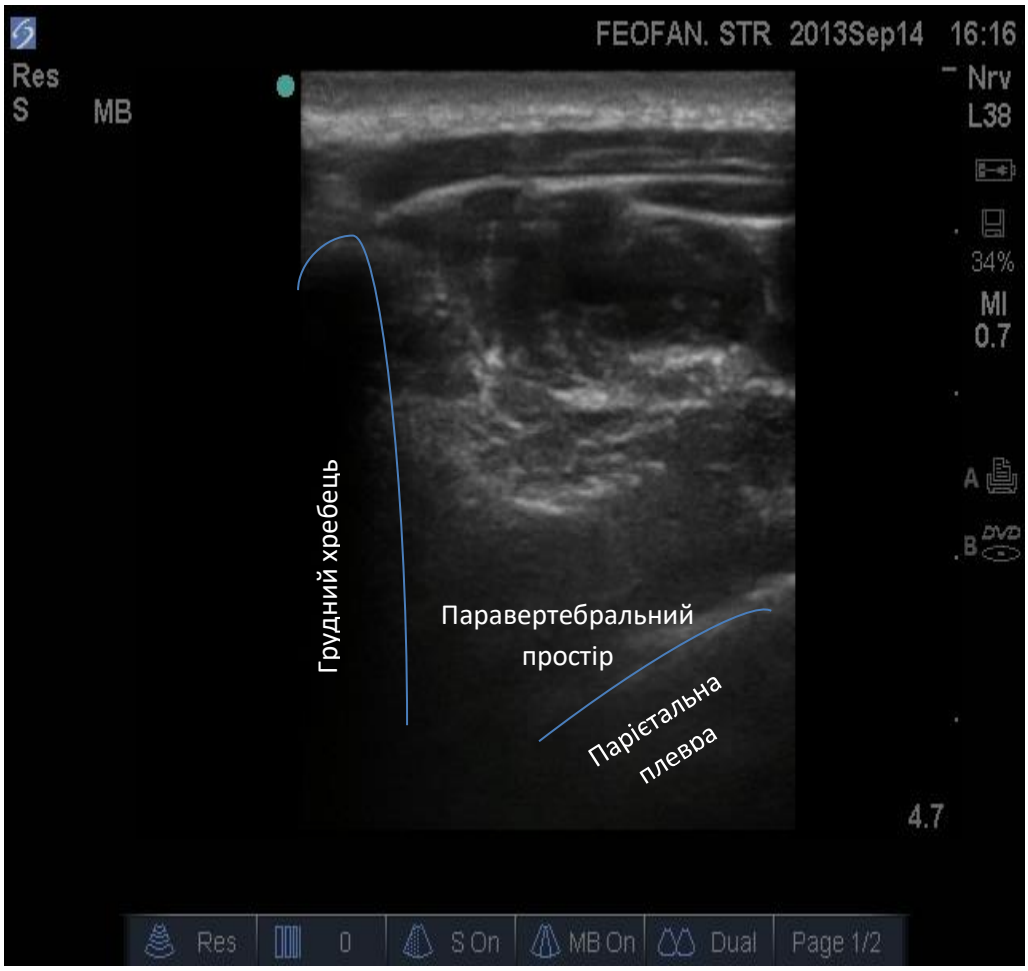
Ультразвуковий лінійний датчик із частотою 10-12 мГц розташовували в косому положенні на рівні Th_v, попередньо наносячи шар гелю для ультразвукових досліджень. На малюнку 3.3.1. схематично показано взаємне розташування УЗ-датчика по відношенню до кісткових структур (хребта та ребер). Стрілкою вказано місце пункції та напрямок просування голки. Кольором виділені міжреберні нерви та судини.



Мал. 3.3.1. Розташування УЗ-датчика при виконанні косої блокади за Luyet.

В нестерильних умовах визначали локализацію паравертебрального простору, обирали найбільш зручне розташування біля хворого для проведення блокади.

На малюнку 3.3.2. показана УЗ-картина паравертебрального простору. Білим контуром виділені парієтальна плевра та край грудного хребця.



Мал. 3.3.2. УЗ-картина паравертебрального простору.

Проводилась антисептична обробка шкіри, внутрішньошкірна і підшкірна інфільтрація МА (розчин лідокаїну 2 % - 2мл), покриття датчика стерильною плівкою.

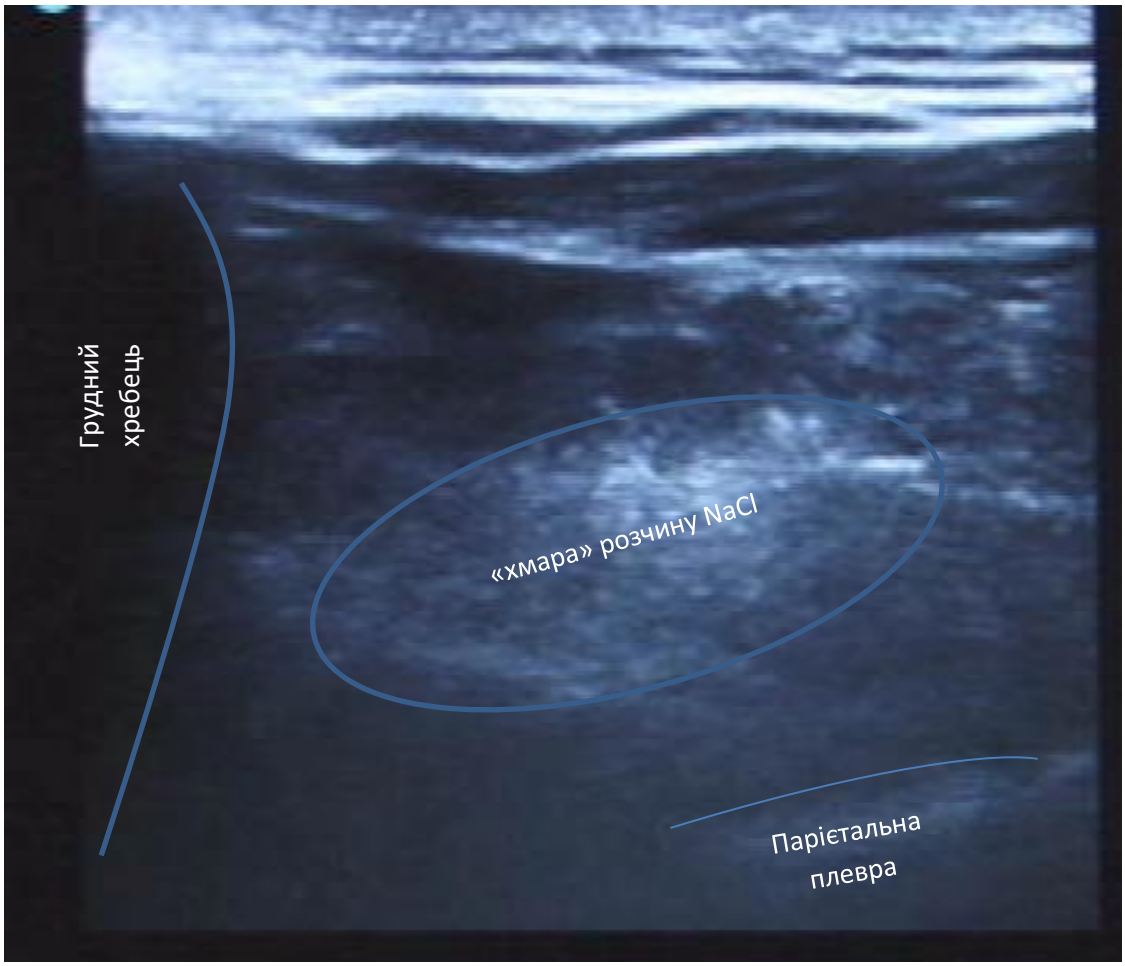
В залежності від боку виконання блокади, датчик фіксували або лівою або правою рукою, протилежною рукою просували голку в положенні in plane. Для пункції і катетеризації використовували набір для пролонгованої регіонарної анестезії їз ізольованою голкою і можливістю катетеризації паравертебрального простору (Contiplex® D Continuous Peripheral Nerve Block Catheter Set; B Braun, Melsungen, Germany).

Застосовували технологію "нерухомої голки", коли розчин через спеціальну з'єднувальну лінію вводив анестезист.

На малюнку 3.3.3. показано положення хворого та лікаря під час виконання пункції та катетеризації паравертебрального простору після стерильної обробки в умовах операційної.

Мал. 3.3.3. Виконання паравертебральної блокади в стерильних умовах операційної.

Після верифікації паравертебрального простору вводили розчин NaCl 0,9 % 1-2мл і виконувалась аспіраційна проба – візуалізація показана на екрані (Мал.3.3.4.). Розповсюдження розчину NaCl в куті між грудним хребцем і плеврою у вигляді "хмари" на УЗ-моніторі свідчило про правильне розташування кінчика голки. Відсутність крові в катетері після аспіраційної проби виключало пункцію судин.



Мал. 3.3.4. Розповсюдження розчину NaCl в паравертебральному просторі.

Після підтвердження верифікації паравертебрального простору і негативної аспіраційної проби вводився розчин ропівакаїну 0,75 % - 10мл (Naropin®, AstraZeneca, Sodertalie Sweden).

Після введення розчину МА голку вилучали. Залишався пластиковий інтрадюсер для проведення постійного катетера.

Через інтрадюсер, під ультразвуковим контролем заводили катетер для післяопераційної аналгезії. Катетер заводили не глибше, ніж на 2,5 см. Правильність розташування катетера перевіряли ультрасонографічно, додатково вводячи 2мл 0,2 % розчину наропіну.

На місце проколу і катетеризації накладали фіксуючу асептичну пов'язку.

Катетер для післяопераційної аналгезії вздовж хребта виводили на передню грудну стінку з боку, протилежному операції. Разом із бактеріальним фільтром фіксували до шкіри.

В наркозній карті робився запис про виконання паравертебральної блокади.

2.4.4. Резюме.

Таким чином, блокада одразу чутливої, рухової та симпатичної гілок робить виконання ПВБ анатомічно обгрунтованим, а блокада оболонок спиного мозку за рахунок менінгеальної гілки робить блокаду співставимою за ефективністю з епідуральною. Це підтвержено в багатьох дослідженнях та мета-аналізах [208, 94, 258, 48]. Крім того, знання анатомії необхідно не лише для вдалого виконання паравертебральної блокади, а й для попередження можливих ускладнень. Не дивлячись на відносну легкість та простоту виконання, пункція паравертебрального простору належить до інвазивних методів і має певні ускладнення. В дослідженні Naja M.Z. at Lonnqvist P.A. з 620 дорослих пацієнтів ускладнення спостерігалися в 6,2 % випадків. Серед таких ускладнень як пункція плевральної порожнини (0,8 %) та пневмоторакс (0,5 %), епідуральне або інтратекальне розповсюдження анестетика (1 %), частіше за все спостерігалася пункція судин (6,8 %) [187].

В дослідженні Renes S.H. та співавт., при катетеризації паравертебрального простору у 36 пацієнтів в 1 випадку спостерігалась катетеризація епідурального простору [209]. В іншому дослідженні, проведеному Cowie B. Та співавт. на трупах, успішність катетеризації паравертебрального простору становила лише 60 %, в 20 % катетер розташовувався превертебрально, в 5 % - епідурально, але розповсюдженість контрастної речовини в епідуральний простір становила 40 % [83].

Слід зазначити, що на даний час розвитку регіонарної анестезії виконання периферичних регіонарних блокад за анатоиічними орієнтирами або за парастезіями є набезпечним, призводить до пошкодження нервових стовбурів, розвитку нейропатії і практично не використовується в світі з початку 80-х років XX століття [222, 223].

Деякі допоміжні методи верифікації паравертебрального простору базуються на застосуванні нейростимуляційної методики або вимірювання тиску

("втрата опору") [159, 212]. Але нейростимуляційна методика має певні недоліки. В дослідженні Choyse A. та співавт., при виконанні аксілярного блоку при силі струму 0,5 мА моторна відповідь виникала лише в 77 % випадків [75].

В нашій роботі ми відмовились від застосування нейростимуляційної методики. Під час виконання роботи було розроблено критерії сонографічної візуалізації паравертебрального простору, доказана ефективність застосування доплерографії з метою запобігання пошкодження судин та запропоновано принципи оптимізації пролонгованої блокади. Розроблено протокол проведення пролонгованої паравертебральної блокади, послідовно та доказово продемонстровано всі етапи виконання блокади.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА РІВНЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ

3.1. Оцінка рівня післяопераційного болю в стані спокою.

В нашій роботі дана оцінка знеболення пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді на протязі 3 діб після торакотомії. Перше оцінювання проводилось через 4 години після операції. Наступні вимірювання проводилися через 24, 36 годин (перша доба), на прикінці другої та третьої доби післяопераційного періоду.

В таблиці 4.1. та на мал. 4.1. подана середня оцінка болю за шкалою ВАШ.

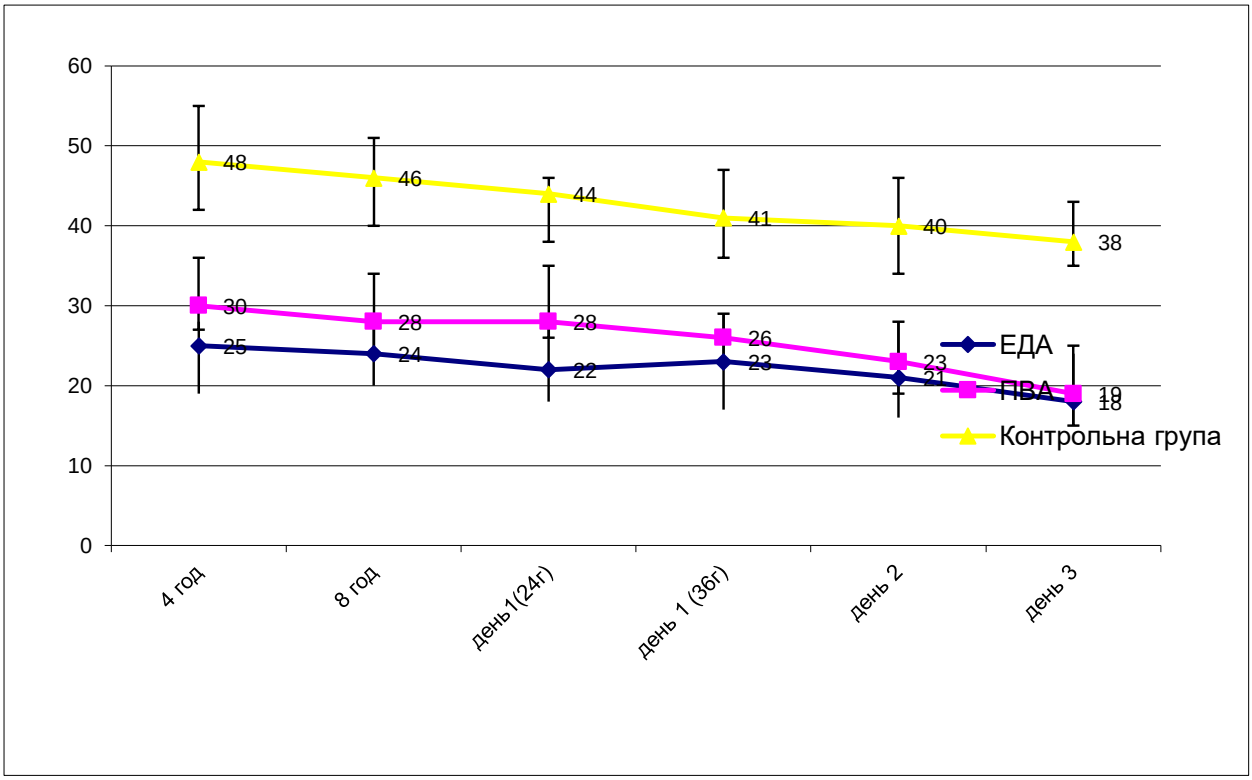
Таблиця 4.1.

Динаміка больового синдрому на основі бальної оцінки ВАШ в порівнюваних групах пацієнтів (середня арифметична, медіана, міжквартильний інтервал)

Періоди дослідження	Показники	ЕДА	ПВА	Контроль ПКА	Оцінка p_1 (ПВА-контроль)	Оцінка p_2 (ЕДА-контроль)
4 година	X Me (25-75%)	24,2 25,0 (19,0-28,0)	29,1 30,0 (27,0-36,0)	48,8 48,0 (42,0-55,0)	p<0,05	p<0,05
8 година	X Me (25-75%)	25,4 24,0 (20,0-29,0)	27,9 28,0 (24,0-34,0)	44,0 46,0 (40,0-51,0)	p<0,05	p<0,05
День 1 (24 год)	X Me (25-75%)	23,8 22,0 (18,0-29,0)	31,4 28,0 (26,0-35,0)	45,5 44,0 (38,0-50,0)	p<0,05	p<0,05
День 1 (36 год)	X Me (25-75%)	24,3 23,0 17,0-29,0)	27,5 26,0 (23,0-32,0)	42,3 41,0 (36,0-47,0)	p<0,05	p<0,05
День 2	X Me (25-75%)	20,4 21,0 (16,0-28,0)	22,3 23,0 (19,0-30,0)	41,0 40,0 (34,0-46,0)	p<0,05	p<0,05
День 3	X Me (25-75%)	20,3 18,0 (15,0-24,0)	18,7 19,0 (15,0-25,0)	38,0 38,0 (35,0-43,0)	p<0,05	p<0,05

Де X – середня арифметична; Me – медіана; (25-75%) – міжквартильний інтервал.

Оцінка p – статистична значимість різниці між групами за критерієм Вілкоксона-Манна-Уітні (різниця між групами статистично значима за всіма періодами).



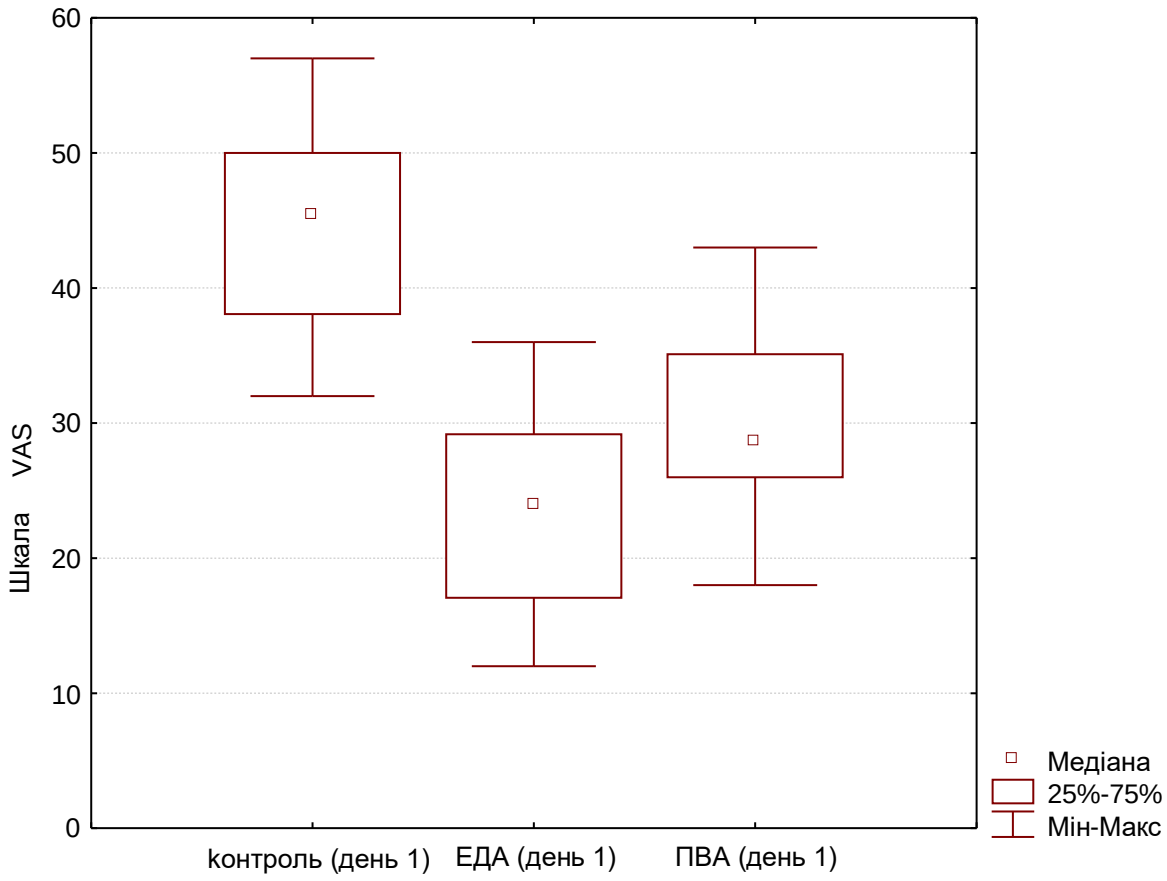
Мал.4.1. Динаміка бальної оцінки VAS в порівнюваних групах пацієнтів (медіана, міжквартильний інтервал)

Через 4 години після закінчення оперативного втручання найнижчий рівень болю за ВАШ був зареєстрований у хворих групи застосування епідуральної анестезії/анальгезії - в 2 рази нижчий в порівнянні з контрольною групою хворих, у яких післяопераційне знеболювання здійснювалось в/в введенням морфіну методом пацієнт-контрольованої анальгезії. У пацієнтів групи паравертебральної анестезії/анальгезії рівень болю за ВАШ був у 1,7 рази менший в порівнянні з контрольною групою хворих, але на 4,9 бали вищий за показники групи ЕДА. Таким чином, на першому етапі дослідження (через 4 години після закінчення оперативного втручання) ЕДА і ПВА забезпечували адекватне післяопераційне знеболення з рівнем інтенсивності болю за ВАШ 24,2 і 29,1 балів відповідно, що на 15,8 і 10,9 балів нижче порогового рівня ефективного знеболення. КПА за показниками ВАШ не забезпечувала адекватного/повноцінного післяопераційного знеболення, оскільки рівень болю

за ВАШ у хворих цієї дослідної групи на 8,8 балів перевищував пороговий рівень ефективного знеболення в 40 балів за ВАШ.

Через 8 годин після закінчення операції рівень болю почав поступово зменшуватись, за винятком групи ЕДА, де рівень болю навіть несуттєво збільшився - на 1,2 бали (з 24,2 до 25,4). Але співвідношення між рівнем болю, як зазначено на мал. 4.1., залишалося незмінним. Так, найнижчий рівень болю був зафіксований в групі ЕДА і складав 25,4 бали за ВАШ, що на 18,6 балів нижче від контрольної групи. В групі ПВА рівень болю за ВАШ був на 16,1 балів нижче від контрольної групи, але на 2,5 балів вище від групи ЕДА і становив 27,9 балів. Таким чином, на другому етапі дослідження (через 8 годин після закінчення оперативного втручання) ЕДА і ПВА забезпечували адекватне післяопераційне знеболення. Рівень інтенсивності болю за ВАШ складав 25,4 і 27,9 балів відповідно, що на 14,6 і 12,1 балів нижче порогового рівня ефективного знеболення. КПА морфіном не забезпечувала адекватного післяопераційного знеболення. Рівень болю за ВАШ в цій групі становив 44,0 бали, що на 4 бали вище порогового рівня ефективного знеболення.

На прикінці першої доби (через 24 години після операції) групи нейроаксіальної (епідуральної) та регіонарної (паравертебральної) анальгезії продемонстрували гарний знеболючий ефект. При оцінці болю за ВАШ найнижчий рівень був зареєстрований в групі ЕДА і становив 23,8 балів, що на 21,7 балів нижче від контрольної групи і на 16,2 балів нижче від порогового рівня ефективного знеболення. В групі ПВА рівень болю становив 31,4 бали, що на 14,1 балів нижче від контрольної групи і на 8,6 балів нижче від порогового рівня ефективного знеболення. В контрольній групі КПА морфіном на прикінці першої доби післяопераційного періоду рівень болю становив 45,5 балів за ВАШ і на 5,5 балів перевищував пороговий рівень ефективного знеболення в 40 балів. Не дивлячись на доволі значні дози морфіну (42,83 ± 13,23 мг/добу), які використовувалися для знеболення, в цій групі не вдалося досягти задовільного рівня знеболення.

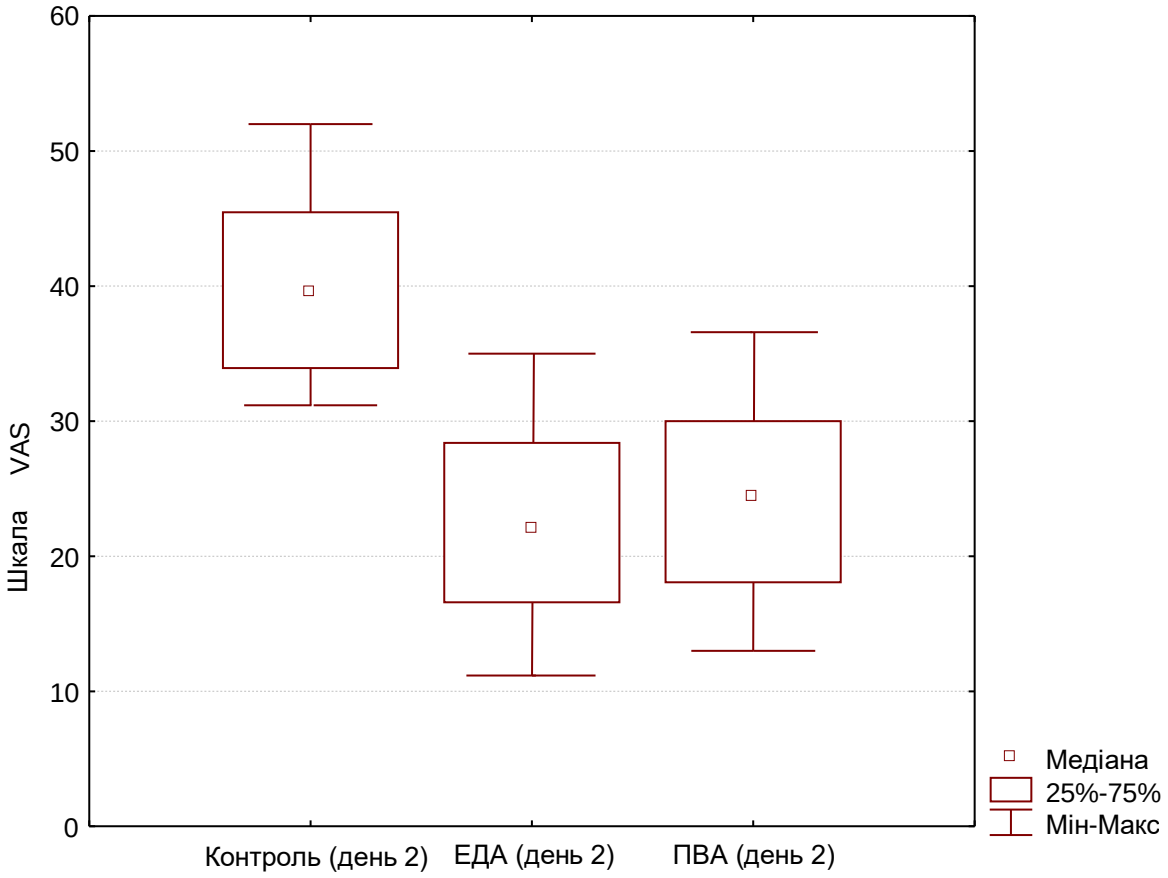


Мал. 4.2. Оцінка за ВАШ в першу добу післяопераційного періоду.

Через 36 годин, на другу добу післяопераційного періоду найнижчий рівень болю за ВАШ зберігався у хворих в групі, в якій застосовували епідуральну анальгезію – в 1,74 рази менший в порівнянні з контрольною групою. В групі пацієнтів з паравертебральною анальгезією рівень болю за ВАШ також зберігався нижчим за контрольну групу – в 1,5 рази, але на 3,2 бала вищий в порівнянні з групою ЕДА. Таким чином, через 36 годин після операції, епідуральна та паравертебральна анальгезія продовжували забезпечувати адекватний рівень післяопераційного знеболення. Інтенсивність болю становила 24,3 бали за ВАШ в групі ЕДА і 27,5 балів за ВАШ в групі ПВА, що було на 15,7 і 12,5 балів відповідно нижче порогового рівня ефективного знеболення. В контрольній групі рівень болю зменшився і становив 42,3 бали, але все одно не забезпечував адекватного післяопераційного знеболення в 40 балів за ВАШ і перевищував цей поріг на 2,3 бали.

Наприкінці другої доби пріоритет за ефективним післяопераційним знеболенням зберігався за епідуральною і паравертебральною анальгезією.

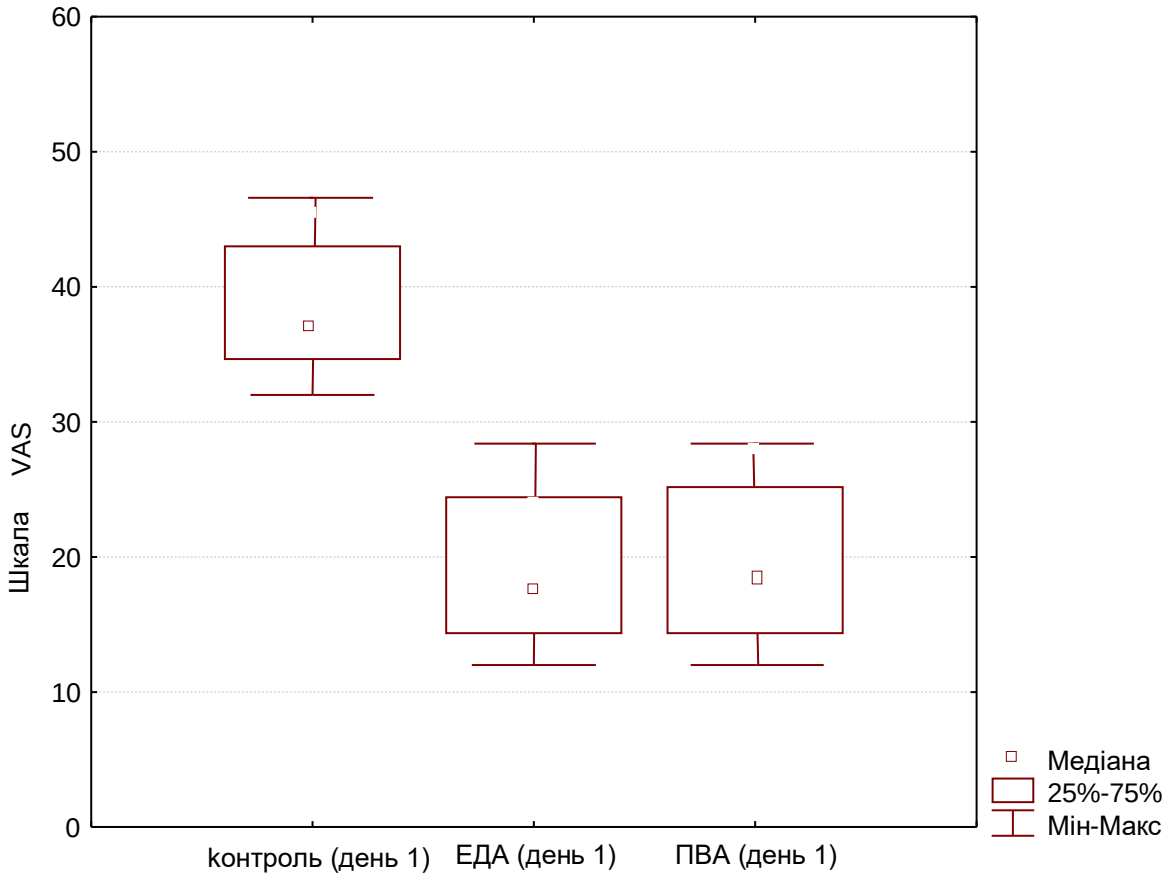
Рівень болю за ВАШ між цими групами був приблизно однаковим і становив 20,4 і 22,3 бали відповідно. Але група з ЕДА все ж таки забезпечувала кращий знеболюючий ефект на 1,9 бали в порівнянні з групою ПВА. При порівнянні епідуральної і паравертебральної анальгезії з контрольною групою рівень болю був в 2 рази меншим.



Мал 4.3. Оцінка за ВАШ в другу добу післяопераційного періоду.

Лише на третю добу післяопераційного періоду вдалося досягти адекватного рівню знеболення в контрольній групі, де рівень болю становив 38,0 балів за ВАШ. Але найбільший знеболюючий ефект залишався в групах нейроаксіальної (ЕДА) і регіонарної (ПВА) анальгезії – 20,3 і 18,7 балів за ВАШ відповідно і був в 2 рази ефективніше за контрольну групу. Слід відмітити, що на третю добу післяопераційного періоду вдалося досягти найефективнішого рівню знеболення в групі паравертебральної аналгезії, де він становив 18,7 балів за ВАШ, що на 1,6 балів менше від групи ЕДА і на 19,3 бали від контрольної

групи. В групі ЕДА також було досягнуто адекватного рівню знеболення – 20,3 бали, що на 17,7 балів менше від контрольної групи.



Мал. 4.4. Оцінка за ВАШ в третю добу післяопераційного періоду.

Слід відмітити, що незважаючи на постійну внутрішньовенну інфузію достатньо великої дози морфіну (від 30 до 50 мг/добу із середньою швидкістю 0,02 мг/кг/добу), яка проводилась пацієнтам в контрольній групі, в післяопераційному періоді вдалося досягти рівня болю менше 40 балів за ВАШ лише на третю добу післяопераційного періоду, що вважається критерієм ефективного знеболення. В обох дослідних групах оцінка за ВАШ жодного дня не перевищувала відмітку в 40 балів, що забезпечувало емоційний комфорт і ранню реабілітацію пацієнтів.

Таким чином, отриманні результати дослідження адекватності післяопераційного знеболення в трьох дослідних групах хворих після торакотомії свідчать, що найефективнішим методом післяопераційного

знеболювання на протязі першої доби післяопераційного періоду виявилася епідуральна анестезії/анальгезія ропівакаїном. На протязі другої доби ефективність післяопераційного знеболення за допомогою пролонгованої паравертебральної блокади була співставима з ефективністю епідуральної анестезії/анальгезії, а на третю добу ефективність ПВА навіть перевищила ЕДА.

На всіх етапах дослідження ЕДА і ПВА забезпечували повноцінне післяопераційне знеболення – в жодному випадку показники ВАШ не перевищували 40 балів.

На всіх етапах дослідження ЕДА і ПВА за ефективністю післяопераційного знеболення суттєво переважали метод КПА морфіном, що знайшло своє відображення в майже в 2 рази нижчих показниках болю за ВАШ.

На протязі двох діб післяопераційного періоду у пацієнтів контрольної групи показники болю за ВАШ були вищими 40 балів, що може свідчити про недостатню ефективність післяопераційного знеболювання, не зважаючи на високі добові дози морфіну, які у більшості пацієнтів цієї групи перевищували 50 мг/добу.

3.2.Оцінка ефективності післяопераційного знеболення під час проведення дослідження ФЗД.

В ранньому післяопераційному періоді нами було проведено оцінювання результатів знеболення різних методик. Визначення показників функції зовнішнього дихання, під час якого відбувається максимальне напруження м'язів дихальної мускулатури, ми використовували для оцінки ефективності досліджуваних методів післяопераційного знеболювання за допомогою визначення ВАШ під час рухової активності пацієнтів. Функцію зовнішнього дихання виконували на другу добу після операції.

Слід відмітити, що при аналізі рівня болю за ВАШ під час виконання ФЗД, інтенсивність больового синдрому суттєво зростала, особливо в контрольній групі. Незважаючи на суттєво більші дози наркотичних анальгетиків, рівень болю на другу добу післяопераційного періоду в контрольній групі був значно вищим і складав 62 бала. В дослідних групах рівень болю був приблизно однаковим і складав 39 балів в группі ЕДА і 35 балів в групі ПВА (таблиця 4.2.).

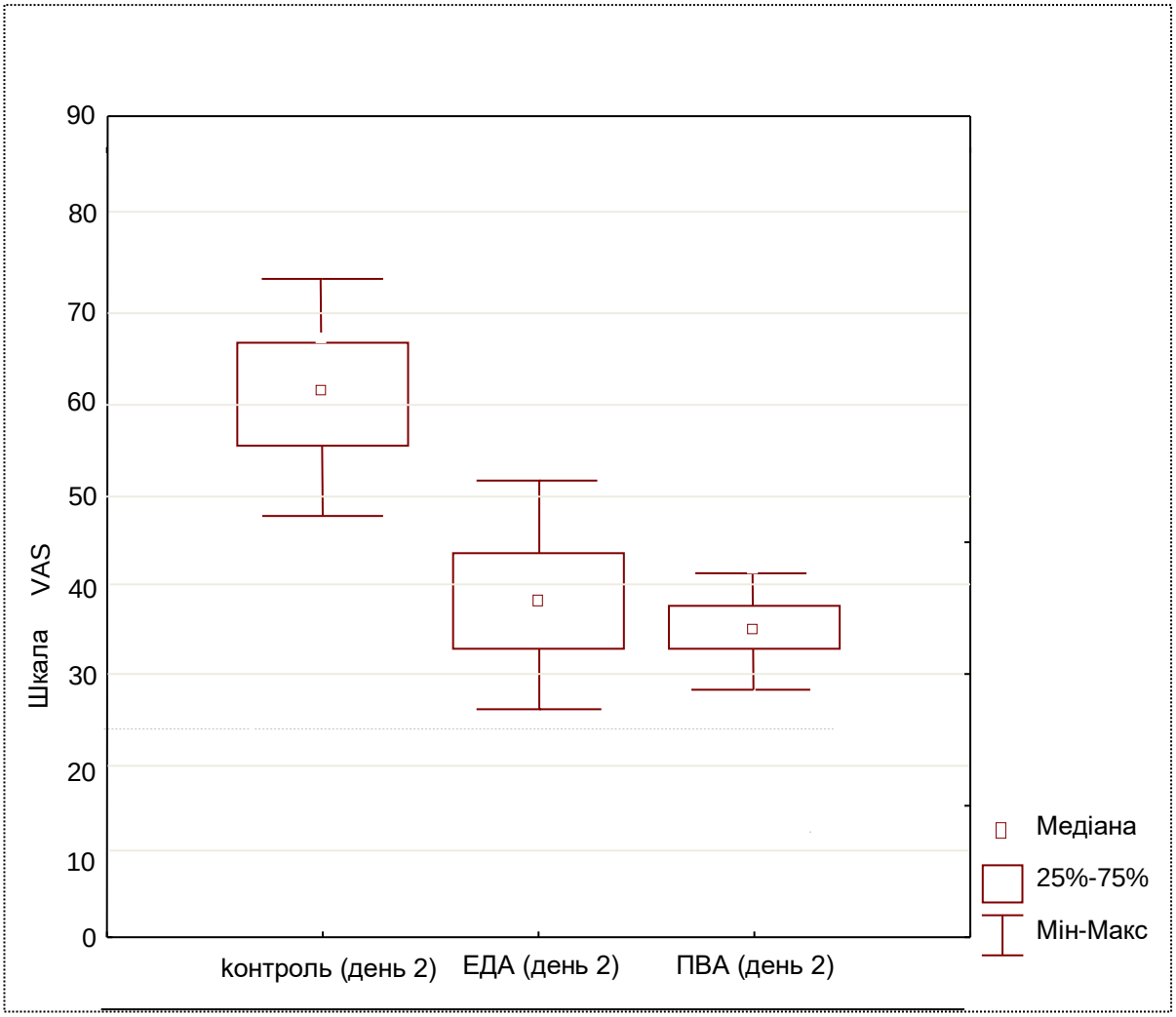
Таблиця 4.2.

Бальна оцінка ВАШ під час виконання ФЗД в порівнюваних групах пацієнтів (середня арифметична, медіана, міжквартильний інтервал)

Періоди (дні)	**Показники**	**ЕДА**	**ПВА**	**Контроль ПКА**	**Оцінка p_1** (ПВА-контроль)	**Оцінка p_2** (ЕДА-контроль)
День 2	X Me (25-75%)	38,7 39,0 (32,0-43,0)	33,8 35,0 (32,0-38,0)	61,2 62,0 (55,0–65,0)	$p<0,05$	$p<0,05$

Де X – середня арифметична; Me – медіана; (25-75%) – міжквартильний інтервал. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами за критерієм Вілкоксона-Манна-Уітні.

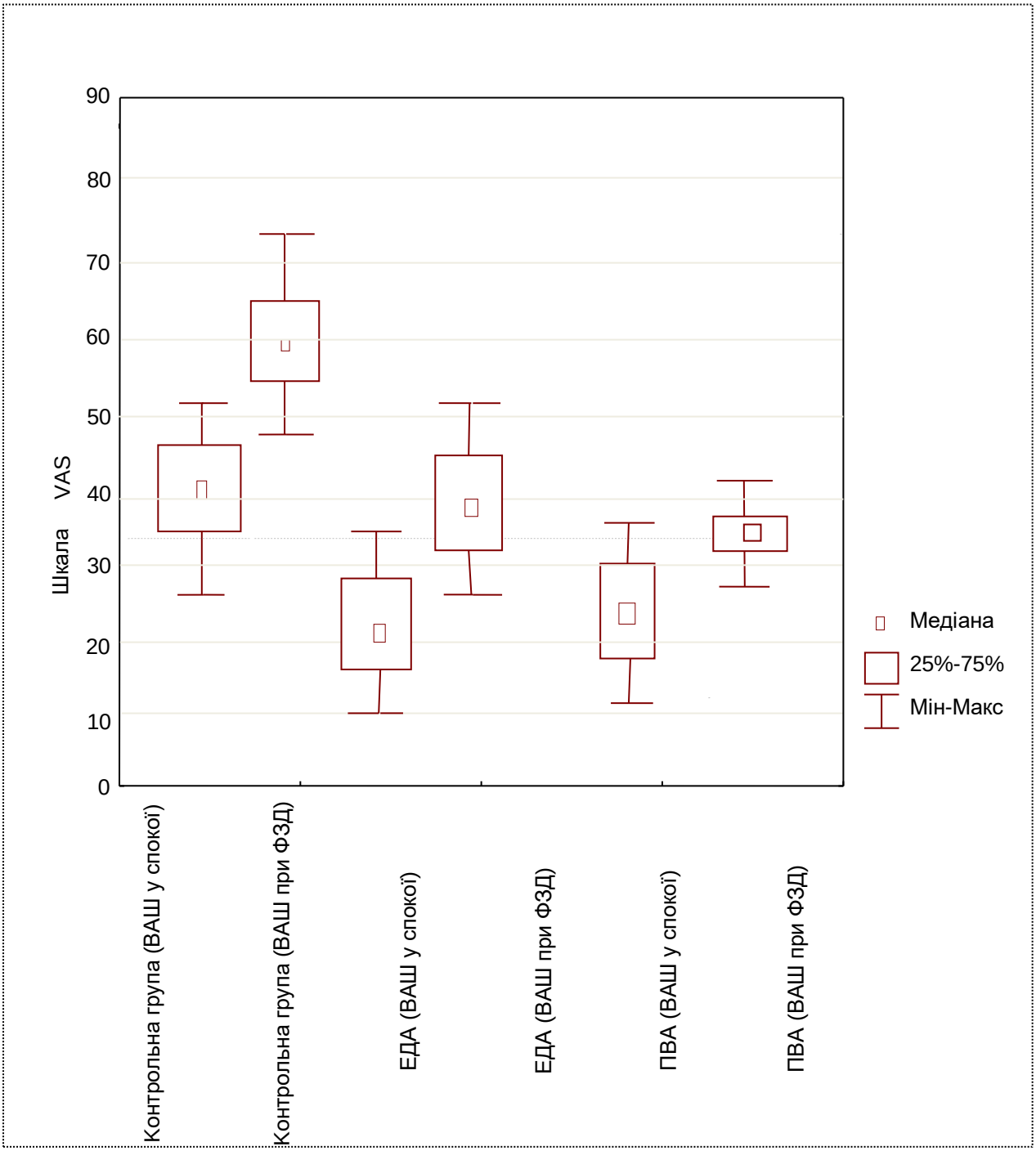
При аналізі показників болю за ВАШ слід відмітити, шо максимальний показник був зафіксований в групі із паравертебральною блокадою і не перевищував 41 бал. В групі епідуральної блокади цей показник становив практично 52 бали, але в контрольній групі знеболення морфіном у деяких пацієнтів цей показник досягав 74 балів.



Мал.4.5 Оцінка за ВАШ під час ФЗД в другу добу післяопераційного періоду.

Найкращий знеболюючий ефект під час виконання ФЗД спостерігався в двох дослідних групах, а саме: пролонгованої епідуральної і пролонгованої паравертебральної блокади. Пролонгована паравертебральна блокада забезпечувала кращий знеболюючий ефект.

Для порівняння ефективності різних методів знеболення в стані спокою та під час виконання ФЗД на другу добу після операції, нами було проведено співставлення результатів, які наведено на мал. 4.6.



Мал. 4.6. Оцінка за ВАШ в спокої і під час ФЗД на 2 добу післяопераційного періоду.

Під час виконання ФЗД в контрольній групі відмічене зростання інтенсивності болю на 20,2 бали за ВАШ. В групі ЕДА зареєстровано зростанн рівня болю на 18,3 бали, а в групі ПВА лише на 11,5 балів. Аналіз діаграми також показав, що площа показників групи із ПВА (від 25 % до 75 %) значно менша,

ніж в контрольній групі і в групі з ЕДА, а найвищі зареєстровані показники в порівнянні з іншими групами також менші.

Аналізуючи тенденцію зростання інтенсивності больового синдрому під час виконання ФЗД, можна помітити, що найменший рівень відмічався в групі ПВА. Не набагато більший рівень болю був в групі ЕДА. Значно гірші показники відзначалися в контрольній групі. Кращий знеболюючий ефект в групі пролонгованої паравертебральної блокади обумовлений найбільш близьким місцем впливу анестезуючого засобу на ланцюг проведення больового імпульсу від місця операційної травми, а саме на етапі трансмісії.

В нашій роботі було показано, що ПВА забезпечувала більш ефективний знеболюючий захист під час виконання ФЗД – фізичного навантаження на дихальну мускулатуру. Саме у хворих цієї групи був зареєстрований найнижчий рівень болю за ВАШ – в 1,8 раза нижчий від контрольної групи і становив 33,8 балів проти 61,2 відповідно. У пацієнтів групи епідуральної анальгезії рівень болю за ВАШ був у 1,6 зази менший в порівнянні з контрольною групою, але на 4,9 бали вищий за показники групи ПВА. Таким чином, на етапі фізичного навантаження дихальної мускулатури (виконання ФЗД) ПВА і ЕДА забезпечували адекватне післяопераційне знеболення з рівнем інтенсивності болю за ВАШ 33,8 і 38,7 балів відповідно, що на 6,2 і 1,3 бали нижче порогового рівня ефективного знеболення. Контрольна група за показниками ВАШ не забезпечувала адекватного знеболення під час фізичного навантаження дихальної мускулатури, оскільки рівень болю за ВАШ у хворих цієї дослідної групи на 21,2 бали перевищував пороговий рівень ефективного знеболення в 40 балів за ВАШ.

В роботі M.Scarci та співавт. [218] наведено дані стосовно оцінки рівня знеболення за ВАШ у стані спокою та при кашлі. Рівень болю був нижчим у групі ПВА. Але як в зарубіжній, так і у вітчизняній літературі відсутні дані стосовно рівня болю під час виконання ФЗД.

3.3. Оцінка показників ФЗД при використанні різних методів знеболення.

Респіраторні ускладнення після всіх хірургічних втручаннь є небажаними, оскількі збільшують показники захворюванності, смертності, термін перебування в стаціонарі і, як наслідок, вартість лікування [110].

Ефективне зовнішне дихання, рання екстубація та активізація пацієнта відіграють важливу роль у відновлювальному періоді у хворих після операцій взагалі і, особливо, після операцій на легенях [237].

Для оцінки ефективності зовнішнього дихання використовувалась спірометрія. Дослідження проводили до операції та на другу добу післяопераційного періоду.

Для оцінки статичного легеневого об'єму нами було обрано життеву ємність легень (ЖЄЛ), за допомогою якої оцінювались рестриктивні зміни. Для оцінки динамічного вентиляційного параметру (оцінювались обструктивні зміни) - об'єм форсованого видиху за 1 секунду ($ОФВ_1$). Ці критерії оцінки ФЗД є загально прийнятими в світі та використовуються найчастіше у хворих після торакотомії [238]. Показники вимірювалися у % по відношенню до нормальних значень і розраховувалися автоматично спірометричним апаратом MS-PFT analiser unit (Jaeger, Germani) по номограмі в залежності від зросту та ваги пацієнта.

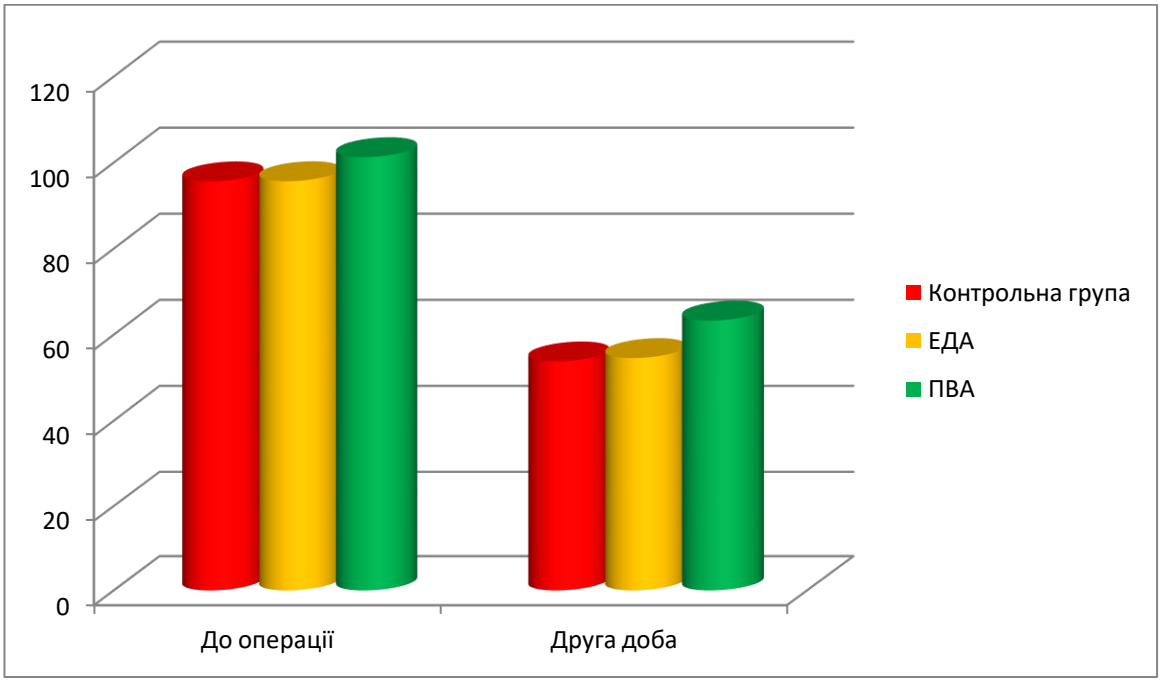
При дослідженні були виявлені наступні показники (Таблиці 4.3.1. і 4.3.2.)

Таблиця 4.3.1.

Динаміка життєвої ємності легень до операції та на другу добу після операції в порівнюваних групах пацієнтів.

ЖЄЛ %	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=36 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=19 **Me±m$_e$**	P
До операції	95,66 ± 24,30	95,69 ± 15,68	101,28 ± 21,2	P=0, 564
Друга доба	53,8 ± 15,9	54,58 ± 17,28	63,29 ± 21,47	P=0, 227

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами за критерієм Краскела-Уоліса.



Мал. 4.3.1. Динаміка життєвої ємності легень до операції та на другу добу після операції в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

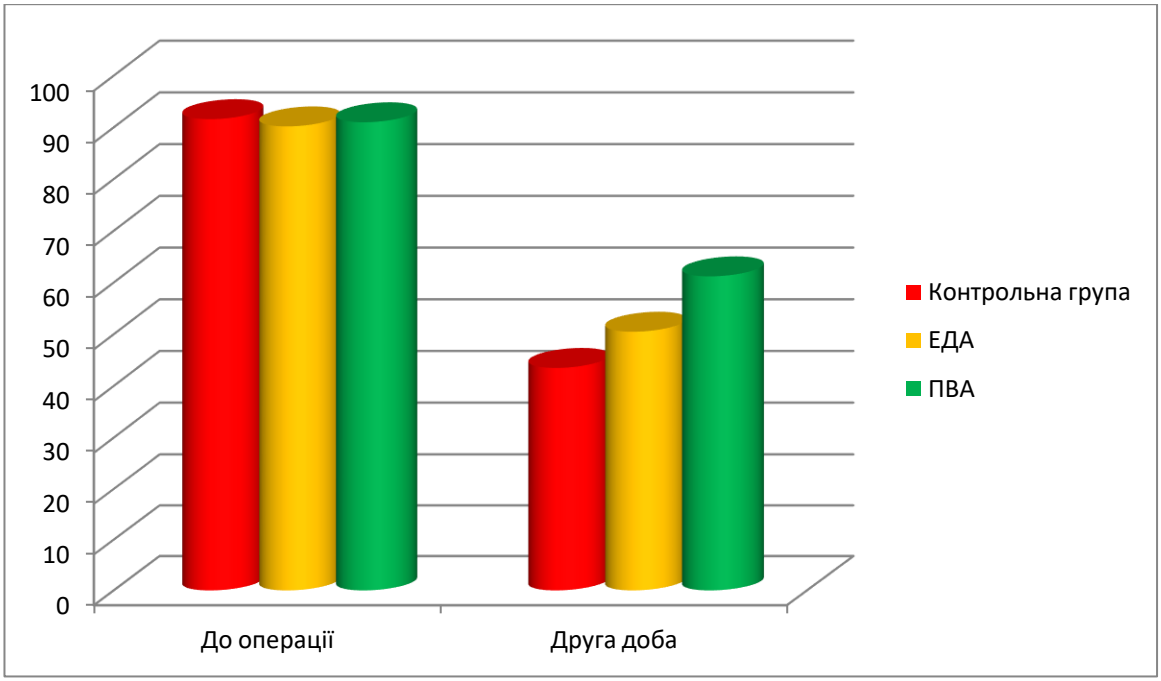
Вихідний показник ЖЕЛ в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 95,66 ± 24,3 % в контрольній групі, 95,69 ± 15,68 % в групі ЕДА і 101,28 ± 21,2 % в групі ПВА. При оцінюванні результатів спірометрії на другу добу після операції показники ЖЕЛ в групі ПВА були кращими і становили 63,29 ± 21,47 %, але різниця була статистично не значима. В групі ЕДА і контрольній групі були приблизно однаковими і становили 54,58 ± 17,28 % і 53,8 ± 15,9 % відповідно.

Таблиця 4.3.2.

Динаміка об'єму форсованого видиху за 1 секунду до операції та на другу добу після операції в порівнюваних групах пацієнтів.

$ОФВ_1$ %	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=36 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=19 **Me±m$_e$**	P
До операції	91,6 ± 26,30	90,2 ± 17,54	91 ± 18,62	P=0, 967
Друга доба	43,5 ± 14,05	50,5 ± 16,6	61,2 ± 19,91	P=0, 107

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами за критерієм Краскела-Уоліса.



Мал. 4.3.2. Динаміка об'єму форсованого видиху за 1 секунду до операції та на другу добу після операції в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

При аналізі показників ОФВ$_1$ спостерігалась схожа картина. Вихідний рівень в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 91,6 ± 26,30% в контрольній групі, 90,2 ± 17,54 % в групі ЕДА і 91 ± 18,62 % в групі ПВА. На другу добу після операції кращий результат, так само як і при оцінці ЖЕЛ, був в групі ПВА і складав 61,2 ± 19,91 %. В групі ЕДА і контрольній групі показники були дещо гіршими за групу ПВА і складали 50,5 ± 16,6 % і 43,5 ± 14,05 % відповідно, але різниця була статистично не значима (P > 0,05).

Таким чином, за даними спірометрії в групі пацієнтів, де для знеболення використовувалася паравертебральна аналгезія, показники ЖЕЛ на 8,71 % були кращими при порівнянні з показниками ЖЕЛ у пацієнтів, яким для знеболення використовувалася епідуральна аналгезія та на 9,49 % кращими від контрольної групи. Крім того, при максимальному напруженні дихальної мускулатури

(дослідження ОФВ$_1$) різниця між показниками в дослідних групах збільшилася. Так, при порівнянні показників в групі пацієнтів ПВА з показниками групи пацієнтів ЕДА різниця становила 10,7 % на користь першої, а при порівнянні пацієнтів групи ПВА з контрольною групою – 17,7 %.

Таким чином, можна зробити висновок, що пролонгована ПВА в порівнянні з іншою дослідною групою (ЕДА) та контрольною групою мала дещо кращий вплив на показники зовнішнього дихання.

Проте нормальна спірометрія показує виключно вентиляційні розлади - але не розлади дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану або стан легеневої перфузії, які впливають на стан газового складу артеріальної крові [239].

3.4. Резюме.

В нашій роботі проведено дослідження рівню болю у хворих після торакотомії як в стані спокою, так і під час фізичного навантаження дихальної мускулатури. В стані спокою в групах дослідження, які включали нейроаксіальну та регіонарну анальгезяю був досягнений кращий рівень знеболення в порівнянні з контрольною групою. Під час фізичного навантаження дихальної мускулатури, як і в стані спокою, найкращі показники були в дослідних групах, але найменший рівень болю відмічався в групі ПВА.

Так само, як і при оцінці рівню болю в стані спокою і під впливом фізичного навантаження дихальної мускулатури, під час форсованого дихання показники вентиляції в групі ПВА були кращими в порівнянні з групою ЕДА , ніж при спокійному диханні.

Отримані нами результати співпадають з більшістю порівняльних досліджень методів нейроаксіальної і регіонарної анальгезії у пацієнтів після торакотомії.

В одному з перших мета-аналізів рандомізованих досліджень було продемонстровано порівняний аналгетичний ефект між епідуральною і паравертебральною анальгезією протягом 4, 8, 24 і 48 годин після операції [111].

В одному з останніх мета-аналізів, який був проведений в 2014 році і включав 18 досліджень за участю 777 пацієнтів, також було продемонстровано порівняний знеболюючий ефект між епідуральною і паравертебральною анальгезією протягом 4, 8, 24 і 48 годин [94].

Рівень болю в контрольній групі (ПКА) з використанням морфіну протягом 48 годин також був порівняний з результатами світових досліджень [53].

У всіх дослідженнях вивчався рівень болю протягом 48 годин післяопераційного періоду. В нашому дослідженні дана оцінка рівню післяопераційного знеболення за ВАШ протягом 3-х діб післяопераційного періоду, адже саме в цей період відчувається найсильніший біль у хворих після торакотомії, який пов'язаний з початком більш активної рухливості пацієнтів. Крім того, у великому мета-аналізі, який було опубліковоно в 2016 році [258], було проаналізовано 14 досліджень (в цілому 698 оперованих хворих після торакотомії). Порівнювалась ефективність та безпека пролонгованої епідуральної та паравертебральної блокади. Одним з критеріїв оцінки під час фізичного навантаження дихальної мускулатури був рівень болю за ВАШ під час кашлю. ПВА була порівняна до ЕДА, але в жодному з 14 досліджень не оцінювали рівень болю під час виконання ФЗД. З метою проведення більш обєктивного дослідження ми оцінювали рівень болю за ВАШ під час виконання спірометрії. Отримані в нашому дослідженні данні порівняні із данимі світових досліджень. Нейроаксіальні і регіонарні методи знеболення в нашому дослідженні продемонстрували відмінну якість післяопераційної аналгезії як в стані спокою, так і під час виконання спірометрії.

При порівнянні показників ФЗД у хворих після торакотомії з даними світових досліджень, на другу добу після операції [218] в обох дослідних групах ми отримали співпадіння показників. Епідуральна і паравертебральна анальгезія продемонстрували кращій вплив на ФЗД, ніж знеболення, яке було застосовано в контрольній групі.

РОЗДІЛ 4
РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗНЕБОЛЕННЯ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ

4.1.Оцінка КЛР та показників газового складу артеріальної крові.

В клінічній практиці для оцінки газового складу артеріальної крові зазвичай достатньо використання наступних показників: парціальної напруги кисню (pO_2), парціальної напруги вуглекислого газу (pCO_2) та pH крові [240]. В нашій роботі ми також використовували ці параметри з метою оцінки впливу післяопераційного больового синдрому в умовах трьох різновидів післяопераційного знеболення на функцію органів системи дихання. Результати дослідження наведено в таблицях 4.4.1.- 4.4.3.

Таблиця 4.4.1.

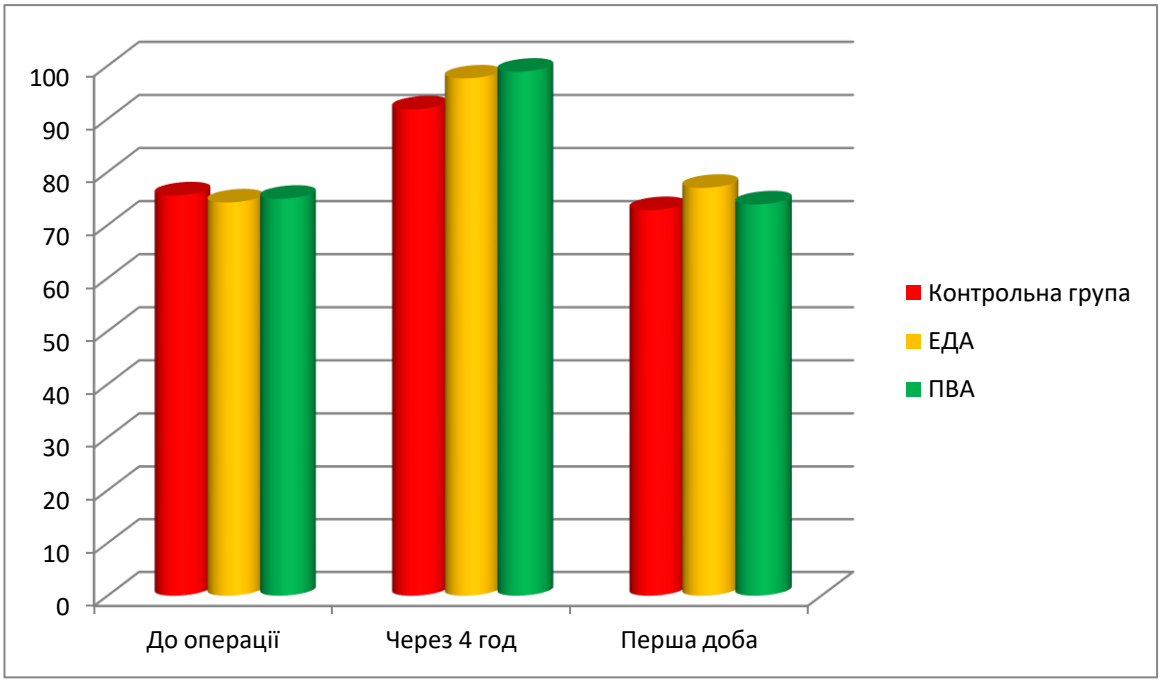
Динаміка показника pO_2 (mmHg) до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

pO_2 mmHg	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=37 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=31 **Me±m$_e$**	P
До операції	75,58 ± 16,01	74,25 ± 12,02	74,94 ± 13,47	P = 0,926
Через 4 год.	91,79 ± 31,75	97,61 ± 37,23	98,88 ± 38,28	P = 0,792
Перша доба.	72,81 ± 24,60	77,00 ± 26,36	73,88 ± 31,27	P = 0,800

One-way ANOVA

Test of SS Whole Model vs. SS Residual (Po2.sta)

Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал.4.4.1. Динаміка показника pO_2 (mmHg) до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Вихідний показник pO_2 в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 75,58 ± 16,01 mmHg в контрольній групі, 74,25 ± 12,02 mmHg в групі ЕДА і 74,94 ± 13,47 mmHg в групі ПВА. Враховуючи проведення всім хворим інсуфляції зволоженого кисню після операції, рівень pO_2 в артеріальній крові через 4 години був вищий. В дослідних групах (ЕДА і ПВА) показники були статистично недостовірно вищими - 97,61 ± 37,23 mmHg і 98,88 ± 38,28 mmHg відповідно. В контрольній групі - 91,79 ± 31,75 mmHg, але цей показник не виходив за межі нормальних значень. На першу добу післяопераційного періоду при диханні атмосферним повітрям показники в усіх трьох групах наблизилися до вихідного рівня і складали 72,81 ± 24,60 mmHg в контрольній групі, в двох дослідних групах - 77,00 ± 26,36 mmHg в групі ЕДА і 73,88 ± 31,27 mmHg в групі ПВА.

При знеболенні різними методами рівень парціального напруження кисню в артеріальній крові залишався в межах нормальних значень. Таким чином, всі методики, що застосовувались в нашій роботі, не призводили до розвитку артеріальної гіпоксемії.

Таблиця 4.4.2.

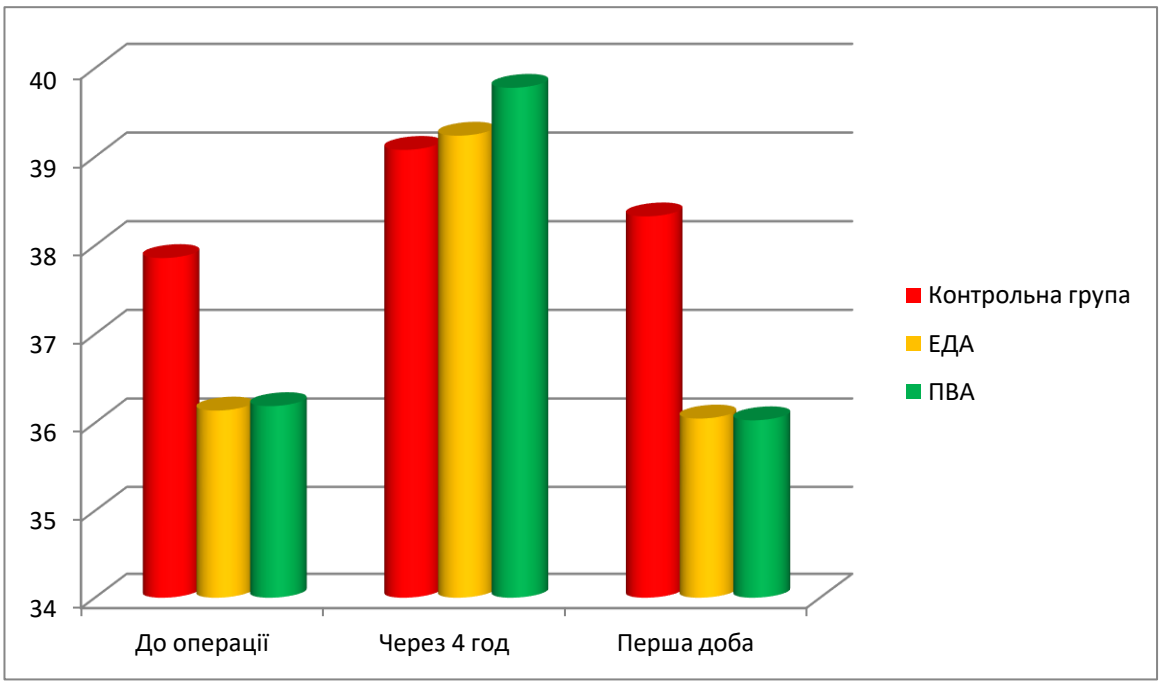
Динаміка показника pCO_2 (mmHg) до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

pCO_2 mmHg	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	37,86 ± 5,20	36,14 ± 3,78	36,19 ± 5,01	P = 0,262
Через 4 год.	39,08 ± 4,75	39,24 ± 5,86	39,78 ± 5,14	P = 0,911
Перша доба.	38,33 ± 4,02	36,05 ± 4,33	36,03 ± 4,04	P = 0,055

One-way ANOVA

Test of SS Whole Model vs. SS Residual (Po2.sta)

Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 4.4.2. Динаміка показника pCO_2 (mmHg) до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Вихідний показник pCO_2 в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 37,86 ± 5,20 mmHg в контрольній групі, 36,14 ± 3,78 mmHg в групі ЕДА

і 36,19 ± 5,01 mmHg в групі ПВА. Через 4 години після операції в дослідних групах показники були наступними - 39,24 ± 5,86 mmHg в групі ЕДА і 39,78 ± 5,14 mmHg в групі ПВА. В контрольній групі - 39,08 ± 4,75 mmHg. На першу добу післяопераційного періоду показники складали в контрольній групі - 38,33 ± 4,02 mmHg, в двох дослідних групах (ЕДА і ПВА) - 36,05 ± 4,33 mmHg і 36,03 ± 4,04 mmHg відповідно.

Таким чином, при знеболенні різними методами рівень pCO_2 залишався в межах нормальних значень. Всі методики, що застосовувались в нашій роботі, не призводили до порушень вентиляції та розвитку гіпо- або гіперкапнії.

Таблиця 4.4.3.

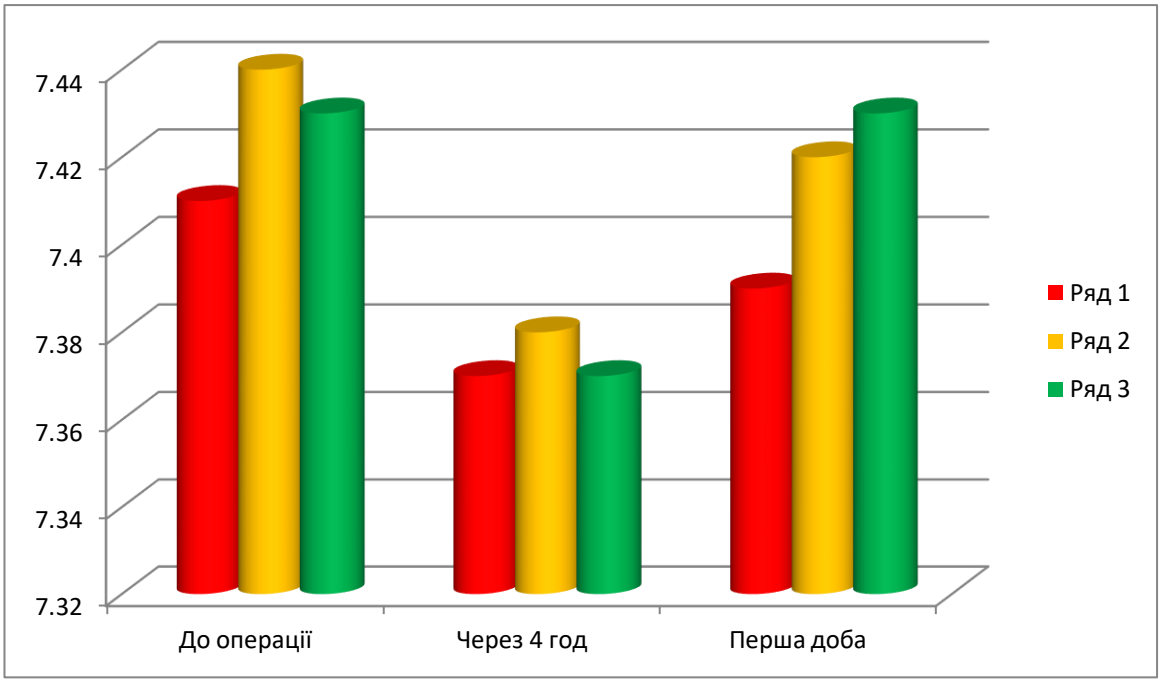
Динаміка показника pH до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

pH	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	7,41 ± 0,06	7,44 ± 0,04	7,43 ± 0,04	P = 0,033
Через 4 год.	7,37 ± 0,04	7,38 ± 0,06	7,37 ± 0,05	P = 0,806
Перша доба.	7,39 ± 0,03	7,42 ± 0,04	7,43 ± 0,08	P = 0,046

One-way ANOVA

Test of SS Whole Model vs. SS Residual (Po2.sta)

Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 4.4.3. Динаміка показника pH до операції, через 4 години після операції та на першу добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Вихідний показник pH в усіх трьох групах був приблизно однаковий і коливався в межах 7,41 – 7,44. Статистична різниця була достовірно значима (P < 0,05), але показники pH не виходили за межи нормальних значень. Через 4 години після операції в дослідних групах показники pH статистично недостовірно коливалися в межах 7,37 – 7,38 (P > 0,05). На першу добу післяопераційного періоду було отримано статистично значиму різницю (P < 0,05) - показники pH коливалися в межах від 7,39 в контрольній групі до 7,43 в групі ПВА, але не виходив за межи нормальних значень. Таким чином, при знеболенні різними методами рівень pH залишався в межах нормальних значень. Всі методики, що застосовувались в нашій роботі, не призводили до порушень кислотно-лужної рівноваги.

Таким чином, всі досліджувані нами різновиди післяопераційної аналгезії суттєво не впливали на парціальне напруження кисню і CO_2 в артеріальній крові пацієнтів, а також на pH артеріальної крові, що свідчить про відсутність негативного впливу застосованих методик післяопераційної анальгезії на функцію органів системи дихання – не порушували дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану.

4.2.Аналіз використання наркотичних анальгетиків в комплексі знеболення після торакотомії.

В нашій роботі була проведена оцінка використання наркотичного анальгетика (морфіну гідрохлорид) в трьох групах дослідження. В контрольній групі протягом першої доби після операції застосовувалася внутрішньовенна анальгезія морфіном, що контролювалася пацієнтом в умовах відділення інтенсивної терапії.

В двох дослідних групах хворі в умовах відділення інтенсивної терапії в плановому порядку одноразово отримували розчин морфіну внутрішньом'язово та додатково за вимогою пацієнтів у випадках недостатнього знеболення.

В усіх трьох групах хворі отримували планово НПЗЗ (кеторолаку трометамін) в дозі 90 мг/добу внутрішньом'язово (по 30 мг з інтервалом 8 годин) протягом трьох діб. В двох дослідних групах (ЕДА і ПВА) хворі отримували 0,2 % розчин місцевого анестетика ропівакаїну зі швидкістю 6 мл/год протягом трьох діб в катетер, що був розташований в епідуральному або паравертебральному просторі відповідно.

Враховуючи застосування однакового НПЗЗ та його дозування в контрольній і в двох дослідних групах і однакового місцевого анестетику та його дозування в двох дослідних групах, в нашій роботі проводилась оцінка виключно потреби в наркотичному анальгетику (морфіну гідрохлориду).

Слід відмітити, що завдяки застосуванню упереджувальної анальгезії до операції та дотримання принципу мультимодальної анальгезії протягом першої доби після операції, при переведенні хворих до відділення торакальної хірургії потреби в призначенні наркотичного анальгетику не було. Тому оцінка використання морфіну проводилась лише протягом першої доби. Виключенням було лише знеболення у хворих в контрольній групі на другу добу післяопераційного періоду під час виконання ФЗД, коли рівень болю перевищував 50 балів за ВАШ.

Отже, протягом першої доби після операції найбільша потреба в призначенні морфіна була в контрольній групі і складала 42,83 ± 13,23 мг/добу. В двох дослідних групах, завдяки використанню нейроаксіальної та регіонарної анальгезії потреба в морфіні була значно меншою і складала 15,0 ± 5,0 мг/добу в групі ЕДА і 16,15 ± 5,38 мг/добу в групі ПВА.

На малюнку 4.5. наочно представлено потребу в наркотичному анальгетику у відсотках в трьох групах.

Мал. 4.5. Аналіз використання наркотичних анальгетиків в комплексі знеболення після торакотомії.

Таким чином, нейроаксіальні та регіонарні методи знеболення довели свою «опіат-замісну» дію. Знеболення із застосуванням епідуральної та паравертебральної блокади потребувало призначення меншої кількості наркотичних анальгетиків. У разі використання для післяопераційного знеболення ЕДА доза морфіну була статистично достовірно на 27 мг, а у разі застосування ПВА – на 26 мг нижчою в порівнянні з використанням ПКА морфіном внутрішньовенно. По дозі введеного морфіну група ПВА була співставима із групою ЕДА і практично не поступалась їй.

Таким чином, застосування для післяопераційного знеболення вищевказаних методів нейроаксіальної і регіонарної аналгезії супроводжуються

більше чим у 2 рази зменшенням потреби в морфіні, що попереджує небажані побічні ефекти останнього, такі як нудота, блювання, парез кишківника, блокаду адаптаційно-компенсаторної реакції організму – централізація кровообігу.

4.3.Аналіз ускладнень знеболення та невдалого виконання блокад в різних групах дослідження.

В нашій роботі було проведено оцінювання наявності технічних ускладнень і невдач під час виконання анестезії/анальгезії і побічних ефектів при проведенні післяопераційного знеболення. Технічні невдачі були пов'язані з анатомічними особливостями та хибним вибором довжини голки. Із загальних ускладнень спостерігалась затримка сечі, нудота, блювання, шкіряний свербіж. Із місцевих – кровотеча з місця виходу катетера та його дислокація.

Найчастіша помилка під час виконання інвазивних методів знеболення (5 випадків) була пов'язана з хибним вибором довжини голки Tuohy для пункції епідурального простору у хворих з надлишковою вагою (індекс маси тіла становив від 32,2 до 40,4). В 3-х випадках з них післяопераційна анальгезія була проведена внутрішньовенною інфузією морфіну. В одному випадку катетеризовано епідуральний простір на один сегмент нижче (ThVI). В одному випадку виконано паравертебральну блокаду.

В 2-х випадках спостерігалось невдале виконання катетеризації епідурального простору, пов'язане з технічними труднощами, які були обумовлені анатомічними особливостями пацієнта (остеохондро грудного відділу хребта). Катетеризацію виконано на один сегмент нижче (ThVI).

В 3-х випадках спостерігалось запаморочення під час виконання епідуральної (2 випадки) та паравертебральної (1 випадок) блокади.

В одному випадку хвора під час виконання епідуральної блокади раптово відмовилась від цього різновиду анестезії/анальгезії.

В одному випадку після катетеризації паравертебрального простору спостерігалась кровотеча з підшкірно-жирової клітковини. Після видалення

катетеру кровотеча припинилася. Післяопераційна анальгезія була проведена внутрішньовенною інфузією морфіну.

Із загальних ускладнень найчастіше спостерігалась затримка сечі, нудота, блювання. Так, в групі ЕДА затримка сечі відмічена в 5 випадках, в контрольній групі – в 9, частіше в першу добу післяопераційного періоду. Хворим було встановлено сечовий катетер. В групі ПВА такого ускладнення не спостерігалося взагалі. Нудота спостерігалась в усіх трьох групах безпосередньо після операції і протягом першої доби. В контрольній групі і ЕДА – протягом всього періоду спостереження. Блювання зустрічалось лише в контрольній групі і ЕДА на протязі першої доби після операції.

Шкіряний зуд зустрічався рідко – лише в 3 випадках в контрольній групі і був пов'язаний безпосередньо із застосуванням морфіну.

Ускладнення у вигляді розладів гемодинамики (гіпотензія, брадікардія) були відсутні.

Можливі більш грізні ускладнення у вигляді пошкодження спинного мозку, епідуральної гематоми або гнійно-септичних проявів також були відсутні.

4.4.Аналіз моніторингу життєво важливих функцій під час післяопераційного знеболення.

В нашій роботі протягом трьох діб спостереження проводилась оцінка наступних показників стану пацієнта: середнього артеріального тиску ($АТ_{сер}$), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), сатурації (SpO_2) та температури тіла (t). Фіксувався вихідний рівень показників до операції. Перше вимірювання після операції здійснювалося через 4 години. Наступні вимірювання проводилися через 8, 12, 24, 36, 48 та 72 години після операції.

Слід зазначити, що під час спостереження не відмічено суттєвих коливань показників з боку серцево-судинної та дихальної системи. Застосовані методи знеболення забезпечували протективний ефект в усіх трьох групах і не викликали ускладнень. Суттєвих коливань температури тіла також не

зафіксовано. Інфекційних ускладнень як з боку застотованих методів знеболення, так і з боку самої операції не спостерігалось.

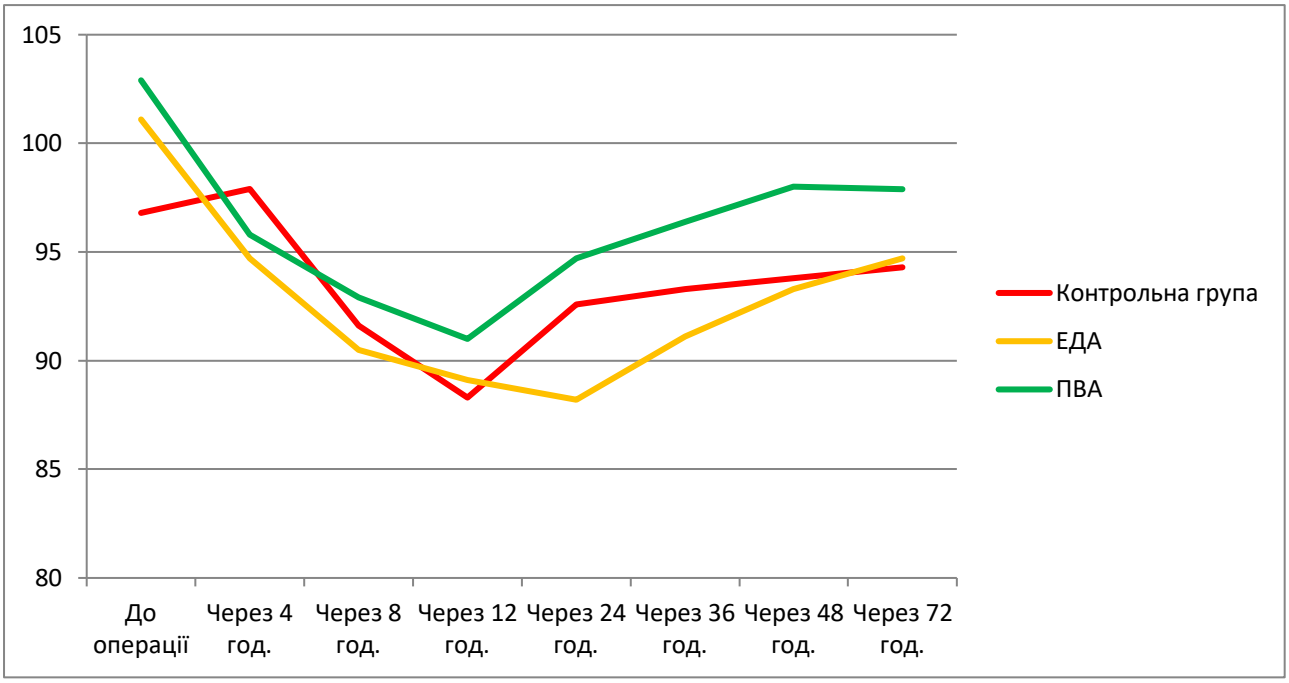
Результати моніторингу показниківжиттєво важливих функцій наведено в таблицях 4.7.1.- 4.7.5.

Таблиця 4.7.1.

Динаміка середнього артеріального тиску ($АТ_{сер}$) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

$АТ_{сер}$ (mmHg)	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	96,8 ± 9,3	101,1 ± 12	102,9 ± 9,3	P = 0,094
Через 4 год.	97,9 ± 12,9	94,7 ± 13,5	95,8 ± 13,1	P = 0,613
Через 8 год.	91,6 ± 12,1	90,5 ± 12,5	92,9 ± 13,2	P = 0,789
Через 12 год.	88,3 ± 11,4	89,1 ± 11,4	91,0 ± 12,3	P = 0,756
Через 24 год.	92,6 ± 12,4	88,2 ± 10,1	94,7 ± 9,4	P = 0,110
Через 36 год.	93,3 ± 10,9	91,1 ± 8,8	96,4 ± 7,6	P = 0,187
Через 48 год.	93,8 ± 11,1	93,3 ± 8,2	98,0 ± 5,4	P = 0,214
Через 72 год.	94,3 ± 9,7	94,7 ± 7,5	97,9 ± 6,0	P = 0,341

One-way ANOVA. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



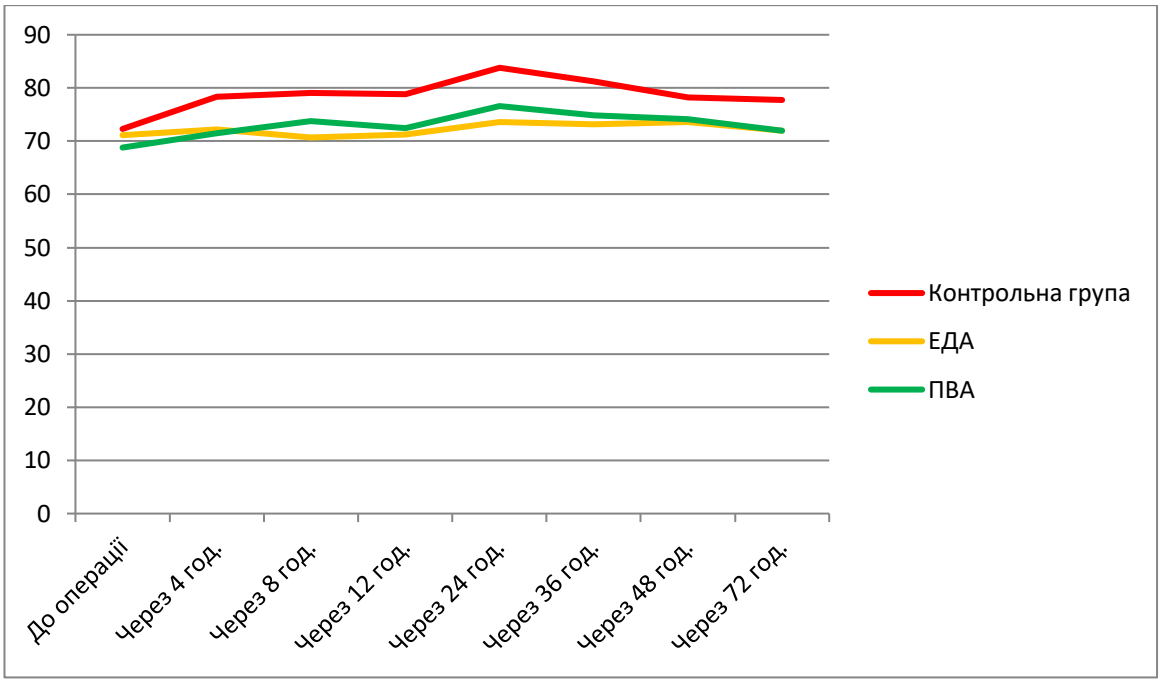
Мал. 4.7.1. Динаміка середнього артеріального тиску ($АТ_{сер}$) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Таблиця 4.7.2.

Динаміка частоти серцевих скорочень (ЧСС) до операції та протягом 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

ЧСС ($хв^{-1}$)	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=36 **Me±m_e**	Група ПВА N=19 **Me±m_e**	P
До операції	72 ± 12	71 ± 13	68 ± 12	P = 0,683
Через 4 год.	78 ± 16	72 ± 14	71 ± 14	P = 0,187
Через 8 год.	79 ± 15	70 ± 13	73 ± 13	P = 0,064
Через 12 год.	78 ± 15	71 ± 12	72 ± 13	P = 0,082
Через 24 год.	83 ± 17	73 ± 14	76 ± 16	P = 0,041
Через 36 год.	81 ± 14	73 ± 13	74 ± 16	P = 0,076
Через 48 год.	78 ± 13	73 ± 12	74 ± 13	P = 0,317
Через 72 год.	77 ± 12	72 ± 11	72 ± 11	P = 0,114

One-way ANOVA. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 4.7.2. Динаміка частоти серцевих скорочень (ЧСС) до операції та протягом 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

Аналізуючи отримані результати впливу трьох досліджуваних різновидів післяопераційної анестезії/анальгезії на показники периферичної гемодинаміки можна стверджувати, що проведення всіх різновидів післяопераційного знеболювання супроводжувалось стабільними показниками гемодинаміки на протязі всіх трьох 3-х діб дослідження – відмічались незначні статистично недостовірні однонаправлені коливання середнього АТ в межах від 1 до 8 mmHg у хворих контрольної групи, від 7 до 13 mmHg у хворих групи ЕДА, від 4 до 10 mmHg у хворих ПВА, ($P > 0,05$). На протязі перших 12 годин післяопераційного періоду у хворих всіх дослідних груп спостерігалась тенденція до зниження $АТ_{сер}$ – в контрольній групі в середньому на 8 mmHg, в групі ЕДА на 12 mmHg, в групі ПВА – на 11 mmHg в порівнянні з вихідними доопераційними показниками. На протязі наступних етапів дослідження відмічалася тенденція до підвищення $АТ_{сер}$ у хворих всіх груп дослідження (у хворих групи ЕДА через 24 години післяопераційного періоду), однак навіть на третю добу післяопераційного періоду у хворих усіх дослідних груп $АТ_{сер}$ був нижчим вихідного рівня – в контрольній групі на 2 mmHg, в групі ЕДА на 7 mmHg, в групі ПВА – на 5 mmHg.

Однак всі вищеприведені зареєстровані коливання $АТ_{сер}$ слід вважати несуттєвими, які неяким чином не впливають на перфузію тканин.

ЧСС у хворих всіх дослідних груп статистично недостовірно коливалась в межах від 69 до 84 скор./хв. У хворих контрольної групи статистично недостовірні коливання ЧСС були в межах від 72 до 84 скор./хв., у хворих групи ЕДА – від 71 до 74 скор./хв., у хворих групи ПВА – від 69 до 77 скор./хв. Статистично значиме коливання ЧСС відмічено на прикінці першої доби спостереження у хворих в групі ЕДА (P < 0,05), але не виходидо за межи нормальних значень. Таким чином, у хворих всіх дослідних груп на протязі 72 годин післяопераційного періоду ЧСС залишалась в межах фізіологічної норми і не відображала наявність суттєвого больового синдрому, який підвищував би тонус симпатичного відділу автономної нервової системи.

Таблиця 4.7.3.

Динаміка частоти дихання (ЧД) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

ЧД ($хв^{-1}$)	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=37 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=31 **Me±m$_e$**	P
До операції	16 ± 1	16 ± 3	16 ± 2	P = 0,942
Через 4 год.	11 ± 2	10 ± 3	10 ± 1	P = 0,801
Через 8 год.	10 ± 2	12 ± 1	12 ± 2	P = 0,988
Через 12 год.	10 ± 2	14 ± 2	14 ± 2	P = 0,458
Через 24 год.	12 ± 2	12 ± 2	13 ± 2	P = 0,940
Через 36 год.	13 ± 2	14 ± 2	14 ± 2	P = 0,996
Через 48 год.	16 ± 2	14 ± 2	14 ± 3	P = 0,803
Через 72 год.	15 ± 2	16 ± 2	15 ± 2	P = 0,928

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.

Таблиця 4.7.4.

Динаміка показників сатурації (SpO_2) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

SpO2 (%)	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=37 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=31 **Me±m$_e$**	P
До операції	95 ± 3	96 ± 3	96 ± 3	P = 0,654
Через 4 год.	96 ± 3	95 ± 3	95 ± 3	P = 0,992
Через 8 год.	95 ± 3	96 ± 3	96 ± 4	P = 0,430
Через 12 год.	95 ± 4	95 ± 3	93 ± 4	P = 0,282
Через 24 год.	94 ± 6	95 ± 5	91 ± 7	P = 0,598
Через 36 год.	94 ± 5	95 ± 4	93 ± 5	P = 0,333
Через 48 год.	94 ± 3	95 ± 3	94 ± 4	P = 0,385
Через 72 год.	94 ± 3	95 ± 3	95 ± 4	P = 0,505

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.

Мал. 4.7.4. Динаміка показників сатурації (SpO_2) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Частота дихання у хворих усіх дослідних груп на протязі всього періоду дослідження була в межах 14 – 16 дих./хв., що опосередковано може свідчити про відсутність дихальної недостатності і гіпоксії, а також про відсутність стимуляції дихального центру больовою імпульсацією.

Підтвердженням вищесказаного є отримана динаміка показників насичення гемоглобіну киснем на протязі всього післяопераційного періоду у хворих дослідних груп. У хворих контрольної групи SpO2 коливався в межах 94 – 96 %, у хворих групи ЕДА – в межах 95 – 96 %, у хворих групи ПВА – в межах 91 – 96 %, P > 0,05. Різниця між групами була статистично не значима.

Таким чином, можна стверджувати, що у хворих всіх дослідних груп за показником SpO2 гіпоксія була відсутньою.

Отже за результатами досліджень можна стверджувати, що ні один із досліджуваних методів післяопераційної анестезії/анальгезії не впливав негативно на функцію зовнішнього дихання і газообмін на рівні альвеолярних мембран легень.

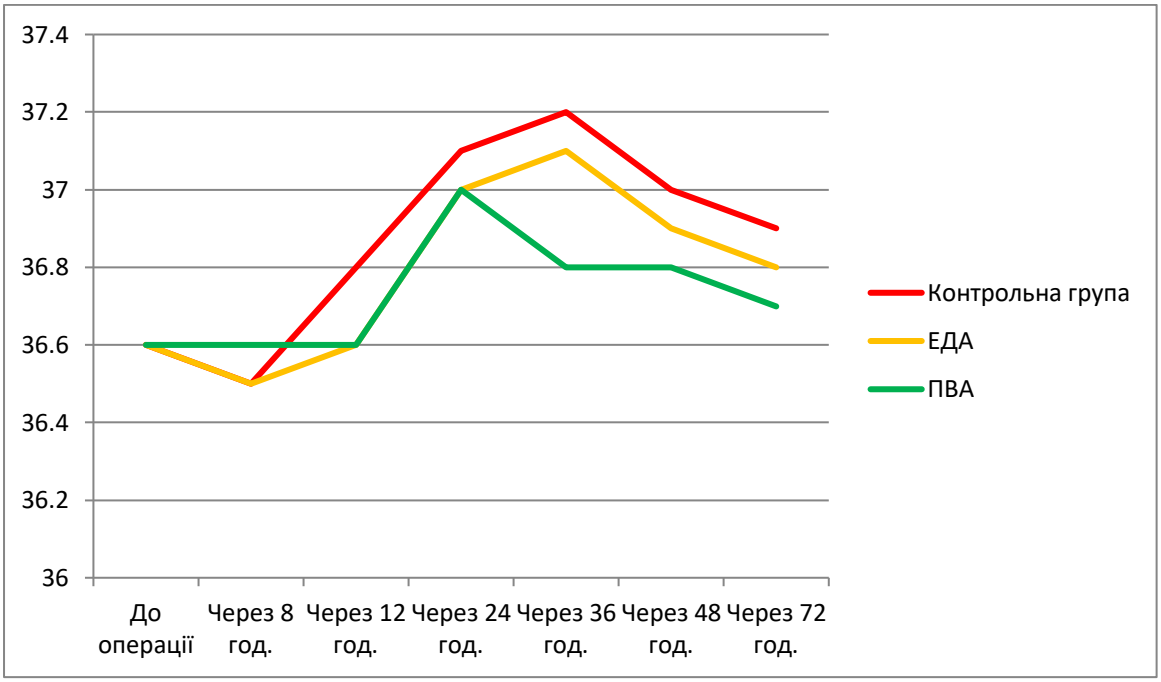
Таблиця 4.7.5.

Динаміка температури тіла (t) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

Температура (°C)	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	36,6 ± 0,1	36,6 ± 0,2	36,6 ± 0,1	P = 0,398
Через 8 год.	36,5 ± 0,2	36,5 ± 0,3	36,6 ± 0,6	P = 0,739
Через 12 год.	36,8 ± 0,5	36,6 ± 0,4	36,6 ± 0,4	P = 0,447
Через 24 год.	37,1 ± 0,4	37,0 ± 0,4	37,0 ± 0,4	P = 0,670

Через 36 год.	37,2 ± 0,8	37,1 ± 0,6	36,8 ± 0,3	P = 0,253
Через 48 год.	37,0 ± 0,6	36,9 ± 0,5	36,8 ± 0,4	P = 0,129
Через 72 год.	36,9 ± 0,7	36,8 ± 0,6	36,7 ± 0,5	P = 0,969

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 4.7.5. Динаміка температури тіла (t) до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Температура тіла у хворих контрольної групи на протязі 72 годин післяопераційного періоду коливалась в межах 36,5 – 37,2 °С, у хворих групи ЕДА – в межах 36,6 – 37,1 °С, у хворих групи ПВА – 36,6 – 37,0 °С, (P > 0,05), різниця між групами була статистично не значима, що вказує на відсутність впливу всіх досліджуваних методів післяопераційного знеболювання на температурний гомеостаз пацієнтів.

4.5.Аналіз динаміки загальноклінічних лабораторних показників,які відображають локальне або системне запалення.

В нашій роботі протягом трьох діб спостереження проводилася оцінка наступних загальноклінічних лабораторних показників – лейкоцитозу та швидкісті осідання еритроцитів (ШОЕ). Із біохімічних показників також проводилося дослідження рівня глікемії та фібриногену. Оцінка рівня глікемії та концентрації фібриногену буде розглянута в наступному розділі.

Фіксувався вихідний рівень лейкоцитозу до операції. Перше вимірювання після операції проводилося через 4 години. Наступні вимірювання - через 24, 48 та 72 години після операції.

Вихідний рівень в усіх трьох групах був приблизно однаковий і становив 7,5 ± 2,4 × 10^9/л в контрольній групі, 7,3 ± 3,9 × 10^9/л в групі ЕДА та 6,9 ± 2,0 × 10^9/л в групі ПВА.

Через 4 години після операції спостерігалося стрімке зростання рівня лейкоцитів в усіх трьох групах, але менш суттєвє зростання було в дослідній групі у хворих, яким застосовувалася для знеболення ПВА - 12,6 ± 3,3 × 10^9/л. Найвищий рівень лейкоцитозу відмічено в контрольній групі - 15,1 ± 4,5 × 10^9/л. В групі з ЕДА лейкоцитоз був не набагато меншим за контрольну групу - 14,0 ± 5,3 × 10^9/л.

Протягом лікування рівень лейкоцитів поступово зменшувався і на третю добу ми отримали наступні показники: 9,1 ± 3,2 × 10^9/л в контрольній групі, 9,4 ± 4,5 × 10^9/л в групі ЕДА і 8,0 ± 3,2 × 10^9/л в групі ПВА. На третю добу лікування кращий показник також спостерігався в групі ПВА.

Результати наведено в таблиці 4.8.1. та на малюнку 4.8.1.

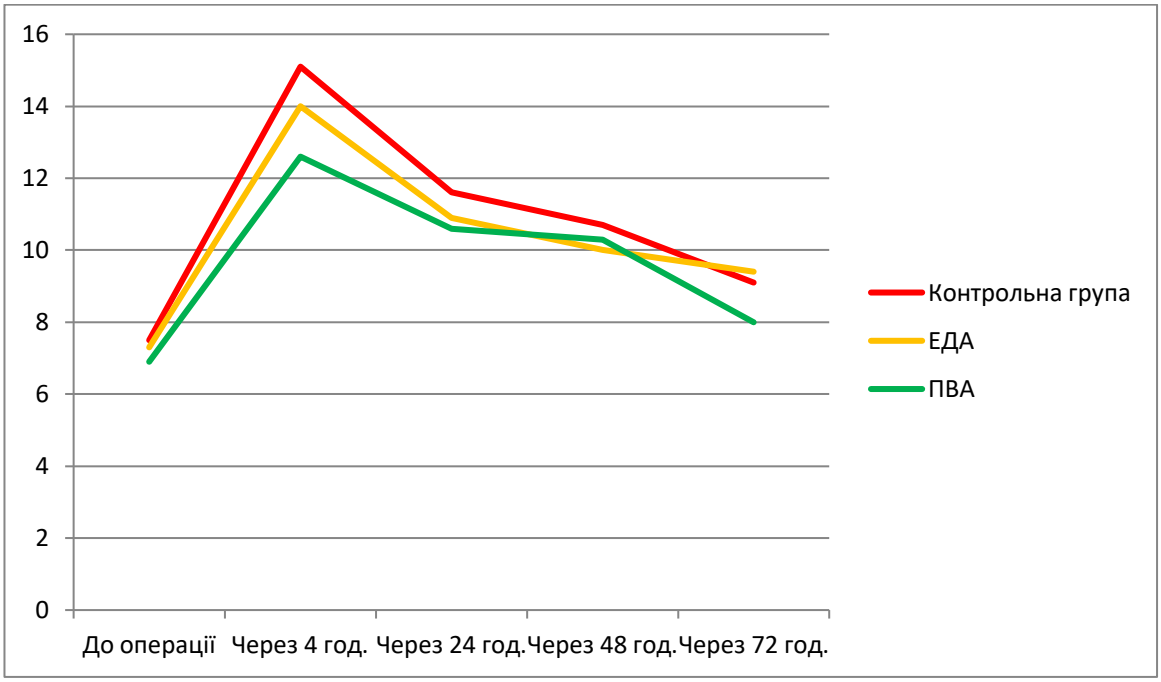
Таблиця 4.8.1.

Динаміка лейкоцитозу до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

Лейкоцити (×10^9/л)	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	7,5 ± 2,4	7,3 ± 3,9	6,9 ± 2,0	P = 0,378

Через 4 год.	15,1 ± 4,5	14,0 ± 5,3	12,6 ± 3,3	P = 0,514
Через 24 год.	11,6 ± 3,9	10,9 ± 4,2	10,6 ± 3,4	P = 0,777
Через 48 год.	10,7 ± 3,1	10,0 ± 4,3	10,3 ± 4,4	P = 0,900
Через 72 год.	9,1 ± 3,2	9,4 ± 4,5	8,0 ± 3,2	P = 0,660

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 4.8.1. Динаміка лейкоцитозу до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Дослідження рівня лейкоцитозу у хворих дослідних груп на протязі раннього післяопераційного періоду переслідувало мету визначення впливу досліджуваних методів післяопераційного знеболювання на систему неспецифічного імунного захисту організму пацієнтів. У хворих всіх дослідних груп зафіксовані однотипні коливання рівня лейкоцитозу на протязі раннього післяопераційного періоду , а саме: через 4 години спостерігалось максимальне підвищення лейкоцитозу, через 24 години спостерігалось суттєвє зниження лейкоцитозу з наступною тенденцією до зниження на протязі другої та третьої доби післяопераційного періоду до рівня, який все ж таки перевищував вихідні

показники. Тому між дослідними групами не зареєстровано статистично достовірної різниці (P > 0,05) в динаміці змін лейкоцитозу на протязі раннього післяопераційного періоду. Достовірної різниці в показниках лейкоцитозу на кожному етапі дослідження не зареєстровано і в середині кожної дослідної групи, виразність тенденції до змін лейкоцитозу в кожній дослідній групі була приблизно рівною.

У хворих контрольної групи через 4 години після закінчення оперативного втручання зареєстровано зростання лейкоцитозу в 2 рази, через 24 години – в 1,5 рази, через 48 годин – в 1,4 рази, через 72 години – в 1,2 рази в порівнянні з вихідним рівнем.

У хворих групи ЕДА через 4 години після закінчення операції зафіксоване зростання лейкоцитозу в 1,9 рази, через 24 години – в 1,5 рази, через 48 годин – в 1,4 рази, через 72 години – в 1,3 рази в порівнянні з вихідним рівнем.

У хворих групи ПВА через 4 години після закінчення операції зафіксоване зростання лейкоцитозу в 1,8 рази, через 24 години – в 1,5 рази, через 48 годин – в 1,5 рази, через 72 години – в 1,2 рази в порівнянні з вихідним рівнем.

Таким чином, всі три досліджувані різновиди післяопераційного знеболення забезпечують приблизно однакову активність неспецифічного імунного захисту і не мають переваги один над одним в цьому компоненті.

Фіксувався вихідний рівень ШОЕ до операції. Наступні вимірювання - через 24, 48 та 72 години після операції.

ШОЕ до початку операції в усіх трьох групах була приблизно однаковою і становла 3,7 ± 1,8 мм/год в контрольній групі, 3,5 ± 1,7 мм/год в групі ЕДА та 3,3 ± 1,1 мм/год в групі ПВА. Протягом трьох діб ШОЕ поступово збільшувалася і на прикінці спостереження становила 25,0 ± 15,3 мм/год в контрольній групі, 35,0 ± 13,6 мм/год в групі ЕДА і 35,5 ± 10,7 мм/год.

Результати наведено в таблиці 4.8.2. та на малюнку 4.8.2.

Таблиця 4.8.2.

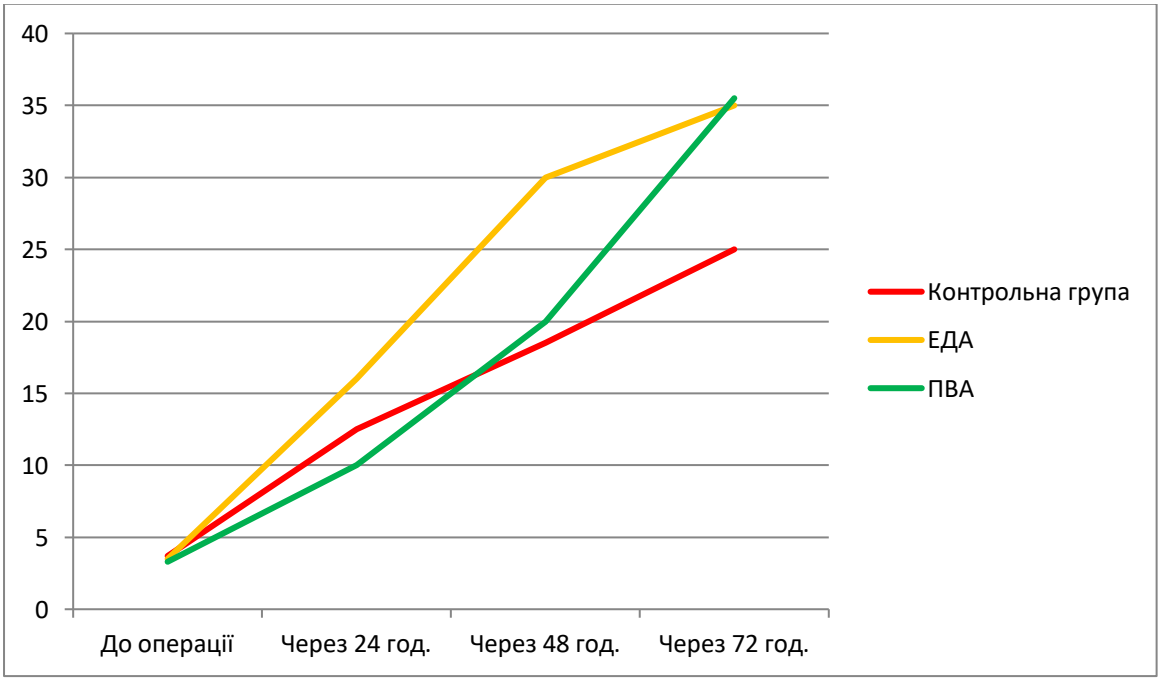
Динаміка ШОЕ до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

ШОЕ (мм/год)	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	3,7 ± 1,8	3,5 ± 1,7	3,3 ± 1,1	P = 0,562
Через 24 год.	12,5 ± 16,8	16,0 ± 15,1	10,0 ± 10,4	P = 0,324
Через 48 год.	18,5 ± 15,8	30,0 ± 14,2	20,0 ± 13,0	P = 0,052 P = 0,036*
Через 72 год.	25,0 ± 15,3	35,0 ± 13,6	35,5 ± 10,7	P = 0,224

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами
*Median Test, Overall Median = 24,5000; **48 год** (ШОЕ.sta)

Independent (grouping) variable: Знеболення

Chi-Square = 6,607453 df = 2 p = 0,0367



Мал. 4.8.2. Динаміка ШОЕ до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

У хворих дослідних груп в післяопераційному періоді досліджувалась ШОЕ – як інтегральний показник виразності системної запальної реакції організму на операційну травму в умовах трьох різновидів післяопераційного знеболення.

У хворих контрольної групи на всіх етапах дослідження спостерігалось зростання ШОЕ – через 24 години після закінчення операції – в середньому на 8,8 мм/год., через 48 годин після операції – на 14,8 мм/год., через 72 години після закінчення оперативного втручання – в середньому на 21,3 мм/год. в порівнянні з вихідним рівнем.

У хворих групи ЕДА спостерігалась подібна тенденція – через 24 години після закінчення операції ШОЕ зростала в середньому на 12,5 мм/год., через 48 годин – на 26,5 мм/год., через 72 години – на 32,5 мм/год. в порівнянні з вихідним показником.

У хворих групи ПВА через 24 години після закінчення операції ШОЕ зростала в середньому на 6,7 мм/год., через 48 годин – на 16,7 мм/год., через 72 години – на 32,2 мм/год.

При порівнянні ступеня зростання показників ШОЕ трьох дослідних груп статистично достовірну різницю було виявлено в групі ЕДА (P = 0,036) через 48 годин після операції в порівнянні з контрольною групою.

Таким чином, в умовах всіх трьох досліджуваних різновидів післяопераційного знеболення за показниками ШОЕ зафіксоване практично однакове зростання системної запальної реакції у відповідь на оперативну хірургічну травму. На третю добу післяопераційного періоду найнижчі показники ШОЕ були зафіксовані у хворих контрольної групи, тоді як у хворих групи ЕДА і ПВА ці показники були однаковими і вищими в середньому на 10 мм/год. в порівнянні з ШОЕ хворих контрольної групи.

4.6. Аналіз віддалених результатів післяопераційного знеболення на формування хронічного болю і психо-емоційний стан пацієнтів.

В нашій роботі, для оцінки впливу різних методів знеболення на формування хронічного болю, ми проводили опитування хворих через 6 місяців після торакотомії. Результати опитування наведено в таблиці 4.9.1.

Таблиця 4.9.1.

Динаміка інтенсивності болю в області післяопераційного рубця через 6 місяців після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

Інтенсивність болю	Контрольна група N=30 **Me±m$_e$**	Група ЕДА N=37 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=31 **Me±m$_e$**	P
Загальна кількість з болем	16 (53,33 %)	10 (27,84 %)	6 (20,7 %)	P < 0,05
Сильна	2 (6,68 %)	-	-	P < 0,05
Помірна	6 (19,99 %)	4 (11,15 %)	2 (6,91 %)	P < 0,05
Слабка	8 (26,66 %)	6 (16,69 %)	4 (13,79 %)	P < 0,05
Не було болю	14 (46,67 %)	26 (72,16 %)	23 (79,3 %)	P < 0,05

Найбільша кількість хворих – 16 (53,33 %), які скаржилися на біль в області післяопераційної рани, були в групі знеболення розчином морфіну. З них 2 хворих (6,68 %) відмічали біль як сильний, 6 хворих (19,99 %) – як помірний і 8 хворих (26,66 %) – як слабкий.

В групах, в яких для знеболення було застосовано нейроаксіальну (ЕДА) або регіонарну (ПВА) методики, випадків розвитку хронічного болю відмічено менше. Так, в групі ЕДА через 6 місяців після операції хронічний біль в області післяопераційного рубця турбував 10 хворих (27,84 %), 4 хворих (11,15 %) розцінили біль як середньої інтенсивності, 6 (16,69 %) – як слабкий. Сильний біль не турбував жодного з хворих.

Найменша кількість хворих – 6 (20,7 %), яких турбував біль в області післяопераційного рубця через 6 місяців після операції відмічено в групі, в якій для знеболення застосовували регіонарну (паравертебральну) анальгезію. Це на 7,14 % менше ніж в групі, в якій для знеболення застосовували нейроаксіальну

(епідуральну) анальгезію і на 32,63 % менше від групи, в який для знеболення застосовували внутрішньовенну інфузію розчину морфіну. При цьому сильний біль хворі не відчували взагалі, 2 хворих (6,91 %) скаржилися на помірний біль, 4 хворих (13,79 %) відмічали біль як слабкий.

Точні механізми розвитку хронічного больового синдрому після операцій на грудній клітині досі не з'ясовані. Є припущення, що в його розвитку важливу роль відіграють міофасциальний і нейропатичний компоненти [248]. Відомо, що хронічний біль частіше виникає у хворих, в яких рівень знеболення в ранньому післяопераційному періоді був незадовільним [88]. Можливо, розвиток хронічного больового синдрому пов'язаний з тривалим існуванням центральної сенситизації ноціцептивних нейронів. В нашій роботі помітний певний зв'язок між частотою виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді та якістю знеболення і рівнем кортизолу плазми крові в ранньому післяопераційному періоді. В групі хворих, у яких для знеболення застосовували пролонговану паравертебральну блокаду рівень кортизолу був вищим, а інтенсивність болю в ранньому післяопераційному періоді і частота випадків хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді меншою.

Кортизол є сильною ендогенною речовиною. За рахунок стабілізації лізосомальних мембран гальмується вивільнення протеолітичних ферментів, які пошкодують тканини і викликають запалення. Ганс Сельє в своїй роботі "Стрес без дистресу" [29] звернув увагу на те, що захисні гормони (особливо кортикоїди) збільшують опірність великій кількості хвороботворних агентів. Він ввів поняття гегеростазіс, основна мета якого полягає в тому, щоб спонукати організм збільшити виробництво своїх власних неспецифічних, або багатоцільових засобів і переключити "термостат опору" на більш високе навантаення завдяки медичному втручанню. Власне це ми спостерігали в нашому дослідженні. Саме пролонгована паравертебральна блокада спонукала збільшенню продукції кортизолу, який зменшував запалення, пошкодження тканин і як наслідок, запобігав розвитку хронічного больового синдрому. Такий

ефект, на нашу думку, зумовлений збереженням на фоні паравертебральної анестезії протективних компенсаторних реакцій організму на опір стресу, що реалізується через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему з активацією протизапальної системної реакції організму.

Не менш важливим є психо-емоційний стан пацієнтів та їх задоволення якістю післяопераційного знеболення[196, 105, 113]. В нашій роботі ми вокористовували шкалу діагностики депресії PHQ – 9 (Patient Health Questionnaire). За цією шкалою більш високий рівень якості життя було відмічено у пацієнтів, якім застосовували епідуральну і паравертебральну анальгезію і не перевищував 9 балів, що відповідало легкому ступеню. Депресія легкого ступеню спостерігалась у 5 пацієнтів (13,51 %) в групі ЕДА і у 3 пацієнтів (9,68 %) в групі ПВА, що на 13,15 % і 16,98 % менше контрольної групи відповідно. В контрольній групі у 4 пацієнтів (13,33 %) діагностовано помірний ступень депресії. В дослідних групах ЕДА і ПВА депресія помірного ступеню і важче не спостерігалась.

Таблиця 4.9.2.

Оцінкапсихо-емоційного стану пацієнтів через 6 місяців після оперативного втручання на основі шкали діагностики депресії PHQ – 9 (Patient Health Questionnaire).

Ступінь депресії	Контрольна група N=30 **n (%)**	Група ЕДА Nп=37 **n (%)**	Група ПВА Nп=31 **n (%)**	P
Важка 20-27	-	-	-	

Помірно-важка 15-19	-	-	-	
Помірна 10-14	4 (13,33 %)	-	-	
Легка 5-9	8 (26,66 %)	5 (13,51 %)	3 (9,68 %)	P < 0,05
Відсутня 0-4	18 (59,99 %)	32 (86,49 %)	28 (90,32 %)	P < 0,05

One-way ANOVA

4.7. Резюме.

Дослідження газового складу артеріальної крові показало, що всі застосовані методи знеболення не призводили до розвитку гіпоксії, гіперкапнії та порушень КЛР. Але була помітна певна тенденція в групах з епідуральним та паравертебральноим знеболенням, де рівень CO_2 був значно нижчим, що запобігало розвитку гіповентиляції.

При порівнянні кількості наркотичного анальгетику (морфіну гідрохлорид), що був застосований для знеболення в різних групах дослідження, було встановлено, що в двох дослідних групах (ЕДА і ПВА) потреба в наркотичному анальгетику була в 2,5 раза меншою. Це підтвердило "опіат-протективну" дію нейроаксіальних та регіонарних методів знеболення.

З боку клінічних показників ($АТ_{сер}$, ЧСС, ЧД, SpO_2, t тіла) та загально-клінічних лабораторних тестів (лейкоцитоз, ШОЕ) в усіх трьох групах суттєвих розбіжностей не було.

Найбільша кількість технічних невдач та ускладнень спостерігалася в групі з епідуральною анальгезією. Насамперед вони були обумовлені скдадностями під час виконання пункції та катетеризації епідурального простору. На відміну від епідуральної блокади, при пункції та катетеризації паравертебрального простору технічних невдач та ускладнень практично не спостерігалося. Це було

обумовлено застосуванням УЗ-навігації. Серед клінічних проявів з боку пролонгованої паравертебральної блокади ускладнень не спостерігалося взагалі.

Останнім часом багато уваги приділяється проблемі розвитку післяопераційного болю [140, 146]. В дослідженні, яке було проведено в 2016 році в провідних клініках Німеччини (м. Ессен, м. Магдебург), із 131 пацієнта через 6 місяців після торакотомії хронічний больовий синдром розвинувся у 51 (39 %) [146]. Для знеболення застосовували як наркотичні аналгетикі, так і епідуральну аналгезію, але паравертебральна блокада не використовувалась. В огляді Humble S.R. та співавт. [140] призначення габопептиноїдів запобігало розвитку хронічного болю, але у хворих після торакотомії було малоефективним. В нашому дослідженні у віддаленому післяопераційному періоді хронічний больовий синдром виникав рідше у хворих, у яких в комплексі післяопераційного знеболення застосовували пролонговану паравертебральну анальгезію.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СТРЕС-ВІДПОВІДІ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ

5.1. Динаміка показників нейро-ендокринної відповіді (маркерів стресу).

В нашій роботі для оцінки збереженя адаптаційно-компенсаторних метаболічних реакцій організму ми використовували показники рівеню глюкози крові та інсуліну. Рівень інсуліну вимірювали до початку операції, через одну добу та на третю добу післяопераційного періоду. Рівень глікемії вимірювався частіше – до початку операції, через 4 години після оперативного втручання та на першу, другу і третю добу післяопераційного періоду в ранці натще.

Результати дослідження наведено в таблицях 5.1.1-5.1.2.

5.1.1. Динаміка рівня глікемії.

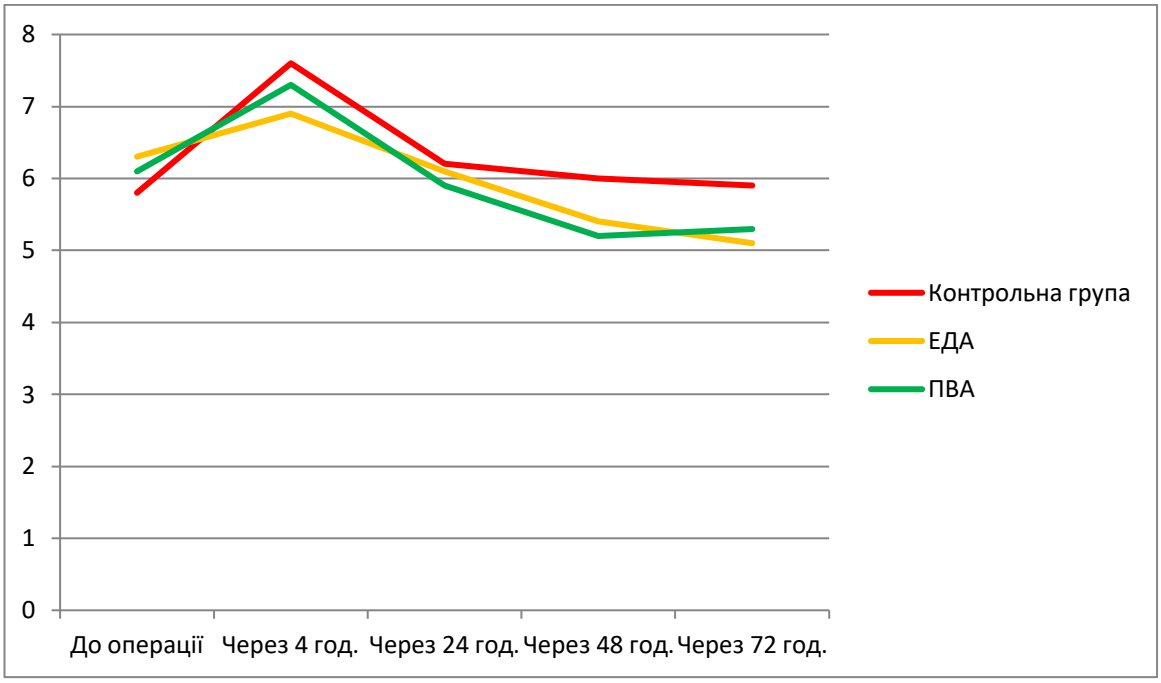
Таблиця 5.1.1.

Динаміка рівня глікемії (ммоль/л) до операції, через 4, 24, 36 і 72 години після операції в порівнюваних групах пацієнтів.

Глюкоза ммоль/л	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	5,8 ± 1,2	6,3 ± 1,6	6,1 ± 1,0	P = 0,990
Через 4 год.	7,6 ± 2,7	6,9 ± 1,8	7,3 ± 2,6	P = 0,266
Через 24 год.	6,2 ± 1,9	6,1 ± 1,8	5,9 ± 1,1	P = 0,723
Через 48 год.	6,0 ± 1,8	5,4 ± 1,8	5,2 ± 1,2	P = 0,544

Через 72 год.	5,9 ± 2,1	5,1 ± 2,3	5,3 ± 1,5	P = 0,581

One-way ANOVA Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 5.1.1. Динаміка рівня глікемії (ммоль/л) до операції, через 4, 24, 36 і 72 години після операції в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

Вихідний рівень глікемії в усіх трьох групах був приблизно однаковий і складав 5,8 ± 1,2 ммоль/л в контрольній групі, 6,3 ± 1,6 ммоль/л в групі ЕДА і 6,1 ± 1,0 ммоль/л в групі ПВА. Через чотири години після закінчення операції відмічалося незначне зростання рівня глюкози в усіх трьох групах. Максимально в контрольній групі - 7,6 ± 2,7 ммоль/л, 6,9 ± 1,8 ммоль/л в групі ЕДА і 7,3 ± 2,6 ммоль/л в групі ПВА. Протягом наступних трьох діб рівень глікемії стабілізувався і становив 5,9 ± 2,1 ммоль/л в контрольній групі, 5,1 ± 2,3 ммоль/л в групі ЕДА і 5,3 ± 1,5 ммоль/л в групі ПВА.

5.1.2. Динаміка рівня інсуліну.

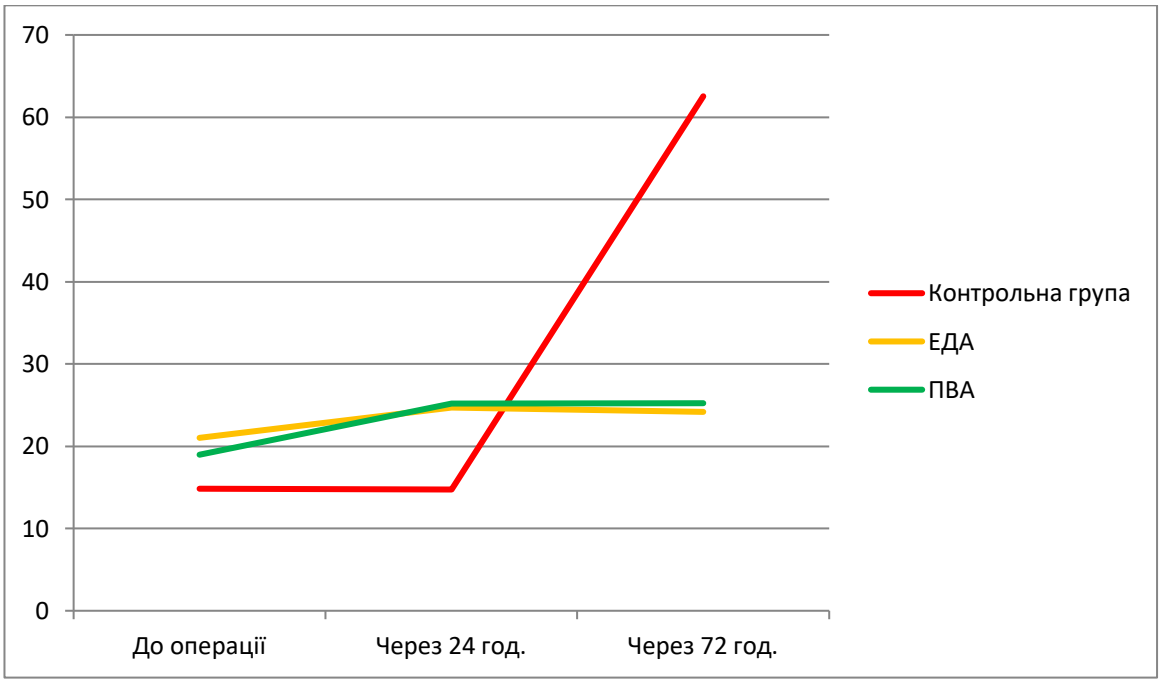
Таблиця 5.1.2.

Динаміка рівня інсуліну (μIU/ml) до операції, на першу та на третю добу

післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Інсулін µIU/ml	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	14,82 ± 7,83	21,02 ± 4,59	18,97 ± 3,80	P<0, 05
Через 24 год.	14,74 ± 5,54	24,70 ± 3,37	25,21 ± 3,46	P<0, 05
Через 72 год.	62,54 ± 5,56	24,18 ± 3,80	25,23 ± 4,02	P<0, 05

One-way ANOVA



Мал. 5.1.2. Динаміка рівня інсуліну (µIU/ml) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Вихідний рівень інсуліну в крові пацієнтів усіх трьох груп був приблизно однаковим і складав 14,82 ± 7,83 µIU/ml в контрольній групі, 21,02 ± 4,59 µIU/ml в групі ЕДА і 18,97 ± 3,80 µIU/ml в групі ПВА. Максимальне зростання рівня інсуліну спостерігалося в контрольній групі на третю добу післяопераційного періоду і складало 62,54 ± 5,56 µIU/ml. В дослідних групах рівень інсуліну підвищівся до 24,18 ± 3,80 µIU/ml в групі ЕДА і 25,23 ± 4,02 µIU/ml в групі ПВА, але був значно нижче від контрольної групи.

Аналізуючи показники рівнів глікемії у хворих дослідних груп на протязі трьох післяопераційних днів можна констатувати, що у хворих всіх дослідних груп на протязі 72 годин післяопераційного періоду зберігалась нормоглікемія з коливаннями в контрольній групі від 5,8 ± 1,2 до 7,6 ± 2,7 ммоль/л., в групі ЕДА – від 5,1 ± 2,3 до 6,9 ± 1,8 ммоль/л, в групі ПВА – від 5,2 ± 1,2 до 7,3 ± 2,6 ммоль/л.

Відомо, що рівень глікемії в організмі контролюється двома гормонами – глюкагоном та інсуліном, дія яких направлена протилежно – глюкагон підвищує концентрацію глюкози плазми, а інсулін понижує її та забезпечує транспорт глюкози в клітини організму, де глюкоза використовується як енергетичний субстрат. Таким чином, інсулін відповідає в організмі за енергетичне забезпечення тканин.

Якщо порівняти рівні глікемії з рівнями інсулінемії у хворих різних дослідних груп на одних і тих же етапах дослідження, то можна стверджувати наступне. Через 24 години після закінчення оперативного втручанняна фоні різних видів післяопераційного знеболення у хворих контрольної групи рівень глікемії 6,2 ± 1,9 ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові 14,74 ± 5,54 μIU/ml, що практично відповідало доопераційному рівню глікемії (5,8 ± 1,2 ммоль/л за концентрації інсуліну в крові 14,82 ± 7,83 μIU/ml). На цьому ж етапі дослідження у хворих групи ЕДА рівень глікемії у 6,1 ± 1,8 ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові 24,70 ± 3,37 μIU/ml, яка несуттево перевищувала передопераційний рівень, де рівень глікемії у 6,3 ± 1,6 ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну 21,02 ± 4,59 μIU/ml, що може свідчити про незначне навантаження на підшлункову залозу ніж до операції та про хороший антистресорний захист епідуральної анестезії.

У хворих групи ПВА на цьому ж етапі дослідження рівень глікемії 5,9 ± 1,1 ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові 25,21 ± 3,46 μIU/ml, яка також була несуттево більше – до операції рівень глікемії у хворих цієї дослідної групи 6,1 ± 1,0 ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові 18,97 ± 3,80 μIU/ml.

Таким чином, за результатами наших досліджень можна зробити висновок, що через 24 години після закінчення операційного втручання на грудній клітці і легенях найкращий метаболічний ефект, пов'язаний з підтримкою нормоглікемії і секрецією інсуліну , спостерігався у хворих групи ЕДА і ПВА. Така ж тенденція зафіксована і у хворих контрольної групи.

Через 72 години картина кардинально змінюється. Тепер для підтримки нормоглікемії 5,9 ± 2,1 ммоль/л у хворих контрольної групи секреція і, відповідно, концентрація інсуліну в крові збільшується в 4,2 рази в порівнянні з доопераційним рівнем, тоді як для підтримки приблизно такого ж рівня глікемії, а саме 5,3 ± 2,3 ммоль/л, у хворих групи ЕДА зафіксовано збільшення концентрації інсуліну в крові в 1,15 рази, а у хворих групи ПВА нормоглікемія 5,3 ± 1,5 ммоль/л забезпечувалася збільшенням концентрації (секреції) інсуліну в 1,32 рази по відношенню до доопераційної концентрації. Отже на третю добу післяопераційного періоду на фоні післяопераційного знеболення внутрішньовенним введенням морфіну методом ПКА для підтримкм нормоглікемії необхідне 4-х разове збільшення секреції інсуліну в порівнянні з доопераційним рівнем. На фоні післяопераційного знеболення методом ЕДА підтримка нормоглікемії забезпечується збільшенням секреції інсуліну в 1,15 рази, а на фоні післяопераційного знеболення методом ПВА - збільшенням секреції інсуліну в 1,32 рази. Таким чином, за впливом на обмін вуглеводів і секрецію інсуліну за результатами наших досліджень серед досліджуваних методів післяопераційного знеболення пріоритет мають епідуральна і паравертебральна анальгезія.

Результати проведених нами досліджень, які були представлені вище, дозволяють рекомендувати як оптимальний метод післяопераційного знеболення епідуральну і паравертебральну анестезію/анальгезію хворим з торакальною патологією, які мають супутнє захворювання – цукровий діабет першого типу.

5.2. Динаміка маркерів запалення.

В нашій роботі рівень системної запальної відповіді організму на операційну травму ми оцінювали за динамікою змін ключового прозапального цитокіну – IL-6, та білків гострої фази запалення – фібриногену і С-реактивного протеїну. Як один із маркерів протизапальної системної відповіді досліджувався загальний рівень кортизолу плазми.

Рівень IL-6, фібриногену, С-реактивного протеїну та кортизолу вимірювали до початку операції, через одну добу та на третю добу післяопераційного періоду.

Результати дослідження наведено в таблицях 5.2.1. – 5.2.4.

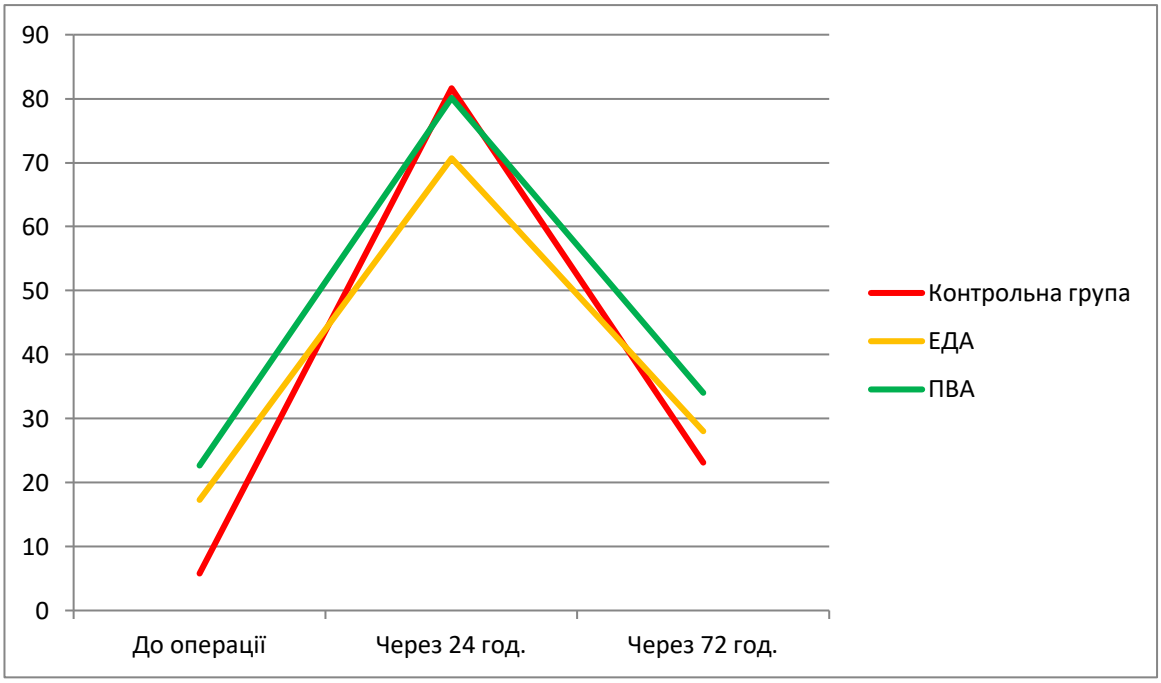
5.2.1. Динаміка рівня IL-6.

Таблиця 5.2.1.

Динаміка рівня IL-6 (Pg/ml) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

IL-6 Pg/ml	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	5,78 ± 0,98	17,29 ± 8,98	22,66 ± 11,69	P<0, 05
Через 24 год.	81,63 ± 38,30	70,69 ± 27,29	80,12 ± 25,14	P<0, 05
Через 72 год.	23,13 ± 9,13	28,00 ± 10,54	33,98 ± 12,71	P<0, 05

One-way ANOVA



Мал. 5.2.1. Динаміка рівня IL-6 (Pg/ml) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Вихідний рівень IL-6 в крові пацієнтів трьох дослідних груп складав 5,78 ± 0,98 Pg/ml в контрольній групі, 12,21 ± 2,5 Pg/ml в групі ЕДА і 22,66 ± 11,69 Pg/ml в групі ПВА. Максимальний підйом рівню IL-6 спостерігався на першу добу післяопераційного періоду в усіх трьох групах і був наступним: в контрольній групі – 81,63 ± 38,40 Pg/ml., в групах нейроаксіальної (ЕДА) і регіонарної (ПВА) анальгезії 70,69 ± 27,29 Pg/ml і 80,12 ± 25,14 Pg/ml відповідно. На третю добу спостереження рівень IL-6 знижувався і був приблизно аднаковий в усіх трьох групах дослідження – 23,13 ± 9,13 Pg/ml в контрольній групі, 28,00 ± 10,54 Pg/ml в групі ЕДА і 33,98 ± 12,71 Pg/ml в групі ПВА.

Аналізуючи отримані результати дослідження концентрацій в плазмі ключового прозапального цитокіну IL-6 у відповідь на операційну травму можна стверджувати наступне. У хворих всіх трьох дослідних груп через 24 години після закінчення операції спостерігалося суттєве статистично достовірне зростання цього ключового прозапального цитокіна, що можна розцінювати як природню системну реакцію організму на хірургічну травму. Найбільш виражена системна запальна реакція на цьому етапі дослідження зареєстрована

у хворих контрольної групи – концентрація IL-6 на цьому етапі дослідження зростала в 14,12 разів по відношенню до доопераційної концентрації. На другому місці по виразності системної запальної відповіді на операційну травму була група хворих, де застосовувалося післяопераційне знеболення за допомогою ПВА – зростання концентрації IL-6 на цьому етапі дослідження становило 80,12 ± 25,14 Pg/ml, що у 3,53 разів перевищувало вихідний доопераційний рівень. Найменш вираженою системна запальна реакція у відповідь на оперативне втручання на цьому етапі дослідження була у хворих групи ЕДА – зростання концентрації IL-6 досягало рівня 70,69 ± 27,29 Pg/ml, але тількі у 4,08 рази перевищувало доопераційний рівень. Через 72 години після закінчення оперативних втручань спостерігалось статистично достовірне зниження концентрації IL-6 у хворих усіх дослідних груп, що може свідчити про згасання системної запальної відповіді на операційну травму. На цьому етапі дослідження найнижча концентрація IL-6 зафіксована у хворих контрольної групи – 23,13 ± 9,13 Pg/ml, на другому місці за концентрацією ключового прозапального цитокіну була група хворих, у яких для післяопераційного знеболення використовувалась ЕДА – 28,00 ± 10,54 Pg/ml, на третьому місці за згасанням системної запальної відповіді була група хворих ПВА – 33,98 ± 12,71 Pg/ml.

Остаточний висновок про вплив досліджуваних різновидів знеболення на ступінь системної запальної відповіді на хірургічну травму можна буде зробити після аналізу динаміки концентрацій білків гострої фази запалення і рівня кортизолу плазми.

5.2.2. Динаміка рівня С-реактивного протеїну.

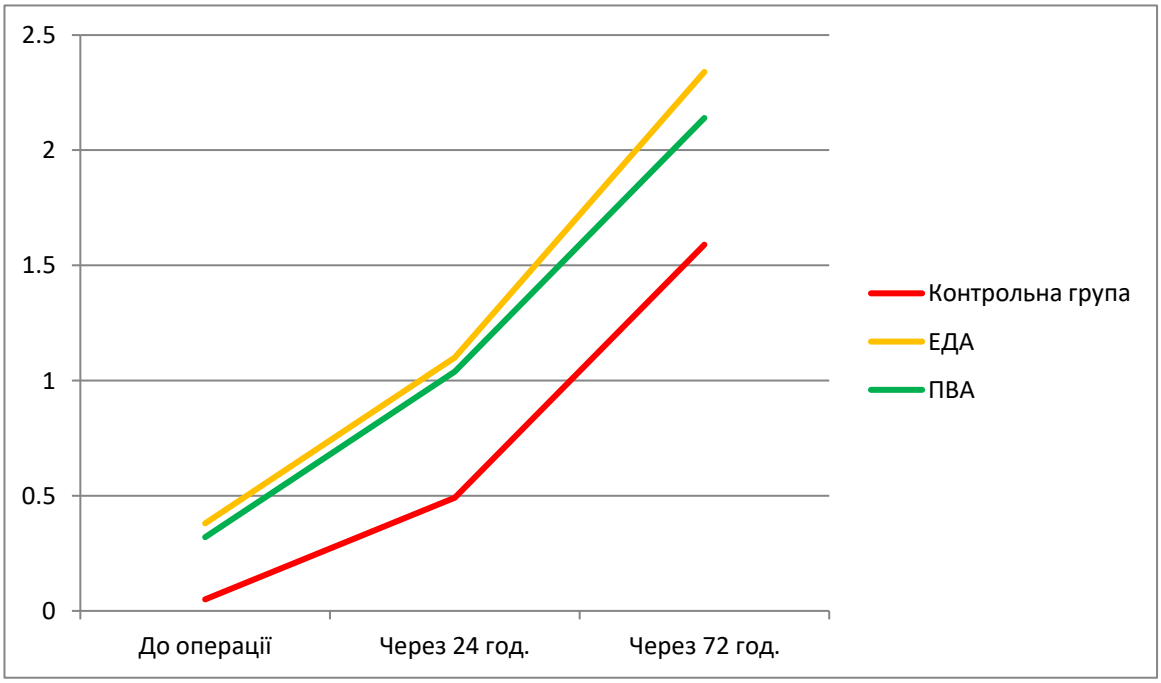
Таблиця 5.2.2.

Динаміка рівня С-реактивного протеїну (mg/dl) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

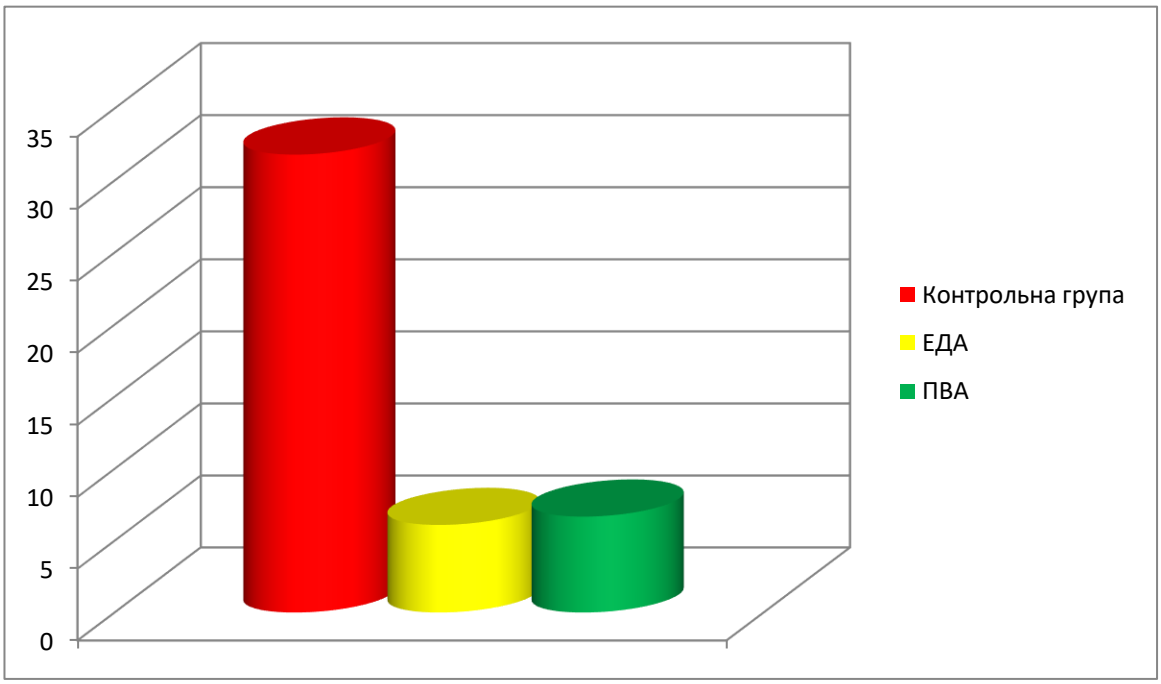
С-реактивний протеїн	Контрольна група N=30	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P

mg/dl	**Me±me**			
До операції	0,05 ± 0,02	0,38 ± 0,23	0,32 ± 0,16	P<0, 05
Через 24 год.	0,49 ± 0,20	1,10 ± 0,41	1,04 ± 0,19	P<0, 05
Через 72 год.	1,59 ± 0,60	2,34 ± 0,84	2,14 ± 0,95	P<0, 05

One-way ANOVA



Мал. 5.2.2. Динаміка рівня С-реактивного протеїну (mg/dl) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.



Мал. 5.2.3. Порівнянні темпів зростання С-реактивного протеїну на третю добу післяопераційного періоду відносно вихідних значень.

До початку операції рівень С-реактивного протеїну в трьох групах був наступним: 0,05 ± 0,02 mg/dl в контрольній групі, 0,38 ± 0,23 mg/dl в групі ЕДА та 0,32 ± 0,16 mg/dl в групі ПВА.

Наприкінці першої та третьої доби післяопераційного періоду спостерігалося зростання рівню С-реактивного протеїну в усіх трьох групах. Але, при порівнянні темпів зростання відносно вихідних значень, максимальне збільшення спостерігалося в контрольній групі, де рівень С-реактивного протеїну зріс в 31,8 рази з 0,05 ± 0,02 mg/dl до 1,53 ± 0,60 mg/dl. В групі ЕДА рівень С-реактивного протеїну збільшився в 6,1 рази з 0,38 ± 0,23 mg/dl до 2,34 ± 0,84 mg/dl. В групі ПВА відбулося збільшення в 6,68 рази з 0,32 ± 0,16 mg/dl до 2,14 ± 0,95 mg/dl. Аналізуючи отриманні результати дослідження динаміки концентрації С-реактивного білку в післяопераційному періоді можна зробити наступні висновки. У хворих всіх дослідних груп спостерігалося статистично достовірне зростання концентрації С-реактивного білку на протязі всього періоду дослідження. На другому етапі дослідження у хворих контрольної групи концентрація С-реактивного білку збільшилась у 9,8 рази, у хворих групи післяопераційної ЕДА – у 2,89 рази, у хворих групи ПВА у 3,25 разів у порівнянні з доопераційним рівнем. На третьому етапі дослідження у хворих контрольної групи концентрація С-реактивного білка становила 1,59 ± 0,60 mg/dl, що було вищим на 1,10 mg/dl по відношеню до попереднього етапу дослідження і на 1,54 mg/dl по відношенню до доопераційного рівня. У хворих групи ЕДА на цьому етапі дослідження зростання концентрації С-реактивного білку становило на 1,24 mg/dl по відношенню до попереднього етапу дослідження і на 1,98 mg/dl по відношенню до доопераційної концентрації. У хворих групи ПВА зафіксоване збільшення концентрації С-реактивного білку на третьому етапі дослідження на 1,10 mg/dl у порівнянні з попереднім етапом дослідження і на 1,82 mg/dl в порівнянні з доопераційною концентрацією. Необхідно зазначити, що на кожному етапі дослідження статистично достовірної різниці в концентрації С-

реактивного білку між трьома дослідними групами зафіксовано не було – показник Р коливався в межах 0,990 – 0,544, але концентрація С-реактивного білку статистично достовірно коливалась в межах кожної дослідної групи з найбільшою тенденцією до зростання у хворих контрольної групи.

Таким чином, можна зробити висновок, що на фоні проведення епідуральної та паравертебральної анальгезії спостерігався меншій приріст концентрації С-реактивного білку в порівнянні з контрольною групою відносно вихідного рівня і попереднього етапу дослідження, що може свідчити про найбільш сприятливий перебіг запальної реакції у відповідь на апераційну травму на фоні застосованих регіонарних і нейроаксіальних методів післяопераційної аналгезії.

5.2.3. Динаміка рівня фібриногену.

У хворих дослідних груп в післяопераційному періоді досліджувалась концентрація фібриногену – одного із білків гострої фази системного запалення, дія якого полягає в обмеженні запального некротичного процесу, пов'язаного з операційною травмою.

Вихідний рівень фібриногену фіксувався до операції. Наступні вимірювання - через 24 та 72 години після операції.

Рівень фібриногену до операції в усіх трьох групах був приблизно однаковим і становив 3,7 ± 1,8 г/л в контрольній групі, 3,5 ± 1,7 г/л в групі ЕДА та 3,3 ± 1,1 г/л в групі ПВА.

Результати наведено в таблицяі 5.2.3.

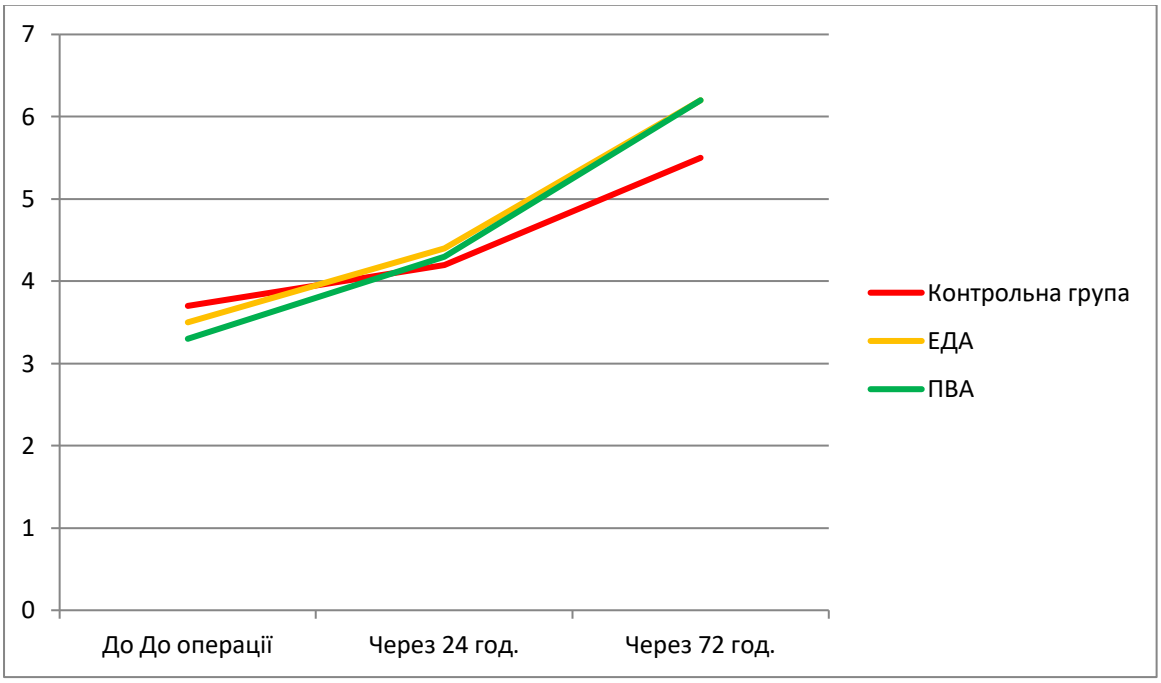
Таблиця 5.2.3.

Динаміка фібриногену до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів.

Фібриноген (г/л)	Контрольна група N=30	Група ЕДА N=37 **Me±m$_e$**	Група ПВА N=31 **Me±m$_e$**	P

	Me±m_e			
До операції	3,7 ± 1,8	3,5 ± 1,7	3,3 ± 1,1	P=0, 562
Через 24 год.	4,2 ± 1,7	4,4 ± 1,4	4,3 ± 1,4	P=0, 823
Через 72 год.	5,5 ± 1,4	6,2 ± 1,1	6,2 ± 2,4	P=0, 179

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Оцінка p – статистична значимість різниці між групами.



Мал. 5.2.3. Динаміка фібриногену до операції та протяго 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів. P > 0,05. Різниця між групами є статистично не значима.

У хворих всіх трьох дослідних груп спостерігалось зростання концентрації фібриногену на протязі всього періоду дослідження.

Так, у хворих контрольної групи через 24 години після закінчення операції концентрація фібриногену зростала в середньому на 0,5 г/л, а через – на 1,8 г/л в порівнянні з вихідним рівнем.

У хворих групи ЕДА подібне зростання цього показника становило: через 24 години після закінчення операції – в середньому на 0,9 г/л, а через 48 годин – в середньму на 2,7 г/л в порівнянні з вихідними показниками.

У хворих групи ПВА зафіксоване зростання концентрації фібриногену плазми через 24 години після закінчення операції в середньому на 1 г/л, а через 48 годин – на 2,9 г/л в порівнянні з доопераційною концентрацією.

Статистично достовірної різниці в ступені зростання концентрації фібриногену плазми між дослідними групами не виявлено (P = 0,179 – 0,823).

Однак слід зазначити, що найнижчі показники концентрації фібриногену плазми були зафіксовані у хворих дослідної контрольної групи, тоді як у хворих дослідних груп ЕДА і ПВА ці показники на третю добу післяопераційного періоду були рівними.

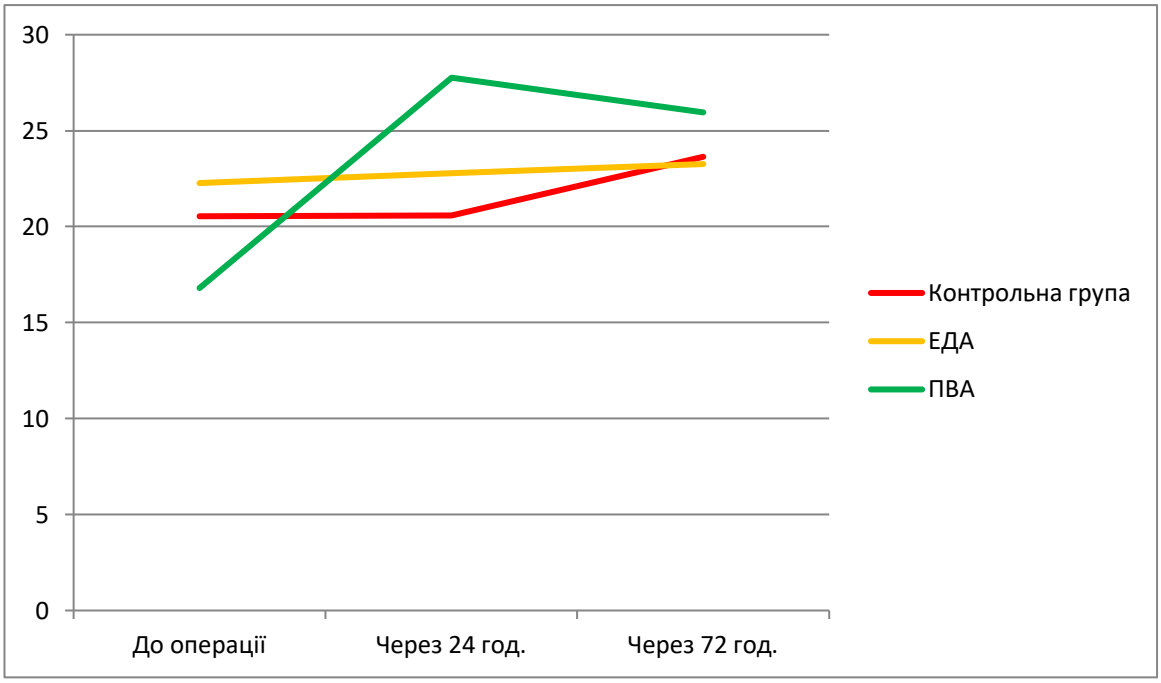
5.2.4. Динаміка рівня кортизолу.

Таблиця 5.2.4.

Динаміка рівня кортизолу (µg/dl) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Кортизол µg/dl	Контрольна група N=30 **Me±m_e**	Група ЕДА N=37 **Me±m_e**	Група ПВА N=31 **Me±m_e**	P
До операції	20,54 ± 2,85	22,27 ± 2,02	16,80 ± 2,33	P<0, 05
Через 24 год.	20,59 ± 2,70	22,79 ± 2,60	27,76 ± 7,92	P<0, 05
Через 72 год.	23,64 ± 3,01	23,26 ± 3,06	25,95 ± 7,87	P<0, 05

One-way ANOVA



Мал. 5.2.4. Динаміка рівня кортизолу (μg/dl) до операції, на першу та на третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів.

Аналізуючи отримані результати дослідження основного протизапального гормону кортизолу в плазмі крові пацієнтів 3-х дослідних груп у відповідь на операційну травму, можна стверджувати наступне. Через 24 години після закінчення операції найбільш виражена протизапальна реакція спостерігалась в групі хворих, де для післяопераційного знеболення використовувалась методика регіонарної анестезії/анальгезії – ПВА. Рівень кортизолу в цій групі збільшився більш ніж в 1,5 рази (на 10,98 μg/dl) з 16,80 ± 2,33 μg/dl до 27,78 ± 7,92 μg/dl. Слід відмітити, що в 2-х інших дослідних групах – контрольній та групі ЕДА, через 24 години після операції рівень протизапального гормону кортизолу в плазмі залишався практично незмінним. Збільшення кортизолу було статистично незначним – на 0,05 μg/dl в контрольній групі з 20,54 ± 2,85 μg/dl до 20,59 ± 2,70 μg/dl і на 0,52 μg/dl в групі ЕДА з 22,27 ± 2,02 μg/dl до 22,79 ± 2,60 μg/dl. Через 72 години післяопераційного періоду найбільш виражена протизапальна реакція зберігалась в групі ПВА, де рівень кортизолу становив 25,95 ± 7,87 μg/dl і практично не змінився в порівнянні з другим етапом дослідження (27,78 ± 7,92 μg/dl). В контрольній та групі ЕДА через 72 години після операції активізувалась протизапальна відповідь організму, але за інтенсивністю реакції не досягала

рівня, який був зафіксований в групі регіонарної анальгезії. Так, рівень кортизолу плазми на третю добу дослідження в контрольній групі збільшився на 3,10 μg/dl в порівнянні з вихідним рівнем і становив 23,64 ± 3,01 μg/dl, але на 2,31 μg/dl був меншим від групи ПВА. В групі ЕДА була помітна схожа тенденція. Рівень кортизолу плазми збільшився на 0,99 μg/dl в порівнянні з вихідним рівнем і становив 23,26 ± 3,06 μg/dl, але на 2,69 μg/dl був меншим від групи ПВА. Таким чином, найбільш виражена протизапальна реакція організму спостерігалась у хворих, де для післяопераційного знеболення використовувалась регіонарна анестезія/анальгезія. Більш високий рівень кортизолу в групі ПВА зберігав адаптаційну реакцію організму на більш високому рівні, оскількі не буває одужання без запалення, а пригнічення протизапальних ферментів приводе до хронізації болю.

Таким чином, підсумовуючи результати дослідження виразності системної запальної реакції і системної протизапальної реакції у відповідь на хірургічну травму в умовах трьох різновидів післяопераційної анестезії/анальгезії можна зробити наступне заключення.

У хворих всіх трьох дослідних груп у відповідь на операційну травму розвивалась помірна адаптаційна системна запальна реакція, що знайшло своє відображення в зростанні концентрації ключового прозапального цитокіну IL-6 і зростанні концентрації білків гострої фази запалення – фібриногену і С-реактивного протеїну. За рівнем зростання концентрації IL-6 і фібриногену найменш виражена системна запальна реакція спостерігалась у хворих контрольної дослідної групи (на фоні післяопераційної аналгезії внутрішньовенним введенням морфіну методом ПКА). За концентрацією IL-6 найбільш виражена системна запальна реакція спостерігалась у хворих групи ПВА. За зростанням концентрації С-реактивного білку найбільш вираженна системна запальна реакція встановлена у хворих контрольної групи, а найменш виражена у хворих групи ПВА. Таким чином, по відношенню до виразності системної запальної реакції у хворих трьох дослідних груп нами були отримані

контроверсійні результати. Тому ми вирішили оцінити стан протизапальної системної відповіді, використовуючи визначення концентрації основного природнього протизапального агента – кортизолу плазми. Була зафіксована тенденція більшого зростання концентрації загального кортизолу плазми у хворих групи ПВА. Це дало нам підстави стверджувати, що у хворих групи ПВА, у порівнянні з хворими двох інших дослідних груп, спостерігалась більш виражена системна запальна і протизапальна реакції, що на нашу думку є більш сприятливим для більш швидкого відновлення функцій уражених органів і одужання організму в цілому.

5.3. Резюме.

В усіх трьох групах спостерігалися стабільні показники глікемії, але при дослідженні рівню інсуліну було помітно, що в контрольній групі його рівень був значно вищим, що свідчило про напруження компенсаторних можливостей організму. В двох дослідних групах застосування нейроаксіальної та регіонарної анальгезії забезпечувало кращу стрес-протективну дію, але пріоритет залишався за епідуральною аналгезією.

При дослідженні прозапальної реакції в 3-х групах дослідження було отримано контроверсійні данні, але при вивченні протизапального гормону – кортизолу, найбільш виражена системна протизапальна реакція спостерігалась в групі з використанням регіонарної анальгезії (ПВА). Даний метод анальгезії, на нашу думку, створював найбільш сприятливі умови для загоєння операційної рани та одужання організму в цілому.

Заключення.

Лікування післяопераційного болю в торакальній хірургії залишається актуальним і складним завданням. Розвиток хронічного больового синдрому у віддаленому періоді після операції робить цю проблему набагато ширшою, ніж лише боротьба з болем в післяопераційному періоді.

Традиційним для нашої країни є внутрішньом'язове введення наркотичних анальгетиків (морфін, промедол, омнопон). Ця методика є легкою у застосуванні та достатньо дешевою. Але внутрішньом'язове введення наркотичних анальгетиків через незадовільний рівень знеболення і біль під час ін'єкції не є рекомендованим в країнах Європи. Тому в 90-х роках минулого сторіччя була розроблена внутрішньовенна контрольована пацієнтом анальгезія із застосування наркотичних анальгетиків. З цією методикою порівнюють всі інші методи знеболення. Але вона має певні недоліки, пов'язані із застосуванням значної дози наркотичних анальгетиків, а саме – нудота, блювання, затримка сечі, седація, шкіряний зуд тощо.

Крім того, застосування виключно наркотичних анальгетиків не вирішує питання знеболення на рівні сприйняття болю та передачі по нервових волокнах (трансдукція, трансмісія, модуляція). Тому в комплексі знеболення слід застосовувати нейроаксіальні або регіонарні техніки.

Висока епідуральна анальгезія залишається "золотим стандартом" післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії. Вона забезпечує гарний знеболюючий ефект і є невід'ємним компонентом мультимодальної анальгезії. Але наявність протипоказів та побічних ефектів обмежують її застосування.

Альтернативою епідуральній анальгезії може бути паравертебральна блокада. Вона забезпечує співставний з епідуральною блокадою анальгетичний ефект, але має значно менше побічних ефектів та ускладнень. Використання УЗ-контролю при виконанні паравертебральної блокади робить цю маніпуляцію

більш контрольованою та безпечною. В своїй роботі ми застосовували косу блокаду in plane за Luyet.

Останнім часом багато уваги приділяється вивченню стрес-відповіді організму на операційну травму, визначенню рівня гормонів стресу та маркерів запалення. Одним з важливих гормонів стресу є кортизол, але за своєю природою йому притаманні також протизапальні властивості. Після оперативного втручання з використанням торакотомного доступу рівень плазменого кортизолу зростає. При цьому він активно споживається травмованими тканинами і рівень його в плазмі крові одразу починає знижуватись. Тому однозначно оцінювати рівень операційного стресу лише по показникам плазменого кортизолу недостатньо. Наведені дані пояснюють неоднозначність показників стосовно рівню плазменого кортизолу у хворих після торакотомії в різних дослідженнях.

Інтегративним показником стресу та запалення є рівень глікемії. Але компенсація коливань цукру крові напряму залежить від рівню інсуліну в плазмі крові. Саме тому важливим є оцінювання також і рівня інсуліну.

Для повноцінної оцінки знеболення, особливо у хворих після торакотомії, також необхідно враховувати інші не менш важливі показники, а саме – результати дослідження функції зовнішнього дихання, газового складу артеріальної крові, гемодинамики, тощо.

Саме необхідність комплексного підходу для оцінки рівня знеболення при застосуванні різних методів спонукали до виконання нашої роботи.

Нами було проведено дослідження 98 хворих, що перебували на лікуванні в центрі торакальної та серцево-судинної хірургії Клінічної лікарні "Феофанія" впродовж 2012-1018рр. та були прооперовані з приводу хвороб органів дихання. Операції проводили під загальною анестезією з інтубацією трахеї та ШВЛ. Оперативним доступом була торакотомія: в 86 випадках (87,8 %) – бокова торакотомія; в 10 випадках (10,2 %) – задньо-бокова торакотомія; в 2 випадках (2 %) – передньо-бокова торакотомія. В дослідження було включено 68 пацієнтів

(69,4 %) чоловічої статі і 30 пацієнтів (30,6 %) жіночої статі з компенсованою функцією дихання (що підтверджено функціональним дослідженням). Середній вік пацієнтів в різних групах дослідження складав від 52,9 ± 13,4 до 62,8 ± 14,3 рр. У всіх хворих об'єм легеневої паренхіми, що була видалена не перевищував 20 % (одна частка).

В дослідження не залучались хворі із непереносимістю НПЗЗ та пептичною виразкою в анамнезі; хворі на цукровий діабет та з хронічними системними запальними захворюваннями. Також в дослідження не були включені пацієнти, які мали протипокази до проведення регіонарних методів знеболення та нейроаксіальної анальгезії - алергічні реакції на МА, інфекційні захворювання шкіри в місці постановки катетеру, хвороби крові, що супроводжуються гіпокоагуляцією та тромбоцитопенічними станами, хвороби періферичної нервової системи.

Статистично значущої різниці між групами за показниками супутніх захворювань виявлено не було.

Всіх хворих, в залежності від обраної методики післяопераційного знеболення, було розподілено на 3 групи. Перша група – контрольна, в якій для знеболення використовувалась внутрішньовенна, що контрольована пацієнтом анальгезія розчином морфіну в дозі 30 - 50 мг. протягом першої доби в умовах ВАІТ та 10 мг. внутрішньом'язево на вимогу в умовах відділення торакальної хірургії протягом наступних двох діб. НПЗЗ (кеторолака трометамін) використовувався в дозі 90 мг/добу внутрішньом'язево протягом трьох діб післяопераційного періоду. Друга та третя група були дослідними. Методом післяопераційного знеболення в другій групі була пролонгована ЕДА 0,2 % розчином ропівакаїну зі швидкістю 6 мл/год протягом трьох діб. В третій групі - пролонгована ПВА 0,2 % розчином ропівакаїну зі швидкістю 6 мл/год протягом трьох діб. В обох дослідних групах, так само як і в контрольній, застосовувався кеторолака трометамін в дозі 90 мг/добу внутрішньом'язево протягом трьох діб післяопераційного періоду. Розчин морфіну в обох дослідних групах протягом

трьох діб застосовувався на вимогу пацієнта та в залежності від ступеню болю за ВАШ, але в першу добу всі пацієнти отримували 10 мг. морфіну обов'язково (та додатково в залежності від ступеню болю за ВАШ).

Для оцінки та порівняння стану пацієнтів використовували клінічні, лабораторні, функціональні та імунологічні тести. Дослідження проводили протягом трьох діб післяопераційного періоду. Результати досліджень опрацьовано статистично та викладено в трьох розділах цієї роботи.

Рівень болю оцінювали за ВАШ по стобальній шкалі як в стані спокою, так і під час фізичного напруження дихальної мускулатури (виконання спірометрії). Перше оцінювання в стані спокою проводилося через 4 години після операції. Максимальний рівень болю був зафіксований в контрольній групі і становив 48,8 бала. В дослідних групах рівень болю був меншим і складав 24,2 бала в групі ЕДА і 29,1 бала в групі ПВА. Подібна тенденція зберігалася протягом всього періоду спостереження. На третю добу рівень болю становив 38,0 балів в контрольній групі, 20,3 бала в групі ЕДА і 18,7 бала в групі ПВА.

Під час виконання спірометрії відмічалася схожа картина. Дослідження проводили на другу добу післяопераційного періоду. В контрольній групі рівень болю був 61,2 бала. В дослідних групах рівень болю був приблизно однаковий і складав 38,7 бала в групі ЕДА і 33,8 бала в групі ПВА.

Таким чином, епідуральна та паравертебральна анальгезія забезпечували гарний знеболюючий ефект, що дозволяло проводити ранню активізацію пацієнтів без відчуття емоційного дискомфорту.

Також слід зазначити, що при співставленні результатів знеболення в стані спокою та під час виконання спірометрії максимальна різниця відмічалася в контрольній групі - 21 бал. В групі ЕДА рівень болю збільшувався на 18,3 бала, а в групі ПВА лише на 11,5 бала. Тобто результати знеболення свідчать на користь ПВА саме під час фізичного навантаження дихальної мускулатури.

В контрольній групі не вдалося досягти ефективного знеболення під час виконання спірометрії.

На користь використання ЕДА і ПВА, крім оцінки болю за ВАШ, свідчать і об'єктивні критерії спірометрії. При дослідженні ФЗД саме ПВА забезпечувала кращій протективний ефект як при спокійному диханні (ЖЕЛ), так і під час фізичного навантаження дихальної мускулатури ($ОФВ_1$). При порівнянні показників ЖЕЛ ми отримали наступні данні: в групі ПВА – 63,29 ± 21,47 %; в групі ЕДА – 54,58 ± 17,28 %; в контрольній групі – 53,8 ± 15,9 %. Схожа тенденція, але з більш помітною різницею на користь ПВА відмічена при оцінці $ОФВ_{1.}$ В групі ПВА – 61,2 ± 19,91 %; в групі ЕДА – 50,5 ± 16,6 %; в контрольній групі – 43,5 ± 14,05 %.

Таким чином, і за показниками ВАШ і за показниками спірометрії, особливо під час фізичного навантаження дихальної мускулатури саме обрана нами методика (ПВА) забезпечувала кращий знеболюючий ефект.

Ще одним об'єктивним крітерієм оцінки респіраторної функції було дослідження газового складу артеріальної крові та КЛР. Парціальне напруження кисню в артеріальній крові в трьох групах дослідження через 4 та 24 години після операції було однаковим. Через 4 години після операції в дослідних групах (ЕДА і ПВА) - 97,61 ± 37,23 mmHg і 98,88 ± 38,28 mmHg відповідно, в контрольній групі - 91,79 ± 31,75 mmHg, але не виходило за межи нормальних значень; через 24 години після операції - 72,81 ± 24,60 mmHg в контрольній групі, 77,00 ± 26,36 mmHg в групі ЕДА і 73,88 ± 31,27 mmHg в групі ПВА. При дослідженні парціального тиску діоксиду вуглецю в артеріальній крові помічена позитивна тенденція щодо впливу на респіраторну функцію у хворих в дослідних групах. Хоча показники CO_2 не виходили за межи нориальних значень, їх рівень в двох дослідних групах через 24 години після операції був нижчим. В групі ЕДА - 36,05 ± 4,33 mmHg, в групі ПВА - 36,03 ± 4,04 mmHg відповідно, в контрольній групі - 38,33 ± 4,02 mmHg. Таким чином, включення в комплекс знеболення

нейроаксіальної та регіонарної анальгезії запобігало розвитку гіповентиляції. З боку КЛР в трьох групах дослідження суттєвих розбіжностей не було.

За показником глікемії застосовані методики знеболення забезпечували стабільний протективний ефект в усіх трьох групах дослідження. В контрольній групі мінімальне значення становило 5,8 ± 1,2 ммоль/л, максимальне – 7,6 ± 2,7 ммоль/л. В групі ЕДА – від від 5,1 ± 2,3 ммоль/л до 6,9 ± 1,8 ммоль/л; в групі ПВА – від 5,2 ± 1,2 ммоль/л до 7,3 ± 2,6 ммоль/л. Але при порівнянні рівню інсуліну помітна суттєва різниця між контрольною групою і групами дослідження. Так, в групі ПКА рівень інсуліну становив 14,74 ± 5,54 μIU/ml через 24 години після операції і 62,54 ± 5,56 μIU/ml через 72 години після операції. В групі ЕДА – 24,70 ± 3,37 μIU/ml і 24,18 ± 3,80 μIU/ml через 24 і 72 години після операції. В групі ПВА – 25,21 ± 3,46 μIU/ml і 25,23 ± 4,02 μIU/ml через 24 і 72 години після операції. Це свідчить про значне напруження компенсаторних можливостей організму в контрольній групі в порівнянні із групами дослідження.

При дослідженні прозапального медіотора IL-6 та білків гострої фази запалення – С-реактивного протеїну та фібриногену було отримано суперечливі данні. Так, рівень прозапального медіатора IL-6 в першу добу після операції в усіх трьох дослідних групах зростав сіметрично і статистично значимої різниці в показниках не було помічено. В контрольній групі дослідження рівень IL-6 в плазмі крові становив 81,63 ± 38,40 Pg/ml; в групі ПВА – 80,12 ± 25,14 Pg/ml; в групі ЕДА – 70,69 ± 27,29 Pg/ml. Через 72 години дослідження рівень IL-6 сіметрично знижувався і також статистично значимої різниці помічено не було. В контрольній групі рівень IL-6 становив 23,13 ± 9,13 Pg/ml; в групі ЕДА – 28,00 ± 10,54 Pg/ml; в групі ПВА – 33,98 ± 12,71 Pg/ml.

На перший погляд подібна тенденція спостерігалася і при дослідженні білків гострої фази запалення – С-реактивного протеїну та фібриногену, де рівень ціх показників зростав сіметрично в усіх трьох дослідних групах. Але при вивченні різниці зростання С-реактивного протеїну в плазмі через 72 години

після операції відносно вихідних значень була помітна суттєва різниця. Так максимальне зростання було зафіксовано в контрольній групі – в 31,1 рази. В групі ЕДА і ПВА рівень С-реативного протеїну збільшився лише в 6,1 та 6,68 рази відповідно, що свідчить про виражений протизапальний ефект при застосуванні нейроаксіальної і регіонарної анальгезії в комплексі післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії.

При вивченні основного протизапального гормону – кортизолу, найбільш виражена системна протизапальна реакція спостерігалась в групі із використанням регіонарної (паравертебральної) анальгезії. Рівень кортизолу наприкінці першої доби після операції збільшувався з 16,80 ± 2,33 μg/dl до 27,76 ± 7,92 μg/dl і практично залишався на тому ж рівні – 25,95 ± 7,87 μg/dl до кінця третьої доби дослідження. На відміну від групи ПВА, в інших дослідних групах – ЕДА та контрольній – суттєвих коливань рівню кортизолу не відмічалось. В групі ЕДА початковий рівень кортизолу становив 22,27 ± 2,02 μg/dl; наприкінці першої доби – 22,79 ± 2,60 μg/dl; наприкінці третьої доби – 23,26 ± 3,06 μg/dl. В контрольній групі – 20,54 ± 2,85 μg/dl; 20,59 ± 2,70 μg/dl; 23,64 ± 3,01 μg/dl відповідно. Але саме підвищенний рівень протизапального гормону кортизолу створював найбільш сприятливі умови для загоєння операційної рани та одужання організму в цілому.

Слід зазначити, що в усіх трьох групах дослідження не вімічено суттєвих коливань за клінічними ($АТ_{сер}$, ЧСС, ЧД, SpO_2, t тіла) та загально-клінічними лабораторними (лейкоцитоз, ШОЕ, фібриноген) показниками.

В нашій роботі була проведена оцінка кількості наркотичного анальгетика, який був використаний для знеболення в першу добу після операції в трьох групах дослідження. Для знеболення був обраний розчин морфіну гідрохлориду. В контрольній групі проводилася внутрішньовенна, що контрольована пацієнтом анальгезія розчином морфіну гідрохлориду. В двох дослідних групах розчин морфіну вводився внутрішньом'язево - обов'язково одноразово та додатково за вимогою пацієнтів. Протягом першої доби після операції в

контрольній групі було використано 42,83 ± 13,23 мг. морфіну гідрохлориду. В двох дослідних групах потреба в наркотичному анальгетику складала 15,0 ± 5,0 мг в групі ЕДА і 16, ± 5,38 мг. в групі ПВА. При застосуванні підуральної і паравертебральної анальгезії потреба в наркотичному анальгетику була в 2,5 рази меншою. Не зважаючи на те, що кількість морфіну, що був використаний в контрольній групі була значно вищьою, досягти відповідного рівню знеболення за ВАШ не вдалося. Нейроаксіальна та регіонарна анальгезія довели свою "опіат-протективну " дію. За кількістю введеного морфіну група ПВА була співставна з групою ЕДА і практично не поступалася їй.

В нашій роботі була проведена оцінка ускладнень та технічних невдач, які були пов'язані з використанням нейроаксіальних та регіонарних блокад. Основною технічною невдачею, яка зустрічалась найчастіше (5 випадків), була пв'язана з хибним вибором довжини голки Tuohy для пункції епідурального простору. Як правило, це були хворі з надлишковою вагою (індекс маси тіла від 32,2 до 40,4). Два випадка, що були пов'язані з анатомічними особливостями хребта (остеохондроз грудного відділу), також стосувалися епідуральної блокади. При виконанні паравертебральної блокади в одному випадку спостерігалася кровотеча з підшкірно-жирової клітковини. Після вилучення катетеру кровотеча припинилася. Аналізуючи переваги та недоліки проведених блокад з технічного боку, перевага була за паравертебральною анальгезією. Вирішальне значення при цьому мала ультрозвукова візуалізація.

При виконанні епідуральної блокади небезпечних ускладнень у вигляді пошкодження спиного мозку або епідуральної гематоми не було. При проведенні паравертебральної блокади також не відмічено небезпечних ускладнень. Гнійно-септичних ускладнень, зміщення або випадіння катетера завдяки застосуванню сучасних стрильних фіксуючих засобів також не зустрічалося.

В післяопераційному періоді у хворих з контрольної групи в двох випадках розвинулася гостра затримка сечовипускання, в п'яти випадках спостерігався

шкіряний зуд. Ускладнення у вигляді нудоти, блювання, розладів гемодинамики (гіпотензія, брадикардія) в усіх групах були відсутні.

Таким чином, співставивши технічні невдачи та ускладнення в обох дослідних групах, можно зробити висновок, що паравертебральна блокада була більш успішною. Це обумовлено використанням УЗ-навігації під час проведення маніпуляції. Відсутність шкіряного зуду, нудоти, блювання, розладів гемодинамики під час проведення післяопераційного знеболення була обумовлена дотриманням принципу мультимодальності та збалансованим використанням знеболюючих засобів.

Перераховані фактори роблять пролонговану паравертебральну блокаду приоритетною для знеболення у хворих після торакотомії.

Висновки.

1. Пролонгована епідуральна та паравертебральна анальгезія, на відміну від пацієнт контрольованої анальгезії, забезпечувала повноцінне післяопераційне знеболення у хворих після торакотомії в стані спокою.
2. Під час функції (фізичного навантаження) дихальної мускулатури паравертебральна анальгезія забезпечує більш повноцінний антиноціцептивний захист, що сприяє ранній активізації хворих і попереджує післяопераційні ускладнення з боку легень.
3. Паравертебральна та епідуральна анальгезія достовірно поліпшують функцію зовнішнього дихання у хворих після торакотомій в ранньому післяопераційному періоді.
4. У хворих з супутнім цукровим діабетом першого типу оптимальним методом післяопераційного знеболення після торакотомій слід вважати пролонговану епідуральну та паравертебральну анальгезію.
5. Паравертебральна анальгезія у хворих після торакотомій супроводжується більш вираженими системними запальною та протизапальною реакціями, що сприяє більш швидкому відновленню функції ураженого органу (легені) і попередженню розвитку хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді.
6. Застосування паравертебральної і епідуральної анальгезії у хворих після торакотомій з метою післяопераційного знеболення дозволяє в 2,5 рази зменшити дозу наркотичних аналгетиків в порівнянні з пацієнт-контрольованою внутрішньовенною анальгезією і попередити виникнення таких побічних ефектів як свербіж шкіри і затримка сечовипускання.
7. Застосування паравертебральної анальгезії у порівнянні з епідуральною анальгезією супроводжується меншою кількістю технічних невдач.

Практичні рекомендації.

В клінічну практику можна рекомендувати наступне:

1. З метою проведення безпечного та ефективного знеболеня хворих після торакотомії застосування методики мультимодальної анальгезії з використанням пролонгованої паравертебральної блокади.
2. Для пролонгованного післяопераційного знеболення застосовувати катетеризація паравертебрального простору. Для більш точної верифікації використовувати УЗ-візуалізацію.
3. Пролонговану паравертебральну блокаду використовувати для знеболення під час ранньої активізації пацієнта та проведення дихальної гімнастики.
4. Методики з застосуванням епідуральної та паравертебральної анальгезії рекомендувати пацієнтам на цукровий діабет I типу.

Література.

1. А.М.Строкань, І.П.Шлапак. Периферична регіонарна анестезія. Навчальний посібник. Київ, 2014р. С:76-80.
2. Абдулаев Р.Я., Тамм Т. И., Хижняк А. А. Ультразвуковой контроль выполнения торакальной паравертебральной блокады для программированного обезболивания. Международный медицинский журнал, 2012, № 2.
3. Анестезиология/под ред. А.Р.Айткенхеда, Г.Смита, Д.Дж.Роуботама; пер. с англ. Под ред. М.С.Ветшевой. – М.: ООО «Рид Элсивер». 2010. – 848с.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей. М.: «Медицина», 2005, 512 с.
5. Брайан Дж. Поллард., 2006. Руководство по клинической анестезиологи / Под редакцией Брайана Дж. Полларда. -Москва: «Медпресс-информ», 2006.-С.448.
6. Брайан Дж. Поллард., 2006. Руководство по клинической анестезиологи / Под редакцией Брайана Дж. Полларда. -Москва: «Медпресс-информ», 2006.-С.678-679.
7. Брайан Дж. Поллард., 2006. Руководство по клинической анестезиологи / Под редакцией Брайана Дж. Полларда. -Москва: «Медпресс-информ», 2006.-С.448-467.
8. Глумчер Ф.С., Трещинский А.И., 2008. Руководство по анестезиологи / Под редакцией проф. Ф.С.Глумчера, проф. А.И.Трещинского. - Киев: «Медицина», 2008.-С.321-336.
9. Глумчер Ф.С., Трещинский А.И., 2008. Руководство по анестезиологи / Под редакцией проф. Ф.С.Глумчера, проф. А.И.Трещинского. - Киев: «Медицина», 2008.-С.543-545.
10. Глумчер Ф.С., Трещинский А.И., 2008. Руководство по анестезиологи / Под редакцией проф. Ф.С.Глумчера, проф. А.И.Трещинского. - Киев: «Медицина», 2008.-С.576-577.

11. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний.- М.: Медицина, 1985.- 142с.
12. З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. И. Михайлович та ін. / Рак в Україні, 2015–2016 р. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби //. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2017. — No 18. — 130 с.
13. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины / А.П.Зильбер. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 474-477с.
14. Коломаченко В.І. Динаміка плазмового рівня кортизолу та інсуліну при артропластиці кульшового суглобу. Art of medicine. 2(6) квітень-червень, 2018
15. Малрой М., 2005. Иллюстрированное практическое руководство / Москва: «Бином. Лаборатория знаний», 200. –С.114-118.
16. Малрой М., 2005. Иллюстрированное практическое руководство / Москва: «Бином. Лаборатория знаний», 200. –С.109.
17. Малрой М., 2005. Иллюстрированное практическое руководство / Москва: «Бином. Лаборатория знаний», 200. –С.138.
18. Малрой М., 2005. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2005. –С.134.
19. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике/ под ред.В.В.Меньшикова.-М.:Медицина, 1987.-С310-311.
20. Наказ МОЗ України від 13.05.09 №332. Інструкція для медичного застосування препарату Наропін.
21. Овечкин А. М., Осипов С. А. // Регионарная анестезия и лечение боли. — М; Тверь, 2004. — С. 18—26.
22. Овечкин А.М., Гнездилов А.В., Кукушкин М.Л., Морозов Д.В. и др. Профилактика послеоперационной боли: патогенетические основы и клиническое применение. Анестезиология и реаниматология. 2000, №5, С. 71-76
23. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люосев СВ. Послеоперационное

обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему. Анестезиология и реаниматология. 2003, №5, С. 45-50

24. Олман К., Уилсон А., 2009. Оксфордский справочник по анестезии / Москва: «Бином. Лаборатория знаний», 2009. –С.269.
25. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А., Митрофанов СВ. Современные средства и методы анестезии и аналгезии в большой хирургии. Региональная анестезия и лечение боли. Тем. сб. под ред. А.М. Овечкина, С.И. Ситкина. Москва-Тверь, 2004, С. 8-17
26. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов СВ., Береснев В.А., Бирюков В.И., Богданова Е.В.: Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания.// Анестезиология и реаниматология, 2002, №4, С. 14-19
27. Ревер Н., Тиль Х. Атлас по анестезиологии/Норберт Ревер, Хольгер Тиль; пер.с нем.-М.:Медпрес-информ, 2009.-392с.
28. Руднева Е. Хельсинская декларация этических принципов: версия 2008г./Е.Руднева//Укр.мед.часопис.-2009.-№1.-С107-112.
29. Селье Г. "Стресс без дистресса". Москва. "Прогресс". 1982. С.:49-50.
30. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: Учебное пособие. – 2-е изд., стереотипное. – В 4 томах. Т.4. – М.: Медицина, 1996. –С.174-176.
31. Синицын М.Н., Строкань А.Н. Паравертебральная аналгезия. Медицина неотложных состояний. №1(64) 20015. –С.169-173.
32. Тронько М.Д., Зубкова С.Т., Кравченко В.І. та інш. Діагностика діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок при цукровому діабеті (методичні рекомендації).// – К., 2008. – 22 с.
33. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. Навчальний посібник. Київ. «Книга плюс», 2010. –С.64-65.
34. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. Навчальний посібник. Київ. «Книга плюс», 2010. –С.77.
35. Abdallah, FW, Brull, R Off side! A simple modification to the parasagittal in-

plane approach for paravertebral block.. *Reg Anesth Pain Med*. (2014). *39* 240–2

36. Abe K, Shimizu T, Takashina M et al. The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on oxygenation and Shunt fraction during one-lung ventilation. Anesth Analg 1998; 87: 1164-1169
37. Adams HA, Saatweber P, Schmitz CS, Hecker H Postoperative pain management in orthopaedic patients: no differences in pain score, but improved stress control by epidural anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology 2002;19(9):658–65
38. Albert R.K., Spiro S.G., Jett J.R. Clinical respiratory medicine. – Phladelphia: Mosby, 2004. – 889p.
39. Allison CE, Aronson DC, Geukers VG, van den Berg R, Schlack WS, Hollmann MW. Paraplegia after thoracotomy under combined general and epidural anesthesia in a child. Paediatr Anaesth. 2008 Jun;18(6):539-42.
40. Anderson RE, Ehrenberg J, Barr G, Brismar K, Owall A, Alserius T, Ivert T. Effects of thoracic epidural analgesia on glucose homeostasis after cardiac surgery in patients with and without diabetes mellitus. Eur J Anaesthesiol. 2005 Jul;22(7):524-9.
41. Andre Boezaart. Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral. Current Opinion in Anaesthesiology 2009.
42. Annelot C. Krediet, M.D.; Nizar Moayeri, M.D., Ph.D.; Geert-Jan van Geffen, M.D., Ph.D.; Jörgen Bruhn, M.D., Ph.D.; Steven Renes, M.D., Ph.D.; Paul E. Bigeleisen, M.D.; Gerbrand J. Groen, M.D., Ph.D. Different Approaches to Ultrasound-guided Thoracic Paravertebral Block: An Illustrated Review. Anesthesiology 8 2015, Vol.123, 459-474. doi:10.1097/ALN.0000000000000747
43. Annelot C. Krediet, M.D.; Nizar Moayeri, M.D., Ph.D.; Geert-Jan van Geffen, M.D., Ph.D.; Jörgen Bruhn, M.D., Ph.D.; Steven Renes, M.D., Ph.D.; Paul E. Bigeleisen, M.D.; Gerbrand J. Groen, M.D., Ph.D. Different Approaches to Ultrasound-guided Thoracic Paravertebral Block: An Illustrated Review.

Anesthesiology 8 2015, Vol.123, 459-474. doi:10.1097/ALN.0000000000000747

44. Arribas-Romano A, Fernández-Carnero J, Molina-Rueda F, Angulo-Diaz-Parreño S, Navarro-Santana MJ. Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Pain Med. 2020 Oct 1;21(10):2502-2517. doi: 10.1093/pm/pnz366.
45. Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA: A Synopsis of Anaesthesia.// Bristol, IOP Publishing Limited, 1987, 628-9
46. Avello L M, Pastene N E, Fernández R P, Córdova M P.Rev Therapeutic potential of Cannabis sativa. Med Chil. 2017 Mar;145(3):360-367. doi: 10.4067/S0034-98872017000300010.
47. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 May;18(5):626-35.
48. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 May;18(5):626-35. doi: 10.1093/icvts/ivt551. Epub 2014 Jan 31.
49. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 May;18(5):626-35. doi: 10.1093/icvts/ivt551. Epub 2014 Jan 31.
50. Bardoczky GL, d'Hollander AA, Cappello M et al. Interrupted expiratory flow on automatically constructed flow-volume curves may determine the presence of intrinsic positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation. Anesth Analg 1998; 86: 880-884
51. Barrington MJ, Uda Y. Did ultrasound fulfill the promise of safety in regional anesthesia? Curr Opin Anaesthesiol. 2018 Oct;31(5):649-655. doi: 10.1097/ACO.0000000000000638.

52. Bazurro S, Ball L, Pelosi P. Perioperative management of obese patient. Curr Opin Crit Care. 2018 Dec;24(6):560-567. doi: 10.1097/MCC.0000000000000555.

53. Behera BK, Puri GD, Ghai B. Patient-controlled epidural analgesia with fentanyl and bupivacaine provides better analgesia than intravenous morphine patient-controlled analgesia for early thoracotomy pain. J Postgrad Med. 2008 Apr-Jun;54(2):86-90.

54. Belcaid I, Eipe N. Perioperative Pain Management in Morbid Obesity. Drugs. 2019 Jul;79(11):1163-1175. doi: 10.1007/s40265-019-01156-3.

55. Beloeil H, Ji RR, Berde CB: Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (part 2): Cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. ANESTHESIOLOGY 2006; 105:139–45

56. Bignami E, Castella A, Pota V, Saglietti F, Scognamiglio A, Trumello C, Pace MC, Allegri M Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review. Minerva Anestesiol. 2018 Apr;84(4):488-503. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12142-5. Epub 2017 Oct 12.

57. Bindra TK, Singh R, Gupta R. Comparison of Postoperative Pain After Epidural Anesthesia Using 0.5%, 0.75% Ropivacaine and 0.5% Bupivacaine in Patients Undergoing Lower Limb Surgery: A Double-Blind Study. Anesth Essays Res. 2017 Jan-Mar;11(1):52-56. doi: 10.4103/0259-1162.200230.

58. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.

59. Biro P, Layer M, Becker HD et al. Influence of airway-occluding instruments on airway pressure during jet ventilation for rigid bronchoscopy. Br J Anaesth 2000; 85: 462-465

60. Blichfeldt-Eckhardt MR, Jensen JM, Møller JF. Treating post-operative pain. Ugeskr Laeger. 2017 Jun 26;179(26):V02170090.

61. Blondell RD, Azadfard M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. Am Fam Physician. 2013 Jun 1;87(11):766-72.
62. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 247 -254
63. Bokov P, Delclaux C [Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge testand 6-minute walk test]. Rev Med Interne. 2016 Feb;37(2):100-10. doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.356. Epub 2015 Dec 3.
64. Boldt J, Muller M, Uphus D et al. Cardiorespiratory changes in patients undergoing pulmonary resection using different anesthetic management techniques. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996; 10: 854-859
65. Bollucuoglu K, Hanci V, Yurtlu S, Okyay D, Ayoglu H, Turan IO. Comparison of propofol-dexmedetomidine, tiopental-dexmedetomidine and etomidate-dexmedetomidine combinations' effects on the tracheal intubation conditions without using muscle relaxants. Bratisl Lek Listy. 2013;114(9):514-8. doi: 10.4149/bll_2013_107.
66. Brown Anthony R. Ultrasound versus peripheral nerve stimulator for peripheral nerve blockade: Pros and cons / CONFERENCIAS MAGISTRALES Vol. 31. SUPL. 1, 2008 pp. S79-S84.
67. Brown LM, Kratz A, Verba S, Tancredi D, Clauw DJ, Palmieri T, Williams D. Pain and Opioid Use After Thoracic Surgery: Where We Are and Where We Need To Go. Ann Thorac Surg. 2020 Jun;109(6):1638-1645. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.01.056. Epub 2020 Mar 3.
68. Bugada D, Lavand'homme P, Ambrosoli AL, Klersy C, Braschi A, Fanelli G, Saccani Jotti GM, Allegri M; SIMPAR group. Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study. J Clin Anesth. 2015 Dec;27(8):658-64. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.06.008. Epub 2015 Aug 30.

69. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, Rosenberg AG Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(18):2411–8
70. Capdevilla X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F:Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and durationof rehabilitation after major knee surgery. ANESTHESIOLOGY 1999; 91:8–15
71. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005 Jun;19(2):247-68.
72. Chalam KS, Patnaik SS, Sunil C, Bansal T . Comparative study of ultrasound-guided paravertebral block with ropivacaineversus bupivacaine for post-operative pain relief in children undergoing thoracotomy for patent ductus arteriosus ligation surgery. Indian J Anaesth. 2015 Aug;59(8):493-8. doi: 10.4103/0019-5049.162988.
73. Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. Am Surg. 2021 Jun;87(6):872-879. doi: 10.1177/0003134820952834. Epub 2020 Nov 26.
74. Chelly J. E. Paravertebral Blocks // Anesthesiology Clinics.— 2012.— Vol. 30.— P. 75–90.
75. Choyce, Andrew; Chan, Vincent W.S.; Middleton, William J.; Knight, Paul R.; Peng, Philip; McCartney, Colin J.L. What Is the Relationship Between Paresthesia and Nerve Stimulation for Axillary Brachial Plexus Block? Reg Anesth Pain Med 2001;26:100-104.
76. Christina Fitzmaurice , Degu Abate , Naghmeh Abbasi et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.

77. Collis T., Devereux R.B., Roman MJ // relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. Circulation 2001; 103:820-5.
78. Combettes E, Benhamou D, Mazoit JX, Beloeil H. Comparison of a bupivacaine peripheral nerve block and systemic ketoprofen on peripheral inflammation and hyperalgesia in rats. Eur J Anaesthesiol.2010 Jul;27(7):642-7.
79. Cooper SA, Desjardins PJ, Turk DC, Dworkin RH, Katz NP, Kehlet H, Ballantyne JC, Burke LB, Carragee E, Cowan P, Croll S, Dionne RA, Farrar JT, Gilron I, Gordon DB, Iyengar S, Jay GW, Kalso EA, Kerns RD, McDermott MP, Raja SN, Rappaport BA, Rauschkolb C, Royal MA, Segerdahl M, Stauffer JW, Todd KH, Vanhove GF, Wallace MS, West C, White RE, Wu C. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain: IMMPACT recommendations. Pain. 2016 Feb;157(2):288-301. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000375.
80. Cooper SA, Desjardins PJ, Turk DC, Dworkin RH, Katz NP, Kehlet H, Ballantyne JC, Burke LB, Carragee E, Cowan P, Croll S, Dionne RA, Farrar JT, Gilron I, Gordon DB, Iyengar S, Jay GW, Kalso EA, Kerns RD, McDermott MP, Raja SN, Rappaport BA, Rauschkolb C, Royal MA, Segerdahl M, Stauffer JW, Todd KH, Vanhove GF, Wallace MS, West C, White RE, Wu C. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain: IMMPACT recommendations. Pain. 2016 Feb;157(2):288-301. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000375.
81. Coursin D.B., Wood K.E. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA. 2002 Jan 9;287(2):236-40.
82. Cousins MS, Bridenbaugh PO. Neural Blocade in Clinical Anesthesia and Pain Management, Third Edition, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1998, p.211, Fig.7-10.
83. Cowie, B, McGlade, D, Ivanusic, J, Barrington, MJ Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: A cadaveric study.. *Anesth Analg*. (2010).*110* 1735–9

84. Cramer JD, Barnett ML, Anne S, Bateman BT, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Brenner MJ. Nonopioid, Multimodal Analgesia as First-line Therapy After Otolaryngology Operations: Primer on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Apr;164(4):712-719. doi: 10.1177/0194599820947013. Epub 2020 Aug 18.
85. D'Ercole F, Arora H, Kumar PA Paravertebral Block for Thoracic Surgery. Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Apr;32(2):915-927. doi: 10.1053/j.jvca.2017.10.003. Epub 2017 Oct 4.
86. Daoust R, Paquet J, Boucher V, Pelletier M, Gouin É, Émond M. Relationship Between Pain, Opioid Treatment, and Delirium in Older Emergency Department Patients. Acad Emerg Med. 2020 Aug;27(8):708-716. doi: 10.1111/acem.14033. Epub 2020 Jun 11.
87. Davies G, Myles PS, Graham JM. Comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vsepidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br. J. Anaesth. 2006;96:418-26.
88. De Cosmo G., Congedo E., Lai C., Primieri P., Dottarelli A., Aceto P. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. Clin. J. Pain. 2008; 24 (5): 399-405.
89. De Logu F, Geppetti P. Ion Channel Pharmacology for Pain Modulation. Handb Exp Pharmacol. 2019;260:161-186. doi: 10.1007/164_2019_336.
90. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. Anesth Analg. 2012 Feb;114(2):424-33. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182334d68. Epub 2011 Sep 29.
91. Deng M, Chen SR, Pan HL. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. Cell Mol Life Sci. 2019 May;76(10):1889-1899. doi: 10.1007/s00018-019-03047-y. Epub 2019 Feb 20.

92. Deschamps A, Kaufman I, Geist A, Backman SS, Loo K. Heart rate and blood pressure variability as markers of sensory blockade with labour epidural analgesia. Can J Anaesth. 2007 Mar;54(3):183-9. doi: 10.1007/BF03022638.

93. Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: McMahon S, Koltzenburg M. Textbook of pain. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006: 903-927

94. Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: an updated meta-analysis. PLoS One. 2014 May 5;9(5):e96233. doi: 10.1371/journal.pone.0096233. eCollection 2014.

95. Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: an updated meta-analysis. PLoS One. 2014;9(5):e96233. doi: 10.1371/journal.pone.0096233.

96. Doctor JR, Ranganathan P, Divatia JV. Paraplegia following epidural analgesia: A potentially avoidable cause? Saudi J Anaesth. 2014 Apr;8(2):284-6.

97. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Boyd-Carson H, Carrick L, Mandalia R, Lund JN, Williams JP. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jun 14;6(6):CD012978. doi: 10.1002/14651858.CD012978.pub2.

98. Dötsch J, Hohenberger I, Peter M, Sippell W, Dörr HG. Evidence for change of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity during infancy and childhood. Pediatr Res. 2000 Nov;48(5):697-700.

99. Drakou E, Kanakis MA, Papadimitriou L, Iacovidou N, Vrachnis N, Nicolouzos S, Loukas C, Lioulias A. Changes in Simple Spirometric Parameters After Lobectomy for Bronchial Carcinoma. J Cardiovasc Thorac Res. 2015;7(2):68-71

100. Dray A. Agonists and antoganists of nociception. Proceedings of the 8 Congress on pain. Vancouver, 1996, JASP Press, Seattle, p 279-292

101. Ellen M Soffin, Douglas S Wetmore, James D Beckman, Evan D Sheha, Avani S Vaichnav, Todd J Albert, Catherine H Gang, Sheeraz A Qureshi. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. Neurosurg Focus. 2019 Apr 1;46(4):E8. doi: 10.3171/2019.1.FOCUS18645.

102. Etches RC, Warriner CB, Badner N, Buckley DN, Beattie WS, Chan VW, Parsons D, Girard M Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty Anesthesia & Analgesia 1995;81(6):1175-80.

103. F. Bonnet, E. Marret, Y. Ynineb Non-opioids in postoperative pain managemen: epidural anaesthesia for postoperative pain treatment after thoracic surgery: is it still gold standard? Highlights in regional anaesthesia and pain therapy. 2009, p.188-190.

104. Fibla JJ., Molins L., Mier JM., Sierra A., Vidal G. Comparative analysis of analgesic quality in the postoperative of thoracotomy: paravertebral block with bupivacaine 0.5% vs ropivacaine 0.2%. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Mar;33(3):430-4.

105. Fino P, Di Taranto G, Pierro A, Kacjulite J, Codolini L, Onesti MG, Toscani M, Tarallo M. Depression risk among patients with chronic wounds. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 May;23(10):4310-4312. doi: 10.26355/eurrev_201905_17936.

106. Fiorelli S, Cioffi L, Menna C, Ibrahim M, De Blasi RA, Rendina EA, Rocco M, Massullo D. Chronic Pain After Lung Resection: Risk Factors, Neuropathic Pain, and Quality of Life. J Pain Symptom Manage. 2020 Aug;60(2):326-335. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.03.012. Epub 2020 Mar 24.

107. Fletcher R. The arterial-end-tidal CO2 difference during cardiothoracic surgery. J Cardiothorac Anesth 1990; 4: 105-117

108. ForrestJ, CamuF, GreerI, KehletH, AbdallaM, BonnetF, EbrahimS,

EscolarG, JageJ, PocockS, VeloG, LangmanM, BianchiP, SamamaM, HeitlingerE. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen areequally safe for pain relief after major surgery. Br J Anaesth 2002;88(2):227–233.

109. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. Pain Physician. 2019 Sep;22(5):479-488.

110. Fry DE, Pine M, Jones BL et al. Adverse outcomes in surgery: redefinition of postoperative complications. Am J Surg 2009; 197: 479-484

111. G. Davies, P. S. Myles, and J. M. Graham Comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vsepidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials Br. J. Anaesth. 2006,96: 418-426.

112. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.

113. Ghoneim M.M, O'Hara M.W. Depression and postoperative complications: an overview. BMC Surg. 2016 Feb 2;16:5. doi: 10.1186/s12893-016-0120-y.

114. Gilron I, Kehlet H. Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. Can J Anaesth. 2014 Feb;61(2):101-11. doi: 10.1007/s12630-013-0067-8. Epub 2013 Nov 12.

115. Glantz L, Drenger B, Gozal Y. Perioperative myocardial ischemia in cataract surgery patients: General versus local anesthesia. Anesth Analg 2000;91:1415- 1419.

116. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2016. www.goldcopd.org Date last accessed: January 28, 2016.

117. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

Study 2015. Lancet Respir Med. 2017 Sep;5(9):691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.Epub 2017 Aug 16.

118. Gogarten W, Van Aken H. Die neue S 3 Leitlinie zur Thromboemboliephrophylaxe – Bedeutung für Fachgebiet. Anästh Intensivmed 2009; 50: 316-323

119. Greisen J, Nielsen DV, Sloth E, Jacobsen CJ. High thoracic epidural analgesia decreases stress hyperglycemia and insulin need in cardiac surgery patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2013 Feb;57(2):171-7.

120. Groh J, Kuhnle GEH, Ney L et al. Effects of isoflurane on regional pulmonary blood flow during one-lung ventilation. Br J Anaesth 1995; 74: 209-216

121. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Trends Pharmacol Sci. 2017 Aug;38(8):733-748. doi: 10.1016/j.tips.2017.05.008. Epub 2017 Jun 23.

122. Guay J, Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominalaortic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 5;2016(1):CD005059. doi: 10.1002/14651858.CD005059.pub4.

123. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 22;2(2):CD000521. doi: 10.1002/14651858.CD000521.pub3.

124. Gulbahar G, Kocer B, Muratli SN, Yildirim E, Gulbahar O, Dural K, Sakinci U. A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Feb;37(2):467-72.

125. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. Br J Anaesth 2001;87:537-542.

126. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, SalmonP. Hip and knee arthroplasty: a comparison and theendocrine, metabolic and inflammatory responses.Clin Sci (Lond) 2000;98:71-79.

127. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, Coates AL, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau GM, Horvath I, de Jongh FHC, Laube BL, Sterk PJ, Wanger J; American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. Eur Respir J. 2018 Nov 15;52(5):1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018. Print 2018 Nov.

128. Hara, K, Sakura, S, Nomura, T, Saito, Y Ultrasound guided thoracic paravertebral block in breast surgery.. *Anaesthesia*. (2009). *64* 223–5

129. Hema Bagry, Juan Carlos de la Cuadra Fontaine,Juan Francisco Asenjo, David Bracco,Franco Carli, M.Phil.Effect of a Continuous Peripheral Nerve Block onthe Inflammatory Response in Knee Arthroplasty Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 33, No 1 (January–February), 2008: pp 17–23

130. Henzler D., Dembinski R., Kuhlen R., Rossaint R. Anesthetic considerations in patients with chronic pulmonary diseases. Minerva Anestesiol., 2004 May; 70 (5):279-84.

131. Hino H, Matsuura T, Kihara Y, Tsujikawa S, Mori T, Nishikawa K Comparison between hemodynamic effects of propofol and thiopental during general anesthesia induction with remifentanil infusion: a double-blind, age-stratified, randomized study. J Anesth. 2019 Aug;33(4):509-515. doi: 10.1007/s00540-019-02657-x. Epub 2019 Jun 21.

132. Holthusen H, Irsfeld S, Lipfert P: Effect of pre- or post-traumatically appliedi.v. lidocaine on primary and secondary hyperalgesia after experimental heattrauma in humans. Pain 2000; 88:295–302

133. Horgas AL Pain Management in Older Adults. Nurs Clin North Am. 2017 Dec;52(4):e1-e7. doi: 10.1016/j.cnur.2017.08.001. Epub 2017 Oct 5.

134. Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H, Guo DX, Wang L, Wang YY. General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during

and after surgery. Medicine (Baltimore). 2019 Jul;98(30):e16610. doi: 10.1097/MD.0000000000016610.

135. http://www.postoppain.org/frameset.htm

136. http://www.postoppain.org/sections/?root_id=15894&section=2

137. https://www.bbraun.com/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/CW_01_NEW/en-01/b0/stimuplex-hns12-usermanual6043570.pdf.bb-.06317651/stimuplex-hns12-usermanual6043570.pdf

138. https://www.lvrach.ru/2006/04/4533749/

139. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain: A quantitative systematic review Cochrane Database Syst Rev 2005(4):CD003348

140. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. Eur J Pain. 2015 Apr;19(4):451-65. doi: 10.1002/ejp.567. Epub 2014 Aug 4.

141. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. Eur J Pain. 2015;19(4):451-65. doi: 10.1002/ejp.567.

142. Intravascular Injection in Lumbar Medial Branch Block: A Prospective Evaluation of 1433 Injections / J. L. Chul, C. K. Yong, H. S. Jae et al. // Anesth. Analg.— 2008.— Vol. 106.— P. 1274–1278.

143. Jessica Lovich-Sapola , Charles E Smith , Christopher P Brandt. Postoperative pane control. Surg Clin North Am. 2015 Apr;95(2):301-18. Doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002.

144. Júnior Ade P, Erdmann TR, Santos TV, Brunharo GM, Filho CT, Losso MJ, Filho GR. Comparison between continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy: Systematic review. Braz J Anesthesiol. 2013 Sep-Oct;63(5):433-42.

145. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH et al. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg 2006; 103: 703-708

146. Kampe S, Geismann B, Weinreich G, Stamatis G, Ebmeyer U, Gerbershagen HJ. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy-A Prospective Cohort Study. Pain Med. 2016 Sep 20. pii: pnw230. [Epub ahead of print]

147. Kampe S, Geismann B, Weinreich G, Stamatis G, Ebmeyer U, Gerbershagen HJ. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy-A Prospective Cohort Study. Pain Med. 2016; pii: pnw230.

148. Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. Anesthesiology 2001; 95: 771-780.

149. Karzai W, Haberstroh J, Priebe HJ. Effects of desflurane and propofol on arterial oxygenation during one-lung ventilation in the pig. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 648-652

150. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment. Anesthesiology 2009; 110: 1402-1411

151. Kateryna Bielka , Iurii Kuchyn , Igor Tokar , Valerii Artemenko , Uliana Kashchii. Psoas compartment block efficacy and safety for perioperative analgesia in the elderly with proximal femur fractures: a randomized controlled study. BMC Anesthesiol. 2021 Oct 25;21(1):252. doi: 10.1186/s12871-021-01473-9.

152. Keith G.Allman., Laian H.Wilson. Oxford handbook of anaesthesia/ second edition, 2008.p.689-694.

153. Kim HK, Lee YJ, Han KN, Choi YH. Pulmonary Function Changes Over 1 Year After Lobectomy in Lung Cancer. Respir Care. 2015 Nov 24.

154. Krauss B, Deykin A, Lam A et al. Capnogram shape in obstructive lung disease. Anesth Analg 2005; 100: 884-888

155. Kubodera K, Fujii T, Akane A, Aoki W, Sekiguchi A, Iwata K, Ban M, Ando R, Nakamura N, Shibata Y, Nishiwaki K. Efficacy of pectoral nerve block type-2 (Pecs II block) versus serratus plane block for postoperative analgesia in breast cancer surgery: a retrospective study. Nagoya J Med Sci. 2020 Feb;82(1):93-99. doi: 10.18999/nagjms.82.1.93.

156. Kushnir MM, Neilson R, Roberts WL, Rockwood AL. Cortisol and cortisone analysis in serum and plasma by atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry. Clin Biochem. 2004 May;37(5):357-62.

157. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, Brinker A. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. Drug Saf. 2005;28(10):917-24. doi: 10.2165/00002018-200528100-00008.

158. Landoni G, Isella F, Greco M, Zangrillo A, Royse CF. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015 Jul;115(1):25-32.

159. Lang, SA The use of a nerve stimulator for thoracic paravertebral block..*Anesthesiology*. (2002). *97* 521author reply 521–2

160. Lang, SA, Saito, T Thoracic paravertebral nerve block, nerve stimulator guidance and the endothoracic fascia.. *Anaesthesia*. (2005). *60* 930–1

161. LeBlanc BW, Lii TR, Silverman AE, Alleyne RT, Saab CY. Cortical theta is increased while thalamocortical coherence is decreased in rat models of acute and chronic pain. Pain. 2014 Apr;155(4):773-782. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.013. Epub 2014 Jan 20.

162. Lederman D, Easwar J, Feldman J, Shapiro V. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. Ann Transl Med. 2019 Aug;7(15):356. doi: 10.21037/atm.2019.03.67.

163. Lederman D, Easwar J, Feldman J, Shapiro V. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. Ann Transl Med. 2019 Aug;7(15):356. doi: 10.21037/atm.2019.03.67.

164. Li XL, Zhang J, Wan L, Wang J. Efficacy of Single-shot Thoracic Paravertebral Block Combined with Intravenous Analgesia Versus Continuous Thoracic Epidural Analgesia for Chronic Pain After Thoracotomy. Pain Physician. 2021 Sep;24(6):E753-E759.

165. Li Y, Dong H, Tan S, Qian Y, Jin W. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: A single-center, randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(7):e14362. doi: 10.1097/MD.0000000000014362.

166. Licker MJ, Widikker I, Robert J et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1830-1837

167. Lin C, Darling C, Tsui BCH. Practical Regional Anesthesia Guide for Elderly Patients. Drugs Aging. 2019 Mar;36(3):213-234. doi: 10.1007/s40266-018-00631-y.

168. Listing H, Pöpping D. Pro: Epidural Analgesia Remains the Gold Standard for Abdominal and Thoracic Surgery. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018 Apr;53(4):237-244. doi: 10.1055/s-0043-104668. Epub 2018 May 9.

169. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. Anesthesiology 2004; 101: 153-161

170. Loehr SA, Scheeren TWL, Tarnow J. Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. Anesthesiology 1995; 83: 552-556

171. Luyet C, Eichenberger U, Greif R, Vogt A, Szücs Farkas Z, Moriggl B. Ultrasound-guided paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: an imaging study. Br J Anaesth. 2009 Apr;102(4):534-9. doi: 10.1093/bja/aep015. Epub 2009 Feb 24.

172. Luyet C, Eichenberger U, Greif R, Vogt A, Szücs Farkas Z, Moriggl B. Ultrasound-guided paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: an imaging study. Br J Anaesth. 2009 Apr;102(4):534-9. doi: 10.1093/bja/aep015. Epub 2009 Feb 24.

173. Luyet C, Herrmann G, Ross S, Vogt A, Greif R, Moriggl B, Eichenberger U. Ultrasound-guided thoracic paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: where do catheters go? Br J Anaesth. 2011 Feb;106(2):246-54. doi: 10.1093/bja/aeq309. Epub 2010 Nov 25.

174. Malik JA, Gupta D, Agarwal AN, Jindal SK. Anticholinergic premedication for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of atropine and glycopyrrolate. Chest. 2009 Aug;136(2):347-54. doi: 10.1378/chest.08-2924. Epub 2009 Mar 24.

175. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. Br J Anaesth. 2019 Nov;123(5):570-583. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.011. Epub 2019 Sep 20.

176. Marhofer P., Schrogendorfer K., Koinig H., Kapral S. Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. Anesth.Analg. 1997;85:854-7.

177. Marshall K, McLaughlin K. Pain Management in Thoracic Surgery. Thorac Surg Clin. 2020 Aug;30(3):339-346. doi: 10.1016/j.thorsurg.2020.03.001. Epub 2020 Apr 29.

178. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. J Anesth. 2019 Feb;33(1):131-139. doi: 10.1007/s00540-018-2579-4. Epub 2018 Nov 17

179. Maxwell C, Nicoara A. New developments in the treatment of acute pain after thoracic surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Feb;27(1):6-11.

180. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 23;(2):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.

181. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 28;8(8):CD012498. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.

182. Medel R, Pouratian N, Elias WJ. Catheter-tip mass mimicking a spinal epidural hematoma. J Neurosurg Spine. 2010 Jan;12(1):66-71.

183. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;10(6):723-33. doi: 10.1586/17474124.2016.1142872. Epub 2016 Mar 2.

184. Meyer-Bender A, Kern A, Pollwein B, Crispin A, Lang PM. Incidence and predictors of immediate complications following perioperative non-obstetric epidural punctures. BMC Anesthesiol. 2012 Dec 10;12:31.

185. Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM,Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. Br J Anaesth 1994;72:272-279.

186. Muñoz de Cabo C, Hermoso Alarza F, Cossio Rodriguez AM, Martín Delgado MC. Perioperative management in thoracic surgery. Med Intensiva (Engl Ed). 2020 Apr;44(3):185-191. doi: 10.1016/j.medin.2019.10.012. Epub 2019 Dec 20.

187. Naja MZ, Lonnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade: incidence of failed block and complications.Anaesthesia. 2001;56:1184–8.

188. Noveck RJ, Hubbard RC. Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. J Clin Pharmacol 2004;44(5):474–480.

189. Nygard E, Kofoed KF, Freiberg J et al. Effect of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. Circulation 2005; 111: 2165-2170

190. Olotu C, Weimann A, Bahrs C, Schwenk W, Scherer M, Kiefmann R. The Perioperative Care of Older Patients. Dtsch Arztebl Int. 2019 Feb 1;116(5):63-69. doi: 10.3238/arztebl.2019.0063.

191. Osthues T, Zimmer B, Rimola V, Klann K, Schilling K, Mathoor P, Angioni C, Weigert A, Geisslinger G, Münch C, Scholich K, Sisignano M. The Lipid Receptor G2A (GPR132) Mediates Macrophage Migration in Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain. Cells. 2020 Jul 21;9(7):1740. doi: 10.3390/cells9071740.

192. P. Marhofer, S. C. Kettner, L. Hajbok, P. Dubsky and E. Fleischmann. Lateral ultrasound-guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique. Br. J. Anaesth. (2010) 105 (4): 526-532.

193. P. Marhofer, S. C. Kettner, L. Hajbok, P. Dubsky and E. Fleischmann. Lateral ultrasound-guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique. Br. J. Anaesth. (2010) 105 (4):526-532.doi: 10.1093/bja/aeq206.

194. Pace MM, Sharma B, Anderson-Dam J, Fleischmann K, Warren L, Stefanovich P. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Blockade: A Retrospective Study of the Incidence of Complications. Anesth Analg. 2016 Apr;122(4):1186-91. doi: 10.1213/ANE.0000000000001117.

195. Pace MM, Sharma B, Anderson-Dam J, Fleischmann K, Warren L, Stefanovich P. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Blockade: A Retrospective Study of the Incidence of Complications. Anesth Analg. 2016 Apr;122(4):1186-91. doi: 10.1213/ANE.0000000000001117.

196. Pain Medicine Journal. Клінічні настанови. Том2, №4, 2017

197. Paraskeuopoulos, T, Saranteas, T, Kouladouros, K, Krepi, H, Nakou, M, Kostopanagiotou, G, Anagnostopoulou, S Thoracic paravertebral spread using two different ultrasound-guided intercostal injection techniques in human cadavers.. *Clin Anat*. (2010). *23* 840–7

198. Park SK, Yoon S, Kim BR, Choe SH, Bahk JH, Seo JH. Pre-emptive epidural analgesia for acute and chronic post-thoracotomy painin adults: a systematic review and meta-analysis. Reg Anesth Pain Med. 2020 Dec;45(12):1006-1016. doi: 10.1136/rapm-2020-101708. Epub 2020 Oct 14.

199. Patel A, Kumar V, Garg R, Bhatnagar S, Mishra S, Gupta N, Bharti SJ, Kumar S. Comparison of analgesic efficacy of ultrasound-guided thoracic paravertebralblock versus surgeon-guided serratus anterior plane block for acute postoperative pain in patients undergoing thoracotomy for lung surgery-A prospective randomized study. Saudi J Anaesth. 2020 Oct-Dec;14(4):423-430. doi: 10.4103/sja.SJA_143_20. Epub 2020 Sep 24.

200. Pedersen JL, Crawford ME, Dahl JB, Brennum J, Kehlet H: Effect ofpreemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after human thermalinjury. ANESTHESIOLOGY 1996; 84:1020–6

201. Peters N, Upadhyay S, Grewal S, Saini N. Spinal epidural abscess following epidural cannulation for flail chest analgesia: a case report. Neurol Neurochir Pol. 2011 Jan-Feb;45(1):80-3.

202. Pham-Marcou TA, Gentili M, Asehnoune K, Fletcher D,Mazoit JX. Effect of neurolytic nerve block on systemic carrageenan-induced inflammatory response in mice. Br J Anaesth 2005;95:243-246.

203. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg. 2014 Jun;259(6):1056-67. doi: 10.1097/SLA.0000000000000237.

204. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. Br J Anaesth. 2008 Dec;101(6):832-840. Epub 2008 Oct 22.

205. Power I, Bowler GM, Pugh GC, Chambers WA. Ketorolac as a component of balanced analgesia after thoracotomy. British Journal of Anaesthesia 1994;72(2):224–6.

206. Proietti R., Aceto P., De Cosmo G. Anesthesia and concomitant pathologies: anesthesia in the elderly patient. Minerva Anestesiol., 2004 May;

70 (5):273-8.

207. Quinkler M, Zehnder D, Lepenies J, Petrelli MD, Moore JS, Hughes SV, Cockwell P, Hewison M, Stewart PM. Expression of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is decreased in patients with impaired renal function. Eur J Endocrinol. 2005 Aug;153(2):291-9.

208. R. G. Davies, P. S. Myles, J. M. Graham. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br. J. Anaesth. (2006) 96 (4):418-426.

209. Renes, SH, Bruhn, J, Gielen, MJ, Scheffer, GJ, van Geffen, GJ In-plane ultrasound-guided thoracic paravertebral block: A preliminary report of 36 cases with radiologic confirmation of catheter position.. *Reg Anesth Pain Med*. (2010). *35* 212–6

210. Reychler G, et al Randomized Controlled Trial of the Effect of Inspiratory Muscle Training and Incentive Spirometry on Respiratory Muscle Strength, Chest Wall Expansion, and Lung Function in Elderly Adults. J Am Geriatr Soc. 2016. PMID: 27225362 No abstract available.

211. Richardson J. Fin-de-siecle renaissance of Paravertebral analgesia. Pain Rev. 1997;4:159–71.

212. Richardson, J, Cheema, SP, Hawkins, J, Sabanathan, S Thoracic paravertebral space location. A new method using pressure measurement.. *Anaesthesia*. (1996). *51* 137–9

213. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. Anesthesiology. 2018 Sep;129(3):590-607. doi: 10.1097/ALN.0000000000002238.

214. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, Blais D, Janicke D, Melamed R, Mohrien K, Rozycki E, Ross CB, Klein AJ, Rali P, Teman NR, Yarboro L, Ichinose E, Sharma AM, Bartos JA, Elder M, Keeling B, Palevsky H, Naydenov S, Sen P, Amoroso N, Rodriguez-

Lopez JM, Davis GA, Rosovsky R, Rosenfield K, Kabrhel C, Horowitz J, Giri JS, Tapson V, Channick R; Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. PERT Consortium. Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec;25:1076029619853037. doi: 10.1177/1076029619853037.

215. Ronchetti S, Migliorati G, Delfino DV. Association of inflammatory mediators with pain perception. Biomed Pharmacother. 2017 Dec;96:1445-1452. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.001. Epub 2017 Dec 6.PMID: 29217162 Review.

216. Sánchez Gutiérrez C, Alemán Martín A, Coronado Hijón V, Jiménez Delgado P. Spontaneous resolution of a paraparesis due to a dorsolumbar epidural haematoma associated with subarachnoid anaesthesia and postoperative analgesia using an epidural catheter. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012 Nov;59(9):503-6. doi: 10.1016/j.redar.2012.06.007. Epub 2012 Jul 17.

217. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A.Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib.Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(1):34–38.

218. Scarci M, Joshi A, Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010 Jan;10(1):92-6. doi: 10.1510/icvts.2009.221127. Epub 2009 Oct 23.

219. Scarci M, Joshi A, Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(1):92-6. doi: 10.1510/icvts.2009. 221127.

220. Schmidt T, Wenk M. EnglischerTitel: Epidural anesthesia - complications and side effects. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2015 Jul;50(7-08):496-503.

221. Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler NP et al. Lung perfusion: fraction,

and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: the effects of desflurane, isoflurane, and propofol. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003; 17: 73-75

222. Selander D, Edshage S, Wolff T. Paresthesiae or No Paresthesiae? Nerve Lesions after Axillary Blocks Acta Anaesthesiologica Scandinavica Volume 23, Issue 1, pages 27–33, February 1979.

223. Selander D.PERIPHERAL NERVE INJURY CAUSED BY INJECTION NEEDLES Br. J. Anaesth. (1993) 71 (2): 324-325.

224. Sellers D, Srinivas C, Djaiani G. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. Anaesthesia. 2018 Jan;73 Suppl 1:34-42. doi: 10.1111/anae.14138.

225. Shim YK, Kim N. [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease]. Korean J Gastroenterol. 2016 Jun 25;67(6):300-12. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.

226. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and IL-1 secretion in vitro. Acta Anaesthesiol Scand 1993;37:159-165.

227. Sørensen MK, Dolven TL, Rasmussen LS. Onset time and haemodynamic response after thiopental vs. propofol in the elderly: a randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2011 Apr;55(4):429-34. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02401.x. Epub 2011 Feb 22.

228. Spies C, Zaune U, Pauli MH et al. Vergleich von Enfluran und Propofol bei thoraxchirurgischen Eingrifen. Anaesthesist 1991; 40: 14-18

229. Svircevic V, Passier MM, Nierich AP, van Dijk D, Kalkman CJ, van der Heijden GJ. Epidural analgesia for cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;(6):CD006715. doi: 10.1002/14651858.CD006715.pub2.

230. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint

APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut. 2020 Apr;69(4):617-629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300. Epub 2020 Jan 14.

231. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut. 2020 Apr;69(4):617-629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300. Epub 2020 Jan 14.

232. Tamura T, Mori S, Mori A, Ando M, Yokota S, Shibata Y, Nishiwaki K. A randomized controlled trial comparing paravertebral block via the surgical field with thoracic epidural block using ropivacaine for post-thoracotomy pain relief. J Anesth. 2017 Apr;31(2):263-270. doi: 10.1007/s00540-017-2307-5. Epub 2017 Jan 23.

233. Tawfic QA, Faris AS. Acute pain service: past, present and future. Pain Manag. 2015;5(1):47-58. doi: 10.2217/pmt.14.48.

234. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.179-181.

235. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.155-163.

236. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.243.

237. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.255-258.

238. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.87.

239. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.83.

240. Thomas Hachenberg, Tobias Welte, Stefan Fischer. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. Georg Thieme Vertag KG, Stuttgart, 2010, p.91.

241. Thompson JE, Jaffe MB. Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. Respir Care 2005; 50: 100-108

242. Thompson-Brazill KA. Pain Control in the Cardiothoracic Surgery Patient. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019 Sep;31(3):389-405. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.007. Epub 2019 Jun 28

243. Thorell A, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. Clin Nutr 1996;15:75-79.

244. Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;15(1):61-78.

245. Tyagi A, Bansal A, Das S, Sethi AK, Kakkar A. Effect of thoracic epidural block on infection-induced inflammatory response: A randomized controlled trial. J Crit Care. 2017 Apr;38:6-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.006. Epub 2016 Oct 18.

246. Volkova YV, Sharlai KY, Boiko OV, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD. Choosing of drug for anesthesia in intensive therapy of traumatic disease for geriatric patients. Wiad Lek. 2020;73(2):312-315.

247. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review.Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(7):795–804.

248. Wallace A., Wallace M. Postmastectomy and postthoracotomy pain. Anesthesiol. Clin. North. Am. 1997; 15(2): 353-370.

249. Wang YQ, Yang X, Wang JL Treatment and outcome of polypropylene mesh or tape related pain after reconstructive pelvic surgery. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2016 Dec 25;51(12):901-908. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.12.005.

250. Waurick R, Van Aken H. Update in thoracic epidural anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005 Jun;19(2):201-13. doi: 10.1016/j.bpa.2004.12.001.

251. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. J Pain 2002;3(3):159-80.

252. Wiedemann K, Layer M, Männle C. Beatmungstechniken in der Thoraxanästhesie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1993; 28: 443-447

253. Wiedemann K, Männle C, Layer M et al. Anästhesie in der Thoraxchirurgie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 615-650

254. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000; 288: 1765-1769

255. Wu Q, Purusram G, Wang H, Yuan R, Xie W, Gui P, Dong N, Yao S. The efficacy of parecoxib on systemic inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass during cardiac surgery. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):769-78. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04393.x.

256. Yang HS, Kim TY, Bang S, Yu GY, Oh C, Kim SN, Yang JH. Comparison of the impact of the anesthesia induction using thiopental and propofol on cardiac function for non-cardiac surgery. J Cardiovasc Ultrasound. 2014 Jun;22(2):58-64. doi: 10.4250/jcu.2014.22.2.58. Epub 2014 Jun 30.

257. Yang J, Hao Z, Li W, Duan C, Fan X, Xin J, Ren C. The Efficacy and Safety of Paravertebral Block Combined with Parecoxib During Video-Assisted Thoracic Surgery: A Randomized Controlled Trial. J Pain Res. 2020 Feb 11;13:355-366. doi: 10.2147/JPR.S244787. eCollection 2020.

258. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 21;2:CD009121. doi: 10.1002/14651858.CD009121.pub2.

259. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009121. doi: 10.1002/14651858.CD009121. pub2.

260. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoingthoracotom y. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 21;2(2):CD009121. doi: 10.1002/14651858.CD009121.pub2.

261. Youn Joung Cho, Tae Kyong Kim, Deok Man Hong, Jeong-Hwa Seo, Jae-Hyon Bahk, and Yunseok Jeoncorresponding author Effect of desflurane-remifentanil vs. Propofol-remifentanil anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation for thoracoscopic surgery: a prospective randomized trial BMC Anesthesiol. 2017; 17: 9. Published online 2017 Jan 18. doi: 10.1186/s12871-017-0302-x

262. Zhang AZ, Ficklscherer A, Gülecyüz MF, Paulus AC, Niethammer TR, Jansson V, Müller PE. Cell Toxicity in Fibroblasts, Tenocytes, and Human Mesenchymal Stem Cells-A Comparison of Necrosis and Apoptosis-Inducing Ability in Ropivacaine, Bupivacaine, and Triamcinolone. Arthroscopy. 2017 Apr;33(4):840-848. doi: 10.1016/j.arthro.2016.10.026. Epub 2017 Jan 12.

263. Zhang R, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. Ann Thorac Surg. 2015 May;99(5):1761-7

Додатки

Додаток 1

Протокол післяопераційного знеболення.

Пацієнт_____

_____

№ історії хвороби _____

Дата поступлення _______________р. _____г. _____хв.

Дата операції _______________р. _____г. _____хв.

Дата переводу з ВАІТ _______________р. _____г. _____хв.

Дата виписки _______________р. _____г. _____хв.

Зріст _____см Вага _____кг Стать_____
Вік_____

Діагноз_____

Супутня патологія (ІХС, Гіпертонічна хвороба та ін.)_____

_____

Доступ_____

Операція_____

Вид післяопераційного знеболення: загальне парентеральне знеболення ☐

епідуральне знеболення ☐

паравертебральне знеболення ☐

Протипоказання до знеболення: непереносимість лікарського засобу ☐

наявність гнійничкового ураження ☐

прийом антикоагулянтів ☐

інше(вказати): ☐

Ускладнення знеболення: пункція ТМО ☐

пошкодження нерва ☐

пошкодження судини ☐

інфекційні ☐

нудота ☐

блювання ☐

гіпотензія ☐

затримка сечі ☐

інше(вказати): ☐

Ускладнення операції: ателектаз легень: ☐

кровотеча: ☐

інше(вказати): ☐

Невдале виконання ☐

Недостатня аналгезія ☐

Медикаментозні засоби (назва, об'єм, концентрація, шлях та кратність введення):

1._____

2._____

3._____

4._____

5._____

Показники	До операції	Після операції	8 годин	12 годин	24 години	36 годин	48 годин	72 години
ВАШ у спокої		°	°	°	°	°	°	°
ВАШ при ФЗД							°	
САТ	°	°	°	°	°	°	°	°
ЧСС	°	°	°	°	°	°	°	°
ЧД	°	°	°	°	°	°	°	°
SpO2	°	°	°	°	°	°	°	°
t тіла	°			°	°	°	°	°
лейкоцитоз	°	°			°			
ШОЕ	°				°		°	°
Фібриноген	°				°			°
Цукор крові	°	°			°			
Інсулівн	°				°			°
Кортизон	°				°			°
IL-6	°				°			°
С- протеїн реактивний	°				°			°
ЖЄЛ	°						°	
$ОФВ_1$	°						°	
pH	°	°			°			
pO2	°	°			°			
pCO2	°	°			°			