

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СУПРУН АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616-089.5-07-048.58:616.24-006-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВИБІР МЕТОДУ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ УТВОРЕННЯМИ ЛЕГЕНЬ**

зі спеціальності 222 — «Медицина»,
спеціалізація «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

_____ А. С. Супрун

Науковий керівник: Лисенко Віктор Йосипович, доктор медичних наук,
професор

Харків — 2023

АНОТАЦІЯ

Супрун А.С. Вибір методу анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні хворих зі злоякісними утвореннями легень. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії із зазначенням шифру 222 «Медицина» за спеціальністю «Анестезіологія та інтенсивна терапія». — Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023. Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті.

Робота присвячена оптимізації анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні хворих зі злоякісними утвореннями легень. Це лікування потребує застосування ефективних і безпечних методів аналгезії та анестезії для забезпечення захисту від операційного стресу, зокрема, із застосуванням мультимодальних підходів та регіональної аналгезії. Вибір методу періопераційної аналгезії та анестезії внаслідок комплексного оцінювання цих чинників є перспективним напрямом досліджень з оптимізації анестезіологічного забезпечення у хворих з онкопатологією легень, що свідчить про актуальність подальших досліджень у цьому напрямку.

Обстежено 60 хворих, середній вік яких склав $61,2 \pm 1,9$ років, фізичний статус за ASA — II–III, яким проводили відкриті оперативні втручання за обсягом лоб- чи пневмонектомії або резекцію частини легені. Пацієнти були розподілені на 2 групи, залежно від методу анестезіологічного забезпечення: група СФ ($n = 29$) — інгаляційна анестезія севофлураном (СФ); група СФ+ПВБ ($n = 31$) — сполучення інгаляційної анестезії з паравертебральною блокадою (ПВБ). Рандомізацію проводили методом «конвертів». Усі показники визначали на чотирьох етапах: до операції, під час пробудження, на 1-у та 5-у доби після операції. Групи достовірно не відрізнялися за віком, антропометричними даними, тривалістю оперативного втручання та об'ємом крововтрати.

У процесі дослідження отримали такі результати.

У групі СФ сила болю за ВАШ склала $2,1 \pm 0,7$ балів, а в групі СФ+ПВБ — $1,4 \pm 0,5$ ($p < 0,0005$). На 5-у добу інтенсивність болю знизилася в обох групах достовірно, але в групі СФ вона залишалася достовірно меншою: $1,9 \pm 0,4$ проти $1,4 \pm 0,4$ балів у групі СФ+ПВБ ($p < 0,0005$).

Перфузійний системний тиск (ПСТ) на початку дослідження достовірно не розрізнявся між групами: $90,3 \pm 7,0$ — у групі СФ і $88,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. — у групі СФ+ПВБ ($p > 0,2$). На 5-у добу після операції ПСТ в обох групах достовірно підвищився, але в групі СФ він залишився достовірно вищим, ніж у групі СФ+ПВБ: $90,3 \pm 5,6$ і $87,0 \pm 4,3$ мм рт. ст., відповідно ($p < 0,02$).

Серцевий індекс (СІ) змінювався в групах по-різному. У групі СФ+ПВБ достовірних змін не зазначено, а в групі СФ такі зміни мали місце на другому й останньому етапах.

Потужність кровотоку (ПКТ), на відміну від СІ, в групах достовірно не розрізнялася на всіх етапах дослідження ($p > 0,4$).

Артеріовенозна різниця за вмістом кисню в крові ($C_{(a-v)O_2}$) у групах дослідження не розрізнялася тільки перед операцією ($2,74 \pm 0,17$ мкмоль/л у групі СФ і $2,75 \pm 0,18$ мкмоль/л у групі СФ+ПВБ ($p > 0,8$)). На 5-у добу $C_{(a-v)O_2}$ недостовірно знизилася: до $2,66 \pm 0,14$ мкмоль/л у групі СФ і до $2,55 \pm 0,15$ мкмоль/л в групі СФ+ПВБ, достовірна різниця між групами зберіглася ($p < 0,01$).

Рівень лактату в обох групах упродовж дослідження змінювався недостовірно.

Динаміка кисневого резерву (КР) у групах обстежених пацієнтів була радикально різною. На початку дослідження рівень КР між групами не розрізнявся. На 5-у добу теж достовірних змін не спостерігали: в групах СФ та СФ+ПВБ КР дорівнював $0,75 \pm 0,10$ і $0,83 \pm 0,23$, відповідно, на цьому етапі дослідження достовірних відмінностей між групами вже не спостерігали ($p = 0,1$).

Циркуляторний резерв (ЦР), інтегральний показник енергетичної ефективності кровообігу, на першому етапі дослідження в обох групах не розрізнявся. У групі СФ він становив $468,0 \pm 93,3$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ — $451,0 \pm 57,3$ мВт/м², $p > 0,3$. На 5-у добу в групі СФ ЦР достовірно підвищився до $448,0 \pm 82,4$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ недостовірно підвищився до $483,3 \pm 138,3$ мВт/м², різниця між групами стала недостовірною ($p > 0,2$).

Проаналізувавши динаміку маркерів стресу встановлено, що найбільші їхні коливання відбуваються на 2-му та 3-му етапах — пробудження пацієнта та 1-а післяопераційна доба. Динамічні зміни, а саме збільшення рівня глікемії, кортизолу, інсуліну та індексу НОМА були достовірно більшим у пацієнтів групи СФ, що свідчить про напруженість стресорних реакцій у пацієнтів зазначеної групи.

Зв'язок між індексом НОМА та інтенсивністю болю й рівнем кортизолу в групах обстежених пацієнтів розрізнявся. У хворих групи СФ+ПВБ напруженість стресорних реакцій впливала на показник інсулінорезистентності — індекс НОМА — значно менше, ніж у групі СФ.

Частота післяопераційних ускладнень у групі СФ була достовірно вищою, ніж у групі СФ+ПВБ. Кількість випадків пневмонії та порушень серцевого ритму в післяопераційному періоді в групі СФ була значно вищою, ніж у групі СФ+ПВБ.

Порівняння перебігу періопераційного періоду у хворих зі злоякісними утвореннями легень, які перенесли операцію під анестезією на основі севофлурану (група СФ) або комбінованою анестезією на основі севофлурану з паравертебральною блокадою (група СФ+ПВБ), створили можливість дійти таких висновків.

Комбінація інгаляційної анестезії у хворих зі злоякісними утвореннями легень із ПВБ дає змогу знизити інтенсивність болю в післяопераційному періоді. Система кровообігу працює в більш економному (з погляду енергетики) режимі в разі застосування ПВБ.

Отримані результати свідчать, що рутинна анестезія на основі севофлурану не забезпечує оптимального антистресорного захисту від оперативного втручання

щодо злоякісних новоутворень легень. Цей захист значно покращується при додаванні паравертебральної блокади, що підтверджує динаміка рівнів маркерів напруженості стресорних реакцій, таких, як концентрація кортизолу та значення індексу НОМА. Запропонована схема дає змогу знизити інтенсивність больового синдрому після операції та напруженість стресорних реакцій. У 1-у добу після операції використання ПВБ зробило не потрібним застосування наркотичних анальгетиків, тоді як після загальної анестезії на основі севофлурану в 1-у добу доза морфіну склала $0,27 \pm 0,04$ мг/кг/доба. Час першого введення морфіну після операції із загальною анестезією на основі севофлурану склав $65,5 \pm 10,3$ хв, у разі застосування ПВБ — $137,6 \pm 85,2$ хв.

Практичні рекомендації

1. Під час операцій щодо злоякісних новоутворень легень і в ранньому післяопераційному періоді треба контролювати інтенсивність больового синдрому за шкалою ВАШ, кінетичні, динамічні та енергетичні показники кровообігу (тиск крові, серцевий індекс, потужність кровотоку, газовий склад крові, концентрацію лактату, кисневий та циркуляторний резерв), рівень маркерів стресу (імунореактивний інсулін, глікемію та індекс НОМА).

2. Інтенсивність болю не має перевищувати 2,5 бали за ВАШ, серцевий індекс має бути в межах норми, потужність кровотоку — не нижчою за 506 мВт/м^2 , кисневий резерв — не нижчим за 0,7, циркуляторний резерв — не нижчим за 400 мВт/м^2 , кортизолемія — не вищою за 230 нг/мл, рівень імунореактивного інсуліну — не вищим за 25 мкОд/мл, індекс НОМА — не вищим за 2,5.

3. Виконання цих рекомендацій може бути досягнуто в разі комбінації загальної анестезії на основі севофлурану з паравертебральною блокадою. Запропонована й реалізована методика досягнення адекватного антистресорного захисту дає змогу знизити ризик періопераційних кардіореспіраторних ускладнень.

Ключові слова: новоутворення легень, севофлуран, паравертебральна блокада, лонгокаїн, енергія кровотоку, стрес, інсулін, глікемія, індекс НОМА.

SUMMARY

Suprun A. S. The choice of method of anesthesia in the surgical treatment of patients with malignant lung tumors. — Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining PhD scientific degree in specialty 14.01.30 anesthesiology and intensive therapy. — Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023. The defense will take place at Kharkiv National Medical University.

The dissertation is devoted to optimizing the anesthetic support in the surgical treatment of patients with lung malignancies. This treatment requires the use of effective and safe methods of analgesia and anesthesia to provide protection against operational stress, in particular, using multimodal approaches and regional analgesia. The choice of the method of perioperative analgesia and anesthesia due to a comprehensive assessment of these factors is a promising area of research to optimize anesthetic support in patients with lung cancer pathology, which indicates the relevance of further research in this area.

We have examined 60 patients with an average age of 61.2 ± 1.9 years, physical status according to ASA — II–III, who underwent open surgical interventions for the volume of frontal or pneumonectomy or resection of part of the lung. Patients were divided into 2 groups, depending on the method of anesthesia: SF group ($n = 29$) — sevoflurane inhalation anesthesia; SF+PVB Group ($n = 31$) — combination of inhalation anesthesia with paravertebral block (PVB). Randomization was carried out by the method of envelopes.

All indicators were determined at four stages: before surgery, during awakening, on the 1st and 5th days after surgery. The groups did not differ significantly by age, anthropometric data, duration of surgical intervention and volume blood loss.

In the course of the study, we obtained the following results.

In the SF group, the pain intensity for VAS was 2.1 ± 0.7 points, and in the SF+PVB group — 1.4 ± 0.5 ($p < 0.0005$). On Day 5, the pain intensity decreased significantly in both groups, but remained significantly lower in the SF group: 1.9 ± 0.4 versus 1.4 ± 0.4 points in the SF+PVB group ($p < 0.0005$).

Perfusion systemic pressure (PSP) at the beginning of the study did not significantly differ between the groups: 90.3 ± 7.0 — in the SF group and 88.3 ± 6.2 mm Hg — in the SF+PVB group ($p > 0.2$). On the 5th day after surgery, PSP significantly increased in both groups, but in the SF group it remained significantly higher than in the SF+PVB group: 90.3 ± 5.6 and 87.0 ± 4.3 mm Hg, respectively ($p < 0.02$).

Cardiac Index (CI) changed in groups in different ways. There were no significant changes in the SF+PVB group, but in the SF group, such changes occurred in the second and last stages.

Blood flow power (BFP), in contrast to SI, did not significantly differ in the groups at all stages of the study ($p > 0.4$).

The arteriovenous difference in blood oxygen content ($C_{(a-v)O_2}$) in the study groups did not differ only before surgery (2.74 ± 0.17 mmol/l in the SF group and 2.75 ± 0.18 mmol/l in the SF+PVB group ($p > 0.8$). On Day 5, $C_{(A-v)O_2}$ significantly decreased: to 2.66 ± 0.14 mmol/l in the SF group and to 2.55 ± 0.15 mmol/l in the SF+PVB Group, a significant difference between the groups remained ($p < 0.01$).

The level of lactate in both groups did not change significantly during the study.

The dynamics of oxygen reserve (OR) in the groups of examined patients weren't radically different. At the beginning of the study, OR levels did not level out between the groups. On Day 5, no significant changes were also observed: in the SF and SF+PVB groups, the CR was 0.75 ± 0.10 and 0.83 ± 0.23 , respectively, at this stage of the study, significant differences between the groups were no longer observed ($p = 0.1$).

Circulatory reserve (CR), an integral indicator of circulatory energy efficiency, did not differ in both groups at the first stage of the study. In the SF group, it was 468.0 ± 93.3 MW/m², in the SF+PVB group — 451.0 ± 57.3 MW/m², $p > 0.3$. on the 5th day in the SF CR group, it significantly increased to 448.0 ± 82.4 MW/m², in the SF+PVB group it significantly increased to 483.3 ± 138.3 MW/m², the difference between the groups became unreliable ($p > 0.2$).

After analyzing the dynamics of stress markers, it was established that their greatest number occurs at the 2nd and 3rd stages — the patient's awakening and the 1st postoperative day. Dynamic changes, namely an increase in the level of glycemia, cortisol, insulin, and the HOMA index, were significantly greater in the rest of the SF group, which negatively affects the intensity of stressor reactions in the rest of the group.

The association between the HOMA index and pain intensity and cortisol levels varied in the groups of patients examined. In patients in the SF+PVB group, the intensity of stress responses affected the insulin resistance index — the HOMA index — significantly less than in the SF group.

The incidence of postoperative complications in the SF group was significantly higher than in the SF+PVB group. The frequency of postoperative complications in the SF group was significantly higher than in the SF+PVB group. The number of cases of pneumonia and heart rhythm disturbances in the postoperative period in the SF group was significantly higher than in the SF+PVB group.

Comparison of the perioperative period in patients with lung malignancies who underwent surgery under sevoflurane-based anesthesia (SF group) or combined sevoflurane-based anesthesia with paravertebral blockade (SF+PVB group) made it possible to come to such conclusions.

The combination of inhalation anesthesia in patients with lung malignancies with PVB reduces the intensity of pain in the postoperative period. The circulatory

system operates in a more economical (from the point of view of energy) mode in the case of the use of PVB.

Routine general anesthesia based on sevoflurane does not provide optimal anti-stress protection against surgical intervention for malignant neoplasms of the lungs. This protection is significantly improved with the addition of paravertebral blockade, which confirms the dynamics of levels of stress markers of stress responses, such as cortisol concentration and HOMA index values.

The proposed scheme reduces the intensity of pain after surgery and the intensity of stress reactions. On the 1st day after surgery, the use of PVB made it unnecessary to use narcotic analgesics, while after general anesthesia based on sevoflurane on the 1st day, the dose of morphine was 0.27 ± 0.04 mg/kg/day. The time of the first administration of morphine after surgery after general anesthesia based on sevoflurane was 65.5 ± 10.3 minutes, in the case of PVB — more than 1440 minutes (more than a day).

Practical recommendations

1. During operations for malignant neoplasms of the lungs and in the early postoperative period, it is necessary to monitor the intensity of pain on the VAS scale, kinetic, dynamic and energy indicators of blood circulation (blood pressure, cardiac index, blood flow capacity, blood gas composition, lactate concentration, oxygen and circulatory reserve), the level of stress markers (immunoreactive insulin, glycemia and HOMA index).

2. The intensity of pain should not exceed 2.5 points per day according to VAS, the heart index should be within the normal range, blood flow capacity — not lower than 506 MW/M², oxygen reserve — not lower than 0.7, circulatory Reserve — not lower than 400 MW/m², cortisol — not higher than 230 ng/mL, the level of immunoreactive insulin — not higher than 25 mkod/ML, HOMA index — not higher than 2.5.

3. Implementation of these recommendations can be achieved in the case of a combination of general anesthesia based on sevoflurane with paravertebral blockade. The proposed and implemented technique of achieving adequate anti-stressor protection makes it possible to reduce the risk of perioperative cardiorespiratory complications.

Key words: lung neoplasm, sevoflurane, paravertebral blockade, longocaine, blood flow energy, stress, insulin, glycemia, HOMA index.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Suprun, A., & Lysenko, V. (2022). Evaluation of the efficacy of paravertebral blockade as a component of combined anesthesia in the surgical treatment of pulmonary cancer. *ScienceRise. Medical Science*, 5(50), 4–7. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.265238> (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)
2. Супрун, А. С. (2023). Вплив паравертебральної блокади на перебіг раннього післяопераційного періоду при оперативному втручанні з приводу злоякісних новоутворень легень в умовах інгаляційної анестезії севофлураном. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 47–55. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.45>
3. Супрун, А. С. (2023). Перебіг інгаляційної анестезії севофлураном за хірургічного лікування хворих зі злоякісними утвореннями легень. *Харківська хірургічна школа*, 4-5, 9–14.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відбивають наукові результати праці

4. Супрун, А. С. (2021). Дослідження впливу стрес-протекторних ефектів різних методів анестезії при хірургічному лікуванні хворих зі злоякісними утвореннями легень на перебіг раннього післяопераційного періоду. Матеріали VII національного конгресу анестезіологів України. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*.

5. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада як метод знеболення при хірургічних втручаннях з приводу раку легень. *The 9 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”*.
6. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада – ефективний метод вибору знеболення при хірургічному лікуванні раку легень. *The 1 st International scientific and practical conference “Eurasian scientific discussions”*.
7. Супрун, А. С. (2022). Ефективність паравертебральної блокади при оперативних втручаннях з приводу раку легень. *The 7 th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects”*.
8. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада задля попередження розвитку постторакального болювого синдрому при хірургічному лікуванні раку легень». *The 9 th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”*.

Наукові праці, які додатково відбивають наукові результати дисертації

9. Лисенко, В. Й., & Супрун, А. С. (2021). Сучасні методи анестезіологічного забезпечення в онкопульмонології. *Медицина невідкладних станів*, 17(8), 24–32. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245570> (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, підготовка матеріалів до друку)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	17
Розділ 1 Анестезіологічне забезпечення об'ємних втручань у торакальній хірургії	23
1.1 Патофізіологічні особливості торакальних втручань і післяопераційного періоду	23
1.2 Сучасні концепції періопераційного забезпечення.....	24
1.3 Попереджувальна та мультимодальна аналгезія як складові протоколу прискореного відновлення.....	34
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	41
2.1 Загальна характеристика хворих	41
2.2 Методика анестезіологічного забезпечення в групах спостереження .	43
2.3 Методи дослідження	44
2.4 Методи статистичного оброблення результатів дослідження	44
Розділ 3 Порівняльний аналіз кінетичних, динамічних та енергетичних показників системи кровообігу на етапах проведення оперативного втручання у хворих зі злоякісними утвореннями легень в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення	50
3.1 Аналіз кінетичних та динамічних показників системи кровообігу гемодинаміки пацієнтів на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії з використанням СФ (СФ) та комбінованої анестезії з використанням ПВБ (СФ + ПВБ)	50
3.2 Аналіз енергетичних показників системи кровообігу гемодинаміки пацієнтів на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії з використанням СФ (СФ) та комбінованої анестезії з використанням ПВБ (СФ + ПВБ).....	58
3.3 Вивчення зв'язку кінетичних, динамічних та енергетичних показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому	75
Резюме до розділу 3.....	79

Розділ 4	Порівняльна характеристика та аналіз аналгетичної ефективності різних методів анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями	80
4.1	Аналіз результатів суб'єктивного оцінювання болю в післяопераційному періоді в разі застосування різних методів анестезіологічного забезпечення за візуально-аналоговою шкалою та використання опіоїдів у ранньому післяопераційному періоді ..	80
4.2	Порівняльний аналіз динаміки маркерів стресу під час застосування різних методів анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування хворих зі злоякісними захворюваннями легень	85
4.3	Вивчення кореляційного зв'язку показників індексу НОМА, основного маркера стресу, та рівнем больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою	95
	Резюме до розділу 4.....	98
Розділ 5	Аналіз частоти небажаних ефектів і ускладнень під час застосування різних методів анестезії в інтраопераційному періоді	101
5.1	Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів у разі застосування різних методів анестезії в інтраопераційному періоді.....	101
5.2	Аналіз частоти небажаних ефектів та ускладнень під час застосування різних методів анестезії в ранньому післяопераційному періоді	104
	Резюме до розділу 5.....	109
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	110
	ВИСНОВКИ	118
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	121
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	122
	ДОДАТОК А	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПТ	— ад'ювантна променева терапія
АТ	— артеріальний тиск
АТ _{ср}	— середній артеріальний тиск
АХТ	— ад'ювантна хіміотерапія
БС	— больовий синдром
ВАШ	— візуально-аналогова шкала
ЕА	— епідуральна анестезія
ІМТ	— індекс маси тіла
ІРІ	— імунореактивний інсулін
КР	— кисневий резерв
НАХТ	— неоад'ювантна хіміотерапія
НМГ	— низькомолекулярний гепарин
НПЗП	— нестероїдні протизапальні препарати
ОЗ	— онкологічне захворювання
ОЛВ	— однолегенева вентиляція
ОЦК	— об'єм циркулюючої крові
ПВБ	— паравертебральна блокада
ПКТ	— потужність кровотоку
ПОНБ	— післяопераційна нудота та блювання
ППТ	— площа поверхні тіла
ПСТ	— перфузійний системний тиск
СІ	— серцевий індекс
ТВА	— тотальна внутрішньовенна анестезія
ТГВ	— тромбоз глибоких вен
ТЕА	— торакальна епідуральна анестезія
ФЗД	— функція зовнішнього дихання
ХПБ	— хронічний післяторакотомічний больовий синдром

ЦВТ	—	центральний венозний тиск
ЦР	—	циркуляторний резерв
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
ШКГ	—	шкала ком Глазго
ERAS	—	Enhanced recovery after surgery
FTS	—	Fast Track Surgery
НОМА	—	homeostasis model assessment (of insulin resistance)

ВСТУП

Актуальність теми. Онкологічні захворювання є однією з головних причин інвалідності та передчасної смерті хворих майже всіх вікових груп. У їхній структурі провідне місце займають злоякісні утворення легень. За даними ВООЗ, у 2018 р. було зареєстровано понад 2 млн випадків раку легень, якій займав перше місце в структурі онкологічних захворювань (ОЗ) — 11,6 % — та був причиною майже 1,8 млн випадків смерті (18,4 %) [1-3]. В Україні щорічно виявляється 17 тис. нових хворих на рак легень, понад 60,0 % з яких гине впродовж року [4]. Провідним методом лікування раку легень є хірургічне лікування — радикальне видалення пухлини з резекцією легені або пульмонектомією та з лімфодисекцією [5]. Частота післяопераційних ускладнень і летальність після цих втручань залишається на досить високому рівні, що зумовлено суттєвою травматичністю та тривалістю операції, крововтратою, гемодинамічними та респіраторними порушеннями [6,7].

Особливостями торакальних операцій, крім маніпуляцій хірургів, є необхідність однолегеневої штучної вентиляції, бічна позиція хворого, пневмоторакс та інші, що є причиною розвитку різноманітних ускладнень [8]. Їхній ризик значно підвищується в разі зниження функціональних резервів, наявності супутньої патології, що потребує застосування ефективних і безпечних методів аналгезії та анестезії для забезпечення захисту від операційного стресу, ефективного газообміну та гемодинамічної стабільності, зокрема, із застосуванням мультимодальних підходів і регіональної аналгезії [9].

Перелік методів та засобів періопераційного анестезіологічного забезпечення досить великий. В останні роки поряд із дослідженнями ефективності певних методів анестезіологічного забезпечення з'явилися комплексні програми періопераційного забезпечення, спрямовані на максимально швидке відновлення функціонального стану оперованих хворих. Найбільше розповсюдження отримали концепції «Fast track surgery» (швидкий

шлях у хірургії) та «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS) — прискорене відновлення після операції. Ці концепції складаються з комплексу передопераційних, інтраопераційних та післяопераційних заходів, які спрямовані на максимально швидке одужання хворого та скорочення терміну стаціонарного лікування. Ефективність цих програм знайшла підтвердження в багатьох клінічних дослідженнях, при різноманітній, зокрема, онкологічній патології [11].

Суттєве значення в реалізації цих програм належить анестезіологу, який мусить обрати оптимальний метод періопераційного анестезіологічного забезпечення на підставі оцінювання різноманітних чинників, які потенційно можуть впливати на безпосередні результати оперативного втручання (особливості перебігу основного захворювання, можливі короточасні та тривалі побічні ефекти неoad'ювантної променевої та хіміотерапії, супутня патологія, стан дихальної функції та серця, обсяг оперативного втручання та його тривалість тощо) [5].

Вибір методу періопераційної аналгезії та анестезії внаслідок комплексного оцінювання цих чинників є перспективним напрямом досліджень з оптимізації анестезіологічного забезпечення у хворих з онкопатологією легень, що свідчить про актуальність подальших досліджень у цьому напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології, та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Безпека видів анестезії в онкохірургії у хворих з супутньою кардіореспіраторною патологією» (№ ДР 0112u600020, код за ЄДРПОУ 01896872).

Мета дослідження полягає в зменшенні кількості періопераційних ускладнень унаслідок покращення антиноцицептивного захисту під час хірургічного лікування хворих зі злякисними новоутвореннями легень.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання**:

1. Розробити та запровадити в клініці методику застосування паравертебральної блокади як компонента загальної анестезії на основі севофлурану під час хірургічного лікування злоякісних утворень легень.

2. Дослідити спроможність запровадженої комбінованої методики анестезії підвищити рівень антистресорного захисту шляхом динамічного моніторингу біохімічних і функціональних маркерів стресу та енергетичного статусу пацієнтів у періопераційному періоді в порівнянні зі стандартною загальною анестезією під час хірургічного лікування злоякісних утворень легень.

3. Вивчити частоту та структуру інтраопераційних та ранніх післяопераційних ускладнень при відкритих операціях щодо злоякісних утворень легень у разі застосування стандартної загальної анестезії на основі севофлурану та комбінованої анестезії з використанням паравертебральної блокади.

4. Провести порівняльний аналіз впливу рівня антиноцицептивного захисту у двох досліджених групах на частоту розвитку післяопераційних кардіореспіраторних ускладнень.

5. Встановити у хворих зі злоякісними утвореннями легень з огляду на вихідні клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні показники переваги запровадженої комбінованої методики анестезії та межі її використання в порівнянні зі стандартною загальною анестезією в процесі хірургічного лікування злоякісних утворень легень.

Об'єкт дослідження: анестезіологічне забезпечення оперативних втручань на основі севофлурану та паравертебральної блокади у хворих зі злоякісними утвореннями легень.

Предмет дослідження: характер змін біохімічних маркерів напруженості стресу та енергоструктурного статусу в процесі анестезії як чинники ризику інтраопераційних та ранніх післяопераційних ускладнень залежно від методів анестезіологічного забезпечення під час відкритих операцій щодо злоякісних утворень легень.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше було розроблено та використано в клініці динамічне оцінювання антиноцицептивного захисту на основі визначення енергоструктурного статусу та біохімічних маркерів стресу в порівняльному аспекті в групах пацієнтів у процесі стандартної анестезії та паравертебральної в поєднанні із севофлураном.

Уперше під час дослідженні перебігу періопераційного періоду у хворих зі злякисними новоутвореннями легень застосоване вивчення енергетичної ефективності кровообігу. Доведено, що енергетична ефективність кровообігу, яка оцінювалася за допомогою циркуляторного резерву, більша в разі застосування ПВБ.

Доведено тісний кореляційний зв'язок між енергоструктурними змінами та дослідженими біохімічними маркерами стресу. Виявлено, що залежність індексу НОМА від рівня болю, який оцінювався за ВАШ, та від кортизолемії спостерігається тільки після загальної інгаляційної анестезії на основі севофлурану, додавання ж ПВБ цей зв'язок робить суттєво й достовірно слабшим.

На основних періопераційних етапах при стандартних методах анестезії виявили необхідність посилення антистресорних заходів. Доведено, що ПВБ достовірно зменшує інтенсивність больового синдрому в післяопераційному періоді у хворих із злякисними новоутвореннями легень та залишається більш високим серцевий індекс при використанні тих же самих енергетичних витрат.

Створено підходи до персоніфікації анестезії, зважаючи на характер та динаміку енергоструктурної активності кожного пацієнта. Запропоновано й реалізовано методику досягнення адекватного антистресорного захисту, яка дає змогу знизити ризик періопераційних кардіореспіраторних ускладнень.

Практична значущість отриманих результатів. Отримані результати дослідження мають практичне значення в галузі клінічної медицини, зокрема, анестезіології та інтенсивної терапії. Застосування періопераційного

біомоніторингу енергетичної активності дає змогу не тільки своєчасно виявити зміни енергопродуктивної здатності цих хворих, а й підвищити операційну безпеку внаслідок випереджувальної корекції анестезії, що поліпшує результати лікування і тим самим час перебування хворого в стаціонарі.

Результати дослідження впроваджено на різних рівнях медичної допомоги, зокрема, у клінічній практиці

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним самостійним дослідженням. Автор на підставі аналізу літературних даних здійснив інформаційний пошук. Ідея дослідження та методи використання їхніх результатів у клініці належать автору. Планування мети і завдання дослідження у дисертаційній роботі здійснювалося за участю наукового керівника – доктора медичних наук, професора В.Й. Лисенко. Автор особисто здійснив підбір хворих, їхнє обстеження та лікування.

Автор самостійно провів включення хворих до клінічного дослідження, здійснив контроль за виконанням протоколу-дизайну дослідження, статистичне оброблення й аналіз отриманих результатів, написав усі розділи наукової роботи, сформулював основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації, опубліковував статті та тези, підготував доповіді за темою дослідження та доповів на науково-практичних конференціях і з'їздах, оформив дисертацію.

Співавтори публікацій надавали консультативну, методологічну, аналітичну допомогу та допомогу з оформлення публікацій до друку. Дисертант не використав результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії з ліжками для інтенсивної терапії КНП «Обласний центр онкології»; відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»; відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КНП «Нововодолазька центральна районна лікарня» Нововодолазької районної ради Харківської області.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2021); VII міжнародній науково-практичній конференції “Science, innovations and education: problems and prospects” (Токуо, 2022); I міжнародній науково-практичній конференції “Eurasian scientific discussions» (Barcelona, 2022); IX міжнародній науково-практичній конференції “International scientific innovations in human life” (Manchester, 2022); IX міжнародній науково-практичній конференції “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (Berlin, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць: 4 статті — у вітчизняних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 статті — у моноавторстві), 5 тез — у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках друкованого тексту та містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальненню результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Наукову працю проілюстровано 19 таблицями, 36 рисунками. Список використаних джерел містить 167 найменувань.

РОЗДІЛ 1

АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОБ'ЄМНИХ ВТРУЧАНЬ У ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

1.1. Патофізіологічні особливості торакальних втручань і післяопераційного періоду

Онкологічні захворювання є однією з головних причин інвалідності та передчасної смерті хворих майже всіх вікових груп. Провідне місце у їхній структурі займають злоякісні новоутворення легень. Найважливішим завданням сучасної анестезіології є підвищення безпеки пацієнта під час хірургічного втручання. Особливо це стосується хворих із супутніми захворюваннями органів дихання та серцево-судинної системи в торакальній хірургії, оскільки вони складають групу високого операційно-анестезіологічного ризику [12–15]. Операції на легенях унаслідок їхньої специфічності (бокова позиція на валику, відкритий пневмоторакс, подразнення великих шокогенних зон, наявність вихідної дихальної недостатності та легеневої гіпертензії), є найбільш травматичними через високий ризик і значну кількість ускладнень. Розроблення та введення безпечних та ефективних методів антиноцицептивного захисту пацієнта від гострого хірургічного болю в онкопульмонології, залишається важливою проблемою анестезіології [16].

За даними ВООЗ, у 2018 р. було зареєстровано понад 2 млн випадків раку легень, який займав перше місце в структурі онкологічних захворювань (11,6 %) та був причиною майже 1,8 млн випадків смерті (18,4 %) [1–3]. За інформацією вчених із Китаю N. Zhao et al., кількість загиблих від раку легень у світі у 2035 р. збільшиться до 3 млн: чоловіків — з 1,1 млн (2012 р.) до 2,1 млн (2035 р.), жінок — з 500 тис. (2012 р.) до 900 тис. (2035 р.) [17]. У Росії рак легень займає перше місце поміж інших злоякісних пухлин у чоловіків за рівнем захворюваності, а за смертністю — перше місце в чоловіків і жінок як у Росії, так і у світі. В Україні

налічується 17 тис. нових випадків щорічно, водночас понад 60 % хворих гине впродовж року [4]. Станом на лютий 2019 р. в Україні зареєстровано майже 1,2 млн онкологічних хворих. Основним методом лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням легень є оперативне втручання, обсяг якого залежить від типу, стадії, локалізації та поширення захворювання [18]. Отже, діагностика, лікування та прогноз раку легень залишається серйозною проблемою сучасної охорони здоров'я [17].

1.2. Сучасні концепції періопераційного забезпечення

Анестезіологічне забезпечення в торакальній хірургії за правом визнане одним із найскладніших через специфічні особливості як на етапі передопераційної підготовки пацієнта й під час операції, так і на етапі післяопераційної реабілітації [17]. Цей високотехнологічний процес має розв'язати проблеми моніторингу й підтримання життєво важливих функцій, забезпечуючи знеболювальний та лікувальний вплив на основі об'єктивного оцінювання стану кардіореспіраторної системи, а також розуміння їхньої клінічної фізіології. У сучасній спеціальній літературі подані роботи, присвячені різним методам загальної, регіональної анестезії та післяопераційної анестезії, а післяопераційна анестезія зазвичай розглядається як окрема проблема. Жоден із наявних в арсеналі анестезіолога методів анестезії не є ідеальним, має свої переваги й недоліки, але питання щодо зв'язку методу анестезії з прогнозом хворих на злоякісні пухлини, а також вибору оптимального методу анестезії залишається дискусійним [19].

Загальна анестезія. Попри те, що, на думку дослідників із Китаю, тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) з використанням пропофолу досі була золотим стандартом відкритої хірургії легень [20], глибока ТВА не може забезпечити повну блокаду імпульсів із зони хірургічного втручання для торакотомії [21]. Недостатня блокада аферентних імпульсів у разі загальної анестезії активізує різні ефекторні зв'язки соматичної та вегетативної нервової системи, що

призводить до збудження гіпоталамо-гіпофізарної та симпатико-надниркової систем. Це, зі свого боку, призводить до виражених вегетативних зрушень, що найбільш яскраво виражені в післяопераційному періоді, коли хворий перебуває у свідомості та спроможній оцінити свій стан [22].

Різні анестетики по-різному пригнічують відповідь пацієнта на ноцицептивні стимули. Наприклад, пропофол більше пригнічує свідомість і переводить больовий стимул у ноцицептивний [23–25], водночас як дексмететомідин менше пригнічує свідомість, але суттєво зменшує інтенсивність больових відчуттів. Крім анагетичного ефекту, дексмететомідин здатен знижувати негативне емоційне забарвлення больових відчуттів. [26, 27]. Інакше кажучи, навіть за умови збереження свідомості, препарат може певною мірою переводити больові відчуття в ноцицептивні. Останнім часом у літературі особлива увага приділяється застосуванню дексмететомідину [28, 29] для зменшення пресорної реакції серцево-судинної системи під час інтубації в процесі проведення загальної анестезії (ЗА). Дексмететомідин може знизити дозу інгаляційного і внутрішньовенного введення анестетиків і ризик внутрішньолегеневого шунтування для досягнення стабільної інтраопераційної гемодинаміки. Т. К. Oh et al. (2018) провели ретроспективне когортне дослідження, у якому не виявили переваг внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу та не підтвердили суттєвої різниці в коефіцієнті небезпеки для рецидиву між групами довгострокового онкологічного виходу після хірургічного лікування недрібноклітинного раку легенів проти інгаляційних препаратів [30]. Тіопентал натрію дуже схожий на пропофол, оскільки обидва препарати є агоністами тих же підтипів рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Бензодіазепіни теж діють через інші підтипи ГАМК-рецепторів. Імідазолам менше, ніж пропофол і тіопентал, пригнічує свідомість і певною мірою може поліпшити сприйняття болю за збереження свідомості. У результаті тридцяти семи рандомізованих клінічних досліджень (2240 пацієнтів) встановлено, що субанестезійні дози кетаміну вірогідно знижують потребу в анальгезії морфіном у ранньому післяопераційному періоді (перші 24 год після

операції), а також призводять до зменшення післяопераційної нудоти та блювання. Побічні ефекти не відзначали, або вони були не виражені [31].

Тривала ЗА значно підвищує частоту післяопераційних ателектазів, пневмоній та серцево-судинної недостатності.

Хворі на рак легень часто стикаються з післяопераційною когнітивною дисфункцією. У пацієнтів літнього віку тяжкі когнітивні порушення частіше виникають після ЗА. Це може бути пов'язано з комбінацією таких чинників, як запалення, спричинене хірургічною травмою, інфекцією, опіоїдами, стресом і порушеннями сну. Оскільки частота когнітивних порушень позитивно корелює з тривалістю анестезії, загальні анестетики вважаються однією з причин когнітивних порушень у зазначеної категорії пацієнтів [32].

Дуже цікаві дані отримали J.M. Ali et al. (2019) [33], які провели проспективне обсерваційне дослідження пацієнтів віком більше за 20 років, яким було проведено відеоасистовану торакоскопічну хірургічну лобектомію через рак легень під ЗА в Японії із жовтня 2016 р. до травня 2017 р. У майже 85 % пацієнтів перед операцією було зазначено гостре порушення сну. Дослідники виявили, що пацієнти з гострим порушенням сну мали низьку післяопераційну ефективність сну й порушення функціональної здатності через три місяці після операції.

Інгаляційна анестезія. За даними деяких учених із різних країн світу, севофлуран наближається до ідеального анестетика через його властивості, а саме: відсутність різкого запаху, швидку індукцію в анестезію, слабо виражену дозозалежну депресію міокарда, відсутність сенсibiliзації до аритмогенної дії катехоламінів, незначне підвищення мозкового кровотоку. Низькопоточна анестезія севофлураном забезпечує статистично значущі більш стабільні параметри кровообігу, незначно впливає на систему гемостазу, має тенденцію до забезпечення більш адекватного захисту від стрес-реакцій, спричинених операційною травмою.

Цікавим є те, що чинник, викликаний гіпоксією-1 α (HIF-1 α), відіграє ключову роль в опосередкуванні адаптації та толерантності ракових клітин у

гіпоксичному мікросередовищі [34]. Встановлено, що севофлуран пригнічує спричинений гіпоксією індукований ріст і метастазування ракових клітин легень унаслідок пригнічення чинника, індукованого гіпоксією-1 α [35]. Деякі дослідження показали, що севофлуран послаблює ішемічне пошкодження серця. Виявлено, що дефлуран і севофлуран пригнічують не тільки місцеву альвеолярну, але й системну запальну реакцію на однолегеневу вентиляцію (ОЛВ) у торакальній хірургії [32]. Інше проспективне рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало можливий протизапальний ефект севофлурану в пацієнтів, які зазнали відкритої операції на легенях з ОЛВ. Іншим важливим висновком стало те, що севофлуран продемонстрував системні протизапальні ефекти з меншою кількістю серйозних післяопераційних ускладнень [36].

Комбінована анестезія. Комбінована анестезія — це поєднання регіонарних методів анестезії із загальною. Таке поєднання дає змогу створити ефективну антиноцицепцію, яка багато в чому базується на пригніченні надмірних симпатoadреналових реакцій, руйнівний ефект яких найбільш значущий у разі проведення травматичних операцій [37, 38]. Епідуральна анестезія класично була визнана золотим стандартом лікування болю в торакальній хірургії [39] та є найефективнішим способом анестезії, що створює можливість повністю усунути біль в операційній рані або зробити його незначним, не створює перешкод глибокому диханню і кашлю, що особливо важливо після операції на легенях. Метод показав зниження смертності й частоти найбільш серйозних післяопераційних ускладнень [40–42]. Пошук оптимального методу, який зробив би його максимально безпечним, особливо в пацієнтів із початковою гіповолемією та кровотечею під час операції, змусив звернути увагу на методику, що ґрунтується на використанні невеликих доз місцевого анестетика (ропівакаїну), опіюду (фентанілу) й адреналіну, уперше запропонованих норвезькими анестезіологами Н. Breivik и G. Niemi (1998), що дає змогу забезпечити якісну періопераційну аналгезію з неглибокою симпатичною блокадою без опіюдного пригнічення свідомості та дихання після операції [43]. За таких умов зменшення глибини епідурального блоку можна

компенсувати застосуванням потужного загального або інгалаційного анестетика на найбільш травматичних стадіях операції. Комбінована анестезія, крім надійної антиноцицепції, має ще, як мінімум, дві переваги. Перша — хороша керованість, друга — плавний вихід з анестезії і перехід на якісну післяопераційну аналгезію. Істотна примітка: надійність і безпека комбінованого застосування високої епідуральної анестезії та анестезії з інгалаційними анестетиками ґрунтується на оптимальній побудові схеми анестезії та кваліфікації анестезіолога. Правильна антиноцицепція і висока керованість можуть бути досягнуті за умови вмілого маніпулювання невеликими дозами й концентраціями використовуваних препаратів [44].

Епідуральна анестезія (ЕА) є технічно складнішою у виконанні, але більш гнучкою за поширеністю зони знеболювання, якістю та тривалістю [45, 46]. Вона сегментарна, більш упорядкована, поставлення перидурального катетера дає змогу проводити тривалу післяопераційну аналгезію. ЕА має переваги м'язової релаксації та зниження тонуусу кишечника, сприяє ранній активізації пацієнта. Як сегментарна анестезія, викликає анестезію певної кількості дерматомів, додатково забезпечує гнучкість глибини й інтраопераційної тривалості анестезії. Застосування ЕА створює можливість домогтися стійкого аналгетичного ефекту в інтраопераційному й післяопераційному періодах із позитивним впливом на основні показники гемодинаміки пацієнта [47 - 49].

Для запобігання індукованих змін активності нейронів оптимальною є тривала ЕА, яку треба проводити безперервно в періопераційний та найближчий післяопераційний періоди. Вона значно знижує частоту легеневих ускладнень, забезпечуючи хорошу аналгезію, покращуючи функцію діафрагми, знижуючи ймовірність розвитку й тяжкість післяопераційної гіпоксемії. Поліпшення респіраторних показників зумовлено не тільки блокадою сенсорних нервів, але й відновленням активності бронхіальних адренергічних рецепторів на тлі ЕА [50]. Попри всі позитивні аспекти ЕА, треба звернути увагу на такі розповсюджені ускладнення ЕА, як гіпотензія, запаморочення та свербіж у місці проколу, неадекватне знеболення через неправильне положення епідурального

катетера, унаслідок чого пацієнти отримують одностороннє або нерівномірне знеболення [51, 52].

Qiang Xu et al. (2017) вивчали вплив комбінованої загальної ЕА (СГЕА) та ТВА на клітинний імунітет і прогноз у хворих на недрібноклітинний рак легень у Китаї. Учені довели, що СГЕА і ТВА впливали на клітинний імунітет, проте СГЕА чинила менший вплив і покращувала післяопераційний знеболювальний ефект [53].

Аналгезія після операції є обов'язковою умовою ефективності післяопераційного лікування цієї групи пацієнтів, що насамперед полягає в профілактиці можливих респіраторних розладів [54]. Застосування грудної епідуральної блокади в торакальній хірургії призводить до значного зниження частоти легневих інфекційних ускладнень, зменшення тривалості післяопераційної вентиляції та часу, проведеного у відділенні інтенсивної терапії.

Післяопераційна фібриляція передсердь залишається одним із найпоширеніших ускладнень, які виникають після некардіальної торакальної операції [55 - 57]. Післяопераційна грудна епідуральна аналгезія суттєво знижує частоту післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів, які зазнали тривалої операції на легенях, і є найефективнішою в пацієнтів, які перенесли лобектомію.

До того ж грудна епідуральна анестезія є одним із надійніших методів досягнення знеболення після торакотомії. ЕА зменшує концентрацію в крові прозапальних цитокінів, нівелює вияви синдрому системної запальної відповіді та зменшує вірогідність метастазування [58]. Xianzhang Zeng et al. (2017) висунули гіпотезу, що епідурально введений дексмететомідин, на відміну від внутрішньовенного використання, забезпечує аналогічні корисні системні ефекти і краще післяопераційне полегшення болю [59].

Паравертебральна блокада (ПВБ) полягає у введенні місцевого анестетика в паравертебральний простір, який містить спинномозкові нерви (а іноді й розширення *dura mater*), білі й сірі зв'язки, симпатичний ланцюг і міжреберні судини на боці операції [60–63]. Відомі дослідження, які описують поширення

ін'єкцій ПVB передньозаднім шляхом через головки й шийки ребер у простори вище й нижче; медіально через міжхребцевий скулькус або поширення латерально в міжреберній площі. Однак у порівнянні з ЕА, ПVB може повністю блокувати больові нервові сигнали [64, 65]. Повна блокада нервових сигналів усуває стимул для «центральної сенсibiliзації», що лежить в основі формування хронічних больових шляхів [66]. Однак треба пам'ятати, що навіть під ультразвуковим контролем потенційний ризик пневмотораксу, нервово-судинного пошкодження або ненавмисної нейроаксіальної ін'єкції залишається проблемою [67, 68].

Виникнення післяопераційного болю зумовлено запаленням тканин, що підтверджено визначенням болю IASP (International association of the study of pain) як неприємного сенсорного й емоційного переживання, пов'язаного з пошкодженням тканини. Запалення супроводжується вивільненням як прозапальних (фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкін (IL)-6, -1β , -2), так і протизапальних (IL-10, розчинний рецептор 1 до TNF (s-TNF-R1)) цитокінів у плазмі крові. Рівень цих маркерів є критерієм оцінювання системної запальної відповіді та відновлення. Саме пролонгована паравертебральна блокада спонукає збільшення продукції кортизолу, який зменшує запалення, пошкодження тканин і, як наслідок, запобігає розвитку хронічного больового синдрому. Такий ефект, на нашу думку, зумовлений збереженням на тлі паравертебральної анестезії протективних компенсаторних реакцій організму на опір стресу, що реалізується через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з активацією протизапальної системної реакції організму [69, 70].

Pengfei Lei et al. (2018) довели, що в процесі використання комбінованої анестезії (ЗА з ПVB) отримані більш стабільні показники гемодинаміки, інтраопераційна доза загального анестетика була нижчою, час відновлення самостійного дихання і екстубації були суттєво коротшими, частота ажитації була нижчою, а оцінювання больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої та під час кашлю була кращою проти групи ЗА [71–74].

У процесі проведення рандомізованого контрольованого дослідження порівняння двох основних процедур знеболення — міжреберної нервової блокади й епідуральної аналгезії — у пацієнтів, яким планували провести торакоскопичну лобектомію та лімфаденектомію, Kazuhiro Ueda et al. (2020) встановили, що тривалість процедури анестезії була значно коротшою в групі міжреберної нервової блокади, ніж у групі епідуральної аналгезії. Післяопераційні болі в 0–7 післяопераційні дні, що оцінювалися за ВАШ, суттєво не відрізнялися між групами. Аналогічно, післяопераційна фізіологічна функція, яка була оцінена за життєвою ємністю і дистанцією ходьби, суттєво не відрізнялася між групами [75].

У метааналізі 51 досліджень показано, що блокада переднього зубчастого м'яза і блокада грудних нервів достовірно зменшує вираженість післяопераційного болю та застосування опіоїдів проти тільки системного знеболення [76]. Але цей ефект у разі однократного введення не є тривалим. Тривалість можна збільшити, якщо застосувати катетерні техніки [77] та використати пролонговані ліпосомальні форми бупівакаїну [78–81].

Cuijuan Zheng et al. (2021) спостерігали за 100 пацієнтами від 52 до 75 років, яким була проведена операція лобектомії через недрібноклітинний рак легенів. Післяопераційний біль у пацієнтів із зазначеною патологією був меншої інтенсивності, що вимагало використання меншої дози трамадолу гідрохлориду та покращило якість життя [82].

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні встановлено, що ПВБ виявилася більш ефективною для попередження післяторакомотомного болю проти ТЕА, але, на думку авторів, це потребує більш масштабного дослідження (у цьому дослідженні проаналізовані результати лише 54 пацієнтів) [83, 84].

У роботі R. Gupta et al. (2020) проведено оцінювання рівня знеболення за ВАШ у хворих після торакотомії в стані спокою та під час кашлю. Але як у закордонній, так і у вітчизняній літературі немає даних щодо рівня болю під час дозованого напруження дихальної мускулатури (проведення спірометрії). У великому метааналізі, який був опублікований у 2016 р. та охоплював 14

досліджень (загалом 698 хворих після торакотомії), пролонгована ПVB за аналгетичною активністю була порівняна з епідуральною, але в жодному з досліджень не оцінювали рівень болю під час спірометрії [85].

Лікування гострого болю після торакотомічної хірургії та запобігання розвитку хронічного післяторакотомічного больового синдрому (ХПБ) залишаються серйозними проблемами такого хірургічного втручання [86–91]. Водночас, коли гострий торакотомний біль зникає, значна кількість пацієнтів страждає на ХПБ, причому до 65 % пацієнтів відчують певний біль і 10 % страждають від виснажливого болю, що змінює життя [92]. Нині дуже мало відомостей щодо конкретних молекулярних цілей або нових терапевтичних комбінацій, які ефективно ліквідують ХПБ [93]. Виявлення змінюваних клінічних чинників ризику (процедура, фізичне та психічне здоров'я, передопераційний біль), здається, є найбільш прагматичним підходом до профілактики наразі [94]. Ефективне лікування гострого болю внаслідок мультимодального підходу може призвести до зниження захворюваності на ХПБ [95]. Деякі перспективні методи також мають інтервенційні методи, такі, як ПVB та міжреберна блокада [96]. Подальші дослідження мусять бути зосереджені на малоінвазивних операціях, а також на впливі протоколів ERAS, зокрема, ранній мобілізації, харчуванні та ранньому видаленні дренажу [97].

У процесі проведення проспективного рандомізованого дослідження V. Khoronenko et al. (2018) довели, що використання ПVB у 300 пацієнтів, які зазнали торакотомії через рак легень, сприяло значному зниженню частоти ХПБ [98].

Відомі дані, що використання ПVB може цілюще впливати на загальне виживання хворих на рак легень. K. Kang et al. (2020) встановили, що ПVB суттєво поліпшує післяопераційну реабілітацію пацієнтів, які перенесли торакоскопічну радикальну операцію внаслідок раку легень, що сприяло їхньому швидкому одужанню [99].

Сучасні концепції періопераційного забезпечення. Принцип швидкого хірургічного втручання застосовується до різних процедур, таких як

абдомінальні, гінекологічні, ортопедичні та торакальні операції [100]. Концепцію швидкої хірургії (*Fast Track Surgery — FTS*) можна визначити як координований періопераційний підхід до лікування пацієнта, який має за мету максимальне зменшення інтенсивності хірургічного стресу та якнайшвидше відновлення хворого після хірургічної операції [101].

Програми швидкої хірургії використовують комбінацію доказових стратегій для прискорення відновлення після операції — кращі хірургічні методи, сучасні заходи анестезії та способи контролю болю під час реабілітації [102]. Поєднання цих підходів спрямоване на зменшення періопераційної реакції на стрес і дисфункцію органів, частоту післяопераційних ускладнень і зниження вартості та тривалості перебування в лікарні [103, 104].

З'явилися рекомендації Італійського консенсусу періопераційної анестезії в торакальній хірургії [105], згідно з якими пацієнтам з об'ємними торакальними втручаннями рекомендовано:

- застосувати відеоларингоскопію для інтубації трахеї за допомогою трубки з подвійним просвітом, особливо за необхідності вентиляції однієї легені;

- застосовувати гнучкий бронхоскоп у разі однолегеневої вентиляції, водночас торакальні анестезіологи мусять опанувати бронхоскопію та блокування бронхів для вентиляції однієї легені;

- контролювати артеріальний тиск інвазивними (внутрішньоартеріальними) методами, особливо в разі потенційної небезпеки різких змін гемодинаміки, концентрації гемоглобіну та газів крові;

- використовувати гемодинамічний моніторинг із системами оцінювання серцевого викиду;

- у випадках загального знеболення для титрування анестетика застосовувати електроенцефалографію;

- інтраопераційний контроль температури та недопущення її зниження менше ніж 36°C під час тривалих втручаннях;

- використовувати збалансовані кристалоїдні розчини, а не фізіологічний розчин (NaCl 0,9 %), не рекомендують застосування гідроксиетилкрохмалю;

- цілеспрямований підхід до рідинної терапії з підтриманням практично нульового балансу рідини в пацієнтів із високим ризиком ускладнень;
- для оцінювання ОЦК при відсутності кровотечі використовувати оцінювання концентрації гемоглобіну в сироватці крові;
- уникати рутинного застосування назогастрального зонда або раннє його видалення, якщо він застосовується;
- раннє видалення сечових катетерів для прискорення активації пацієнтів;
- використовувати превентивну локорегіональну аналгезію як частину мультимодального аналгетичного підходу. Автори вважають, що системні опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати та парацетамол не мають користі як попереджувальні анальгетики [106]. Застосування опіоїдів у високих дозах не є ідеальним через такі небажані побічні ефекти, як нудота, блювота, закріп, утруднене сечовипускання, пригнічення дихання, седативний ефект, можливий постійний післяхірургічний біль і проблеми, пов'язані із залежністю від вживання опіоїдів [107–111]. Застосування габапентиноїдів у пацієнтів після торакальних втручань може бути ефективним у складі мультимодального знеболення [112].

1.3. Попереджувальна та мультимодальна аналгезія як складові протоколу прискореного відновлення

Торакотомія пов'язана з розвитком або загостренням легеневої дисфункції. Післяопераційна легенева дисфункція є однією з основних причин післяопераційної летальності, особливо в торакальній хірургії та в разі втручань на верхньому поверсі черевної порожнини. Оперативні втручання на органах грудної порожнини супроводжуються вираженим больовим синдромом в інтра- та післяопераційному періоді [113–115]. Ноцицептивні вісцеральні аференти виникають із блукаючого нерва, отримуючи ноцицептивні імпульси від легені, середостіння та середостінної плеври, тоді як діафрагмальний нерв отримує імпульси від діафрагмальної плеври [116–118]. Порушення дихання після

верхніх абдомінальних і торакальних операцій пов'язано з больовим синдромом, порушенням функції діафрагми, підвищеним тонусом нижніх міжреберних м'язів і м'язів черевної стінки під час видиху. Утруднення кашльового рефлексу, спричинене післяопераційним болем і парентеральним введенням наркотичних анальгетиків, порушує евакуацію бронхіального секрету, що сприяє ателектазу з подальшим розвитком легеневої інфекції [119–122]. Це призводить до порушення дихання, що виявляється зниженням функціональної залишкової здатності легень, яке розвивається через 14–16 год після операції, досягаючи піку в інтервалі 24–72 год і зберігається впродовж 7–14 днів. За таких умов порушуються нормальні вентиляційно-перфузійні коефіцієнти, підвищується еластична й нееластична стійкість до дихання зі зміною відповідності легень [123].

Хірургічна травма спричиняє вивільнення медіаторів запалення, таких як простагландини, брадикінін, гістамін та іони калію, які активують і сенсibiliзують периферичні рецептори пошкодження. Тривала периферична сенсibiliзація призводить до гіперзбудливості нейронів дорсального рогу спинного мозку, які вивільняють глутамат і активують спінальні рецептори N-метил-D-аспарагінової кислоти, спричиняючи в такий спосіб вторинну центральну сенсibiliзацію та постійний біль [124].

Принцип мультимодальної або збалансованої аналгезії полягає в набутті додаткових ефектів від різних форм контролю болю за умови мінімізації побічних ефектів опіоїдів [125, 126]. Одним із підходів до лікування періопераційного болю є так звана безопіодна анестезія (*opioid-free anesthesia*). Цей термін належить до одного з варіантів анестезії, що забезпечує максимальний комфорт пацієнта (зокрема, знеболення) з одночасним усуненням небажаних побічних ефектів опіоїдів [103, 127]. Встановлено, що в умовах мультимодального знеболення прискорюється повноцінне відновлення функції зовнішнього дихання (внаслідок зменшення опору дихальних шляхів), стабілізація центральної гемодинаміки, пришвидшується зменшення внутрішньочеревного тиску та зростання ефективного артеріального

внутрішньочеревного тиску, зменшується опір ниркових судин, а саме тоді зростає нирковий кровоток [128].

Сучасні підходи до попереджувальної аналгезії полягають у:

- поєднанні різних методів місцевої та регіональної анестезії;
- нестероїдних протизапальних препаратах — блокаторах циклооксигенази-1 і 2 (КОКС-1, 2);
- габапентиноїдах — кетамін [129, 130].

Інтраопераційним використанням нестероїдних протизапальних препаратів, багато з яких належить до інгібіторів ферменту циклооксигенази, досягається потужний протизапальний ефект, який надалі, після операції, забезпечує суттєве зменшення тяжкості больового синдрому та значно скорочує його тривалість [18]. Відповідно розширюються можливості ранньої рухової активації хворих після хірургічного втручання. Через зменшення потреби в опіоїдах прискорюється відновлення когнітивних функцій, ефективного самостійного дихання [131, 132]. Найчастіше використовуються інгібітори ЦОГ-1 — кетопрофен (кетонал) у дозуванні 50–100 мг, декскетопрофен (дексалгін) — 25–50 мг або кеторолак — 30 мг [133, 134]. У дослідженні І. К. Gelir et al. (2016) передопераційне введення 50 мг декскетопрофену зменшило післяопераційний біль за ВАШ на 4, 8, 12 і 24 год [135]. Доказова база ефективності попереджувальної аналгезії з нестероїдними протизапальними препаратами щодо тяжкості післяопераційного болю та застосування опіоїдних анальгетиків подана в систематичному огляді 2016 р. [136]. Але вплив нестероїдних протизапальних препаратів на захворюваність ХПБ не був доведений у жодному серйозному дослідженні.

Для попереджувальної аналгезії застосовують субанестетичні дози кетаміну (10–15 мг). Ця доза є достатньою для блокування NMDA-рецепторів, але не спричиняє психотоміметичних ефектів, властивих для кетаміну як загального анестетика [137, 138].

Лідокаїн являє собою амідний місцевий анестетик, якому властиві анальгетична, антигіпералгетична та протизапальна дії. Анальгетичний ефект

розвивається через супресію спонтанної генерації імпульсів ушкодженими нервовими волокнами, унаслідок блокади натрієвих каналів, калієвих каналів, мускаринових і допамінових рецепторів. Також місцевим анестетикам, зокрема лідокаїну, властиві антиаритмічний (блокада натрієвих каналів провідникової системи серця), антитромботичний (гальмування агрегації тромбоцитів унаслідок обмеження входу кальцію в клітину), протизапальний ефект — унаслідок інгібіції мігрування та дегрануляції лейкоцитів, що також зумовлено блокадою нейрональної трансмісії, а також ефект запобігання центральній сенситизації (оскільки не відбувається вивільнення цитокінів та запальної реакції на рівні тканин), антибактеріальний та нейропротективний ефекти. Рекомендовані режими використання лідокаїну пов'язані із низькою токсичністю препарату та становлять 1,5 мг/кг болюсно впродовж 20 хв із подальшою інфузією в дозі 1,5 мг/кг/год упродовж однієї-трьох діб.

Дексмедетомідин — це високоселективний α_2 -агоніст короткої дії, який спочатку використовувався як заспокійливий засіб без пригнічення дихання. У загальній популяції пацієнтів є дані першого рівня доказовості, що пов'язують його періопераційне введення з післяопераційним зменшенням інтенсивності болю, вживанням опіоїдів та нудотою без пролонгації відновлення [139, 140].

Оксикодон є напівсинтетичним опіоїдним агоністом μ - і κ -рецепторів, який легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, має швидкий початок і помірну тривалість дії, а також має легкий імуносупресивний ефект [141]. Це ефективно зменшує післяопераційний біль пацієнтів і знижує частоту пригнічення дихання, нудоти та блювоти [142–144]. Оксикодон у поєднанні з іншими анальгетиками або способами може регулювати рецептори болю та шляхи провідності в різних місцях, у такий спосіб діючи на різні мішені, перешкоджаючи сенсibiliзації нейронів [145, 146]. Отже, зменшуються ноцицептивні відчуття та створюються адитивні та синергетичні знеболювальні ефекти. Це сприяє розвитку функціональних вправ у ранньому післяопераційному періоді, а також зменшує дозу вживаних опіоїдів, нудоту та блювання, пригнічення дихання та інші побічні ефекти [147–150].

Ефективним методом післяопераційної анестезії є ЕА із застосуванням місцевих анестетиків і різних ад'ювантів [151, 152]. Результати метааналізу в Кокранівській базі даних переконливо свідчать про більш високу ефективність ЕА в порівнянні із системним введенням опіїдних анальгетиків [153, 154]. У національних американських рекомендаціях із лікування післяопераційного болю 2016 р. провідне місце в комплексній післяопераційній анестезії відводиться ЕА. Відомі рекомендації із застосування місцевих анестетиків, опіатів і ад'ювантів для ЕА [155–158]. Кокранівський систематичний огляд трьох досліджень переконливо доводить ефективність пролонгованої ЕА для профілактики ХПБ після торакотомії [159]. Основними препаратами для проведення пролонгованої ЕА є розчини місцевих анестетиків тривалої дії в низьких концентраціях, що забезпечує знеболювальний ефект, але не спричиняє руховий блок [160]. Як ад'юванти найчастіше використовують наркотичні анальгетики й адренергічні препарати [161]. Застосування для пролонгованої ЕА 0,2 % розчину ропівакаїну в дозі 0,2–0,4 мг/кг/год у комбінації з фентанілом у дозі 0,6–1,5 мкг/кг/год забезпечує ефективне полегшення болю в пацієнтів старшої вікової групи після онкологічних операцій упродовж 3–5 діб. Неінвазивне оцінювання гемодинамічних параметрів імпедансною реографією показує відсутність негативного впливу цієї методики на кровоносну систему, а також поліпшення параметрів доставлення кисню [162]. Поєднання місцевого анестетика з фентанілом і адреналіном використовували ще в 1998 р. G. Niemi, H. Veivik, і це найкраще відповідає сучасним знанням про механізми блокади ноцицептивної імпульсації на спінальному рівні та принципам мультимодальної анальгезії [43]. Відомі докладні вітчизняні рекомендації щодо застосування пролонгованої ЕА в онкології після торакотомії та абдомінальної хірургії. Застосовується інфузія суміші ропівакаїну (наропіну) 2 мг/мл (0,2 %), адреналіну 2 мкг/мл і фентанілу 2 мкг/мл із розрахунку 4–12 мл/год. Методика зменшує кількість післяопераційних ускладнень, забезпечує ранню активацію хворих, мінімізує кількість побічних ефектів [163].

Післяопераційний біль підсилює хірургічну реакцію стресу та дисфункцію органів та затримує відновлення. Тому травматичні хірургічні втручання, виконання яких асоційоване з інтенсивним болем, вимагають застосування інвазивних методів знеболення, зокрема, ЕА, ПВБ [164]. Додатково для лікування болю можуть бути застосовані нестероїдні протизапальні препарати, які забезпечують усунення болю в зонах, які не охоплені ЕА. Додавання до складу розчину місцевого анестетика агоністів опіоїдних рецепторів або/та α_2 -адренергічних агоністів значно посилює ефект знеболення внаслідок блокування центральних механізмів болю. Водночас доза опіоїдів для повного знеболення суттєво зменшується та не спостерігаються такі негативні ефекти, як пригнічення перистальтики та виникнення нудоти та блювання через периферичну опіоїдну стимуляцію та антисеротонінову дію, спазмування сфінктерів гепатопанкреодуоденальної зони, сечового міхура, гістаміногенний ефект. Агоністи α_2 -адренергічних рецепторів, на відміну від опіоїдів, не створюють ризику пригнічення функції зовнішнього дихання та виникнення гіпоксичної гіпоксії через гіповентиляцію. Тривала епідуральна блокада сприяє суттєвому зменшенню постагресивної стресорної відповіді. Це виявляється зменшенням продукції та звільненням кортизолу, раннім пригніченням катаболічної реакції, втратою азоту, підвищенням чутливості до інсуліну, стимуляцією регенеративних процесів [165].

Резюме

На сьогодні оптимізація анестезіологічного забезпечення в періопераційному періоді є серйозною проблемою торакальної хірургії. Анестезіолог мусить обрати оптимальний метод анестезіологічного забезпечення на підставі оцінювання різноманітних чинників, які потенційно можуть впливати на безпосередні результати оперативного втручання (особливості перебігу основного захворювання, можливі короточасні та тривалі побічні ефекти неoad'юватної променевої та хіміотерапії, супутня патологія, стан дихальної функції та серця, обсяг оперативного втручання, його тривалість тощо).

У сучасній спеціальній літературі подані роботи, присвячені різним методам загальної, регіональної та післяопераційної анестезії в торакальній хірургії, а післяопераційна анестезія зазвичай розглядається як окрема проблема. Аналіз наукових публікацій показує, що до ведення пацієнтів під час хірургічного лікування злоякісних новоутворень є низка питань, які вимагають додаткового рандомізованого вивчення, аналізу та висвітлення. Вибір методу періопераційної аналгезії та анестезії на підставі комплексного оцінювання всіх чинників є перспективним напрямом досліджень з оптимізації анестезіологічного забезпечення у хворих на онкопатологію легень, що свідчить про актуальність подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Дисертаційне дослідження було виконано на базі відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії КНП «Обласний центр онкології» (2019–2022 рр.). Дослідження проведено за погодженням із локальним комітетом із біоетики (протокол № 2 від 05.01.2023 р.). Усі пацієнти дали інформовану згоду на дослідження, відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (редакція від 01.10.2008 р.) [166].

Критеріями включення до дослідження були: інформована згода пацієнтів; встановлений діагноз новоутворення легень, вік від 18 до 75 років; фізичний статус за ASA II–III класу, відсутність в анамнезі цукрового діабету, алергічних реакцій.

Критерії виключення: небажання пацієнта брати участь у дослідженні; технічні невдачі при виконанні паравертебральної блокади.

До дослідження було залучено 60 хворих, середній вік яких склав $61,2 \pm 1,9$ років, фізичний статус за ASA — II–III, яким проводили відкриті оперативні втручання за обсягом лоб- чи пневмонектомії або резекцію частини легені. Усі пацієнти були розподілені на 2 клінічні стратифіковані групи. Рандомізацію проводили методом «конвертів»: група 1 (СФ) ($n = 29$) — інгаляційна анестезія севофлураном на тлі тотальної міоплегії з підтриманням ШВЛ; група 2 (СФ+ПВБ) ($n = 31$) — комбінація інгаляційної анестезії з паравертебральною блокадою (ПВБ).

Середній вік пацієнтів склав $61,2 \pm 1,9$ роки, середній зріст — $162,2 \pm 0,65$ см, середня маса тіла — $83,4 \pm 14,3$ кг, ІМТ — $27,1 \pm 3,6$ кг/м². Вірогідних відмінностей під час аналізу цих даних у групах і підгрупах дослідження за критерієм χ^2 Пірсона ($p > 0,05$) зареєстровано не було (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Антропометричні та вікові характеристики пацієнтів

Група	Анестезія	Вік, роки (M±m)	Маса тіла, кг (M±m)	Чоловіки	Жінки	Загалом
СФ (n=29)	На основі севофлурану	58,5±2,1	85,2±13,1	18	11	29
СФ+ПВБ (n=31)	На основі севофлурану з додаванням ПВБ	63,9±1,7	81,6±15,6	21	10	31
Загалом (n=60)		61,2±1,9	83,4±14,3	39	21	60

Середня тривалість оперативного втручання склала $227,8 \pm 47,3$ хв, середній об'єм інтраопераційної крововтрати — $314,5 \pm 122,6$ мл. За тривалістю оперативного втручання та об'ємом інтраопераційної крововтрати групи не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Анестезіологічний ризик визначали за рекомендаціями Американського анестезіологічного товариства (American Society of Anesthesiologists, ASA) [64]. За рівнем анестезіологічного ризику за ASA усі пацієнти належали до II–III ступеня за ASA. Проведено аналіз розподілу кількості пацієнтів згідно з оцінюванням за ASA у групах дослідження. До ASA II віднесено 34 пацієнтів ($56,7 \pm 6,4$ %), до ASA III — 26 пацієнтів ($43,3 \pm 6,4$ %).

Оцінювання анестезіологічного ризику за шкалою ASA не виявило достовірних відмінностей у групах дослідження ($p > 0,05$).

2.2. Методика анестезіологічного забезпечення в групах спостереження

2.2.1. *Методика анестезіологічного забезпечення в групі загальної анестезії зі СФ.* Оперативне втручання в групі 1 (СФ) проводили в умовах інгаляційної анестезії на тлі тотальної міоплегії. Індукція до анестезії: фентаніл (0,002 мг/кг), пропофол (2 мг/кг), міорелаксація — атракуріум у дозуванні 0,5–0,6 мг/кг. У положенні Джексона виконували інтубацію трахеї та проводили ШВЛ через ендотрахеальну двопросвітну правобічну або лівобічну трубку, залежно від боку оперативного втручання з роздувальною бронхіальною та трахельною манжетою для виконання однолегеневої штучної вентиляції легень на загальних етапах операції. Надалі укладали укладку хворого на один із боків, залежно від того, на якому боці проводили торакотомію. Контролювали проведення дихання у всі легеневі відділи, стежили за показниками центральної гемодинаміки, а також серцевим ритмом. Підтримання загальної релаксації впродовж усієї операції проводили за допомогою перфузора в дозуванні 0,3–0,5 мг/кг/год. Використання інгаляційного анестетика севофлурану проводилося в умовах низькопоточної штучної вентиляції легень апаратом «General Electric Carestation 620» (США) з вбудованим газоаналізатором з оцінюванням глибини анестезії за показниками BIS-моніторингу та болюсним внутрішньовенним введенням фентанілу по 0,05–0,1 мг на травматичних етапах операції. Аналгезію забезпечували фракційним введенням 0,005 % розчину фентанілу в дозі 1–2 мкг/кг кожні 15–30 хв.

2.2.2. *Методика анестезіологічного забезпечення в групі загальної анестезії зі СФ + ПВБ.* Оперативне втручання в групі 2 (СФ + ПВБ) проводили в умовах інгаляційної анестезії на тлі тотальної міоплегії. Індукція до анестезії: фентаніл (0,002 мг/кг), пропофол (2 мг/кг), міорелаксація — атракуріум у дозуванні 0,5–0,6 мг/кг. У положенні Джексона виконували інтубацію трахеї та проводили ШВЛ через ендотрахеальну двопросвітну правобічну або лівобічну трубку, залежно від боку оперативного втручання з роздувальною бронхіальною та трахельною манжетою для виконання однолегеневої штучної вентиляції

легень на загальних етапах операції. Надалі укладали укладку хворого на один із боків, залежно від того, на якому боці проводили торакотомію. Контролювали проведення дихання в усі легеневі відділи, стежили за показниками центральної гемодинаміки, а також серцевим ритмом. Підтримання загальної релаксації впродовж усієї операції за допомогою перфузора в дозуванні 0,3-0,5 мг/кг/год. Використання інгаляційного анестетика севофлурану проводилося в умовах низькопоточної штучної вентиляції легень апаратом «General Electric Carestation 620» (США) з будованим газоаналізатором з оцінюванням глибини анестезії за показниками BIS-моніторингу та болюсним внутрішньовенним введенням фентанілу по 0,05–0,1 мг на травматичних етапах операції. Аналгезію забезпечували фракційним введенням 0,005 % розчину фентанілу в дозі 1–2 мкг/кг кожні 15–30 хв. Для додаткового анестезіологічного забезпечення після асептичної обробки шкіри проводили ПВБ. ПВБ виконували в положенні пацієнта лежачі на протилежному боці від оперативного втручання з використанням УЗ навігації апаратом «LOGIQ e». Після верифікації грудного паравертебрального простору виконували пункцію на рівні Th4-Th5 та вводили 0,25 % розчин бупівакаїна в об'ємі 17 мл болюсно з проведенням аспіраційної проби.

Для післяопераційного знеболення в пацієнтів усіх груп використовували парацетамол (1 г внутрішньовенно 3 рази на добу), кеторолак (30 мг внутрішньом'язово 3 рази на добу).

2.3. Методи дослідження

Під час проведення дослідження застосовували клінічні, анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

2.3.1. *Анамнестичні методи.* Обстеження під час залучення до дослідження полягало в зібранні та аналізі скарг, даних анамнезу хвороби та життя, оцінюванні родинного анамнезу. Звертали увагу на наявності супутньої

патології: артеріальної гіпертензії, хронічних захворювань легень, варикозної хвороби нижніх кінцівок, хронічних захворювань органів шлунково-кишкового тракту та іншої патології.

2.3.2. *Клінічні методи.* Визначали індекс маси тіла (ІМТ) та площу поверхні тіла (ППТ).

ІМТ обраховувався за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \text{ де} \quad (2.1)$$

m — маса тіла в кілограмах,

h — зріст у метрах, $\text{кг}/\text{м}^2$.

ППТ обчислювали за номограмою за Графдором, Герри та Фурком.

Дослідження суб'єктивного оцінювання болю в пацієнтів проводили за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) та Шкали мімічного оцінювання болю в спокої та в разі кашлю. Цей метод дає змогу оцінити інтенсивність болю без підказок: 0 см — «болю немає», крайня точка праворуч (10 см) — «біль дуже нестерпний, який ось-ось призведе до загибелі». Лінія розташовується як горизонтально, так і вертикально. Лікар фіксував, на якій позначці розташовується точка пацієнта: 0–0,4 см — біль відсутній; від 0,5 до 4,4 см — слабкий біль; від 4,5 до 7,4 см — помірний біль; від 7,5 до 8 см — дуже сильний біль; 8–10 см — нестерпний біль.

Кількість повних см від початку шкали до точки, яку зазначив пацієнт, дорівнювала кількості балів за ВАШ. Переваги ВАШ полягають у простоті та наочності, проте є і недоліки: пацієнти можуть довільно ставити позначки на шкалі; часто пацієнти уникають використання кінцевих показників шкали: найкращого та найгіршого стану здоров'я; одномірність шкали, відсутність оцінювання психологічного та емоційного стану пацієнта. Ефективність анальгезії оцінювали за стандартними критеріями: час першої потреби у опіоїдах та частота застосування опіоїдів упродовж 24 год.

Проводили аналіз частоти клінічних виявів ускладнень та небажаних ефектів анестезіологічного забезпечення. Для прогнозування ризику виникнення післяопераційних нудоти та блювання (ПОНБ) використовували шкалу за Apfel et al. (1999) та звертали увагу на чотирьох чинниках ризику: жіноча стать, закачування в транспорті або ПОНБ в анамнезі, статус некурця, застосування в післяопераційному періоді опіоїдів. Частоту розвитку ПОНБ оцінювали за 4-бальною шкалою, де: «0» — відсутня нудота і/або блювання, «1» — нудота, «2» — позиви до блювання, «3» — безпосередньо акт блювання. Тяжку ПОНБ оцінювали як сумарну частоту показників 2 і 3.

2.3.3. *Інструментальні методи.* Моніторинг показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), пульсового (ПАТ) та середнього артеріального тиску (СрАТ), центрального венозного тиску (ЦВТ), частоти периферичного пульсу, насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові (SpO_2) пацієнта проводили монітором Mindray uMEC10 (China) на всіх етапах дослідження. Розраховували середній артеріальний тиск (СрАТ), вміст кисню в крові, потужність кровотоку (ПКТ), кисневий резерв (КР), циркуляторний резерв (ЦР).

Середній артеріальний тиск (мм рт. ст.) розраховували за формулою:

$$(CpAT) = 1/3 * CAT + 2/3 * DAT, \text{ де} \quad (2.2)$$

САТ — систолічний артеріальний тиск,

ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

Вміст кисню в крові розраховувався за формулою [167]:

$$CO_2 [\text{моль/мл}] = K_H [\text{моль/г}] \cdot C_{Hb} [\text{г/мл}] \cdot SO_2 + K_V [\text{моль/мл}\cdot\text{б}] \cdot (1-C_{Hb}) \cdot pO_2 [\text{б}], \quad (2.3)$$

де $K_H = 5,98 \cdot 10^{-5}$ моль/г — константа Гюфнера, що відбиває масу кисню, який зв'язується 1 грамом гемоглобіну,

C_{Hb} — концентрація гемоглобіну, г/мл,

S_{O_2} — доля насиченого киснем гемоглобіну,

$K_B = 1,04 \cdot 10^{-11}$ моль/мл·б — константа Бунзена, що відбиває масу розчиненого кисню в одиниці об'єму плазми при одиничному парціальному тиску кисню в неї.

$(1-C_{Ht})$ — доля об'єму крові, що приходить на плазму,

p_{O_2} — парціальний тиск кисню в плазмі.

Потужність кровотоку (ПКТ) розраховували за формулою [167]:

$$P_Q = \frac{Q p_{SC}}{S_b}, \quad (2.4)$$

де Q — CI, p_{SC} — перфузійний системний тиск, який є різницею між середнім АТ (АТср) та ЦВТ, S_b — площа поверхні тіла (ППТ).

Кисневий резерв (КР, O_R), який відбиває адекватність споживання кисню тканинами за їх потребами, розраховували за формулою [167]:

$$O_R = \frac{1}{3} \frac{C_{(a-v)O_2}}{L}, \quad (2.5)$$

де $C_{(a-v)O_2}$ — артеріовенозна різниця вмісту кисню в крові,

L — концентрація лактату в крові.

Узагальнюючий енергетичний показник — циркуляторний резерв (ЦР, P_{QR}) є добутком ПКТ та КР

$$P_{QR} = P_Q \frac{1}{3} \frac{C_{(a-v)O_2}}{L}, \quad (2.6)$$

де P_Q — потужність кровотоку,

$C_{(a-v)O_2}$ — артеріовенозна різниця вмісту кисню в крові,

L — концентрація лактату в крові.

Серцевий індекс оцінювали апаратом ультразвукового дослідження LOGGQ e (SN 6070757WXO). Газометрію крові проводили газоаналізатором OPTI CCA-TS2 blood Gas and Electrolyte Analyzer UL OPTI 6, USA.

Усі показники оцінювали на таких етапах: перед операцією, під час пробудження, на 1-у добу після операції, на 5-у добу після операції.

2.3.4. *Лабораторні методи.* Усім пацієнтам, згідно з локальними протоколами, проводили клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, клінічний аналіз сечі. Визначали показники глюкози сироватки крові, вміст кортизолу, інсуліну. Дослідження глікемії проводили колориметричним методом діагностичним набором «Liquick Cor-GLUCOSE» (Польща, PZ Cormay S A, № партії 801–0154 NG від 04.2019). Референтними вважали значення 4,1–5,9 ммоль/л. Рівень кортизолу та інсуліну досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) наборами реагентів «Кортизол-ІФА» (Україна, ТОВ «Науково-виробнича лабораторія Гранум» № серії 140052 від 01.02.2020), «Інсулін-ІФА» (Україна, ТОВ «ХЕМА», декларація про відповідність № 002–16 від 11.01.2020). Референтні значення інсуліну — 1–25 мкОд/мл; кортизолу — 138–690 мкОд/мл.

Зразки біологічного матеріалу розміщували в центрифугі для відокремлення сироватки, яку одразу консервували в морозильній камері при температурі -40°C та зберігали до завершення експериментального етапу роботи. Безпосереднє лабораторне дослідження всіх зразків сироватки крові проводили одночасно для запобігання похибки від використання наборів реагентів із різних партій. Забір крові проводили перед операцією, на етапі пробудження, на 1-ій добі після операції, на 5-ій добі після операції.

Індекс НОМА розраховували за рутинною формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{глікемія}[\text{ммоль/л}] \cdot \text{ІРІ}[\text{мкМО/мл}]}{22,5}, \quad (2.7)$$

де ІРІ — інсулін в сироватці крові, мкМО/мл.

2.4. Методи статистичного оброблення результатів дослідження

Статистичне оброблення отриманих даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми SPSS 19.0 для Windows XP. Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро – Уїлка. Під час проведення статистичного аналізу використовувалися кількісні та якісні змінні. Якісні дані були подані у вигляді процентних часток; кількісні — у вигляді середнього та стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Для порівняння кількісних показників застосовувався t-критерій Ст'юдента. Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона з обчисленням похибки ($P \pm Sp \%$). Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між кількісними показниками застосовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Отримані результати кореляційного аналізу інтерпретували за шкалою Чеддока. Використовували регресійний логіт-аналіз з обчисленням відносного ризику події (RR) та його 95% довірчого інтервалу (CI). Якщо довірчий інтервал містив «1», ризик виникнення події вважали не достовірним. Виконували розрахунок приросту рівнів показників у динаміці (Δ). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у дослідженні дорівнював 0,05.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КІНЕТИЧНИХ, ДИНАМІЧНИХ ТА ЕНЕРГЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ НА ЕТАПАХ ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ УТВОРЕННЯМИ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Аналіз показників системи кровообігу за протоколом дослідження проводили на основних етапах дослідження: 1-й — первинний огляд анестезіолога; 2-й — пробудження пацієнта; 3-й — 1-а доба післяопераційного періоду; 4-й — 5-а доба післяопераційного періоду.

3.1. Аналіз кінетичних та динамічних показників системи кровообігу гемодинаміки пацієнтів на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії з використанням СФ (СФ) та комбінованої анестезії з використанням ПВБ (СФ + ПВБ)

Проведено аналіз кінетичних і динамічних показників системи кровообігу в групах 1 та 2 та визначено зміни основних її параметрів на різних етапах анестезіологічного забезпечення операції КР.

3.1.1. Аналіз кінетичних та динамічних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ. Визначено різницю кінетичних та динамічних параметрів системи кровообігу на основних етапах дослідження та їхні коливання між етапами (табл. 3.1).

**Кінетичні та динамічні показники кровообігу на етапах дослідження
в умовах загальної анестезії зі СФ (М ± m)**

Етап дослідження	Показники, які досліджували	
	ПСТ	СІ
1	90,3 ± 1,3	2,9 ± 0,04
2	83,8 ± 1,2*	2,8 ± 0,03
3	86,0 ± 1,1**	2,8 ± 0,05
4	90,3 ± 1,0	3,0 ± 0,04°

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з вихідним рівнем (ВР);

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) від ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

Перфузійний системний тиск (ПСТ) є показником ступеня компенсації стану системи кровообігу. Водночас він є різницею між середнім артеріальним тиском (АТср) і центральним венозним тиском (ЦВТ). До операції рівень ПСТ склав $90,3 \pm 7,0$ і був у межах референтних значень. Динаміка цього показника подана на рис. 3.1.

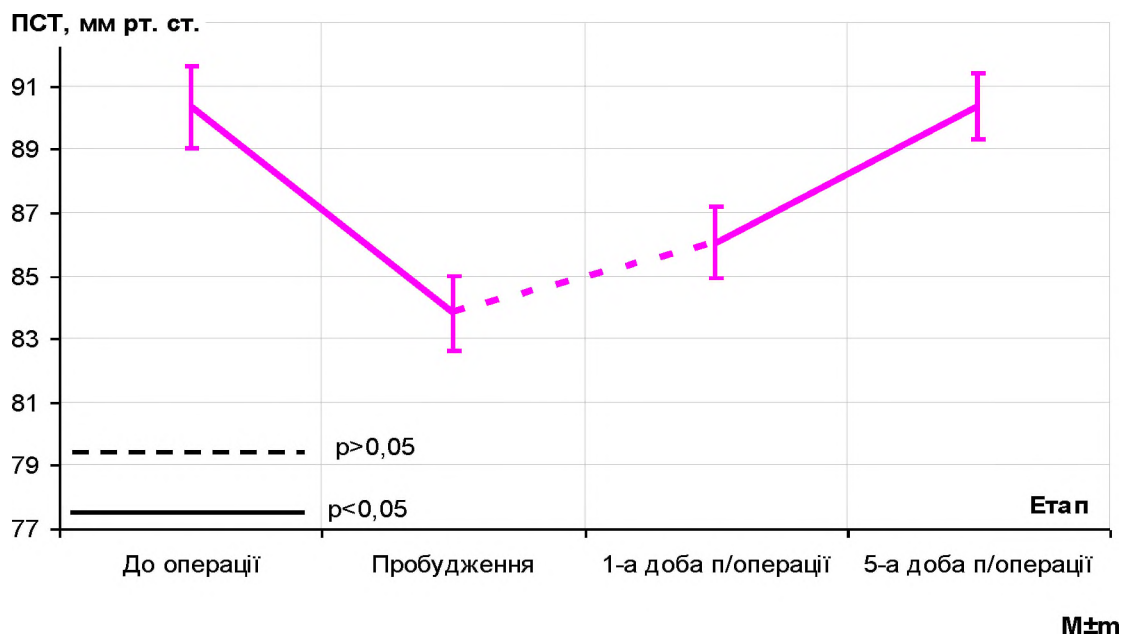


Рис. 3.1 Динаміка ПСТ на тлі інгаляційної анестезії СФ

ПСТ статистично достовірно знизився на етапі пробудження в порівнянні з вихідним рівнем (ВР): з $90,3 \pm 7,0$ до $83,8 \pm 6,4$ ($p < 0,001$), надалі незначно підвищився до $86,0 \pm 6,0$ ($p = 0,2$), але залишився статистично достовірно нижчим від ВР. Наприкінці досліджування статистично достовірно збільшився до $90,3 \pm 5,6$ ($p < 0,001$). Водночас останній показник майже не відрізнявся від ВР.

У цій групі схожа динаміка спостерігалася і щодо серцевого індексу (СІ), але, усе ж таки, вихідний рівень був достовірно нижчим за кінцевий ($p < 0,04$).

Вихідний рівень СІ склав $2,9 \pm 0,04$ л/хв·м², під час пробудження він незначно, але статистично недостовірно, знизився до $2,8 \pm 0,03$ л/хв·м² ($p = 0,9$). На першу добу СІ практично не змінився ($2,8 \pm 0,05$ л/хв·м², $p = 0,6$). Наприкінці дослідження зазначали статистично достовірне збільшення СІ до $3,0 \pm 0,04$ л/хв·м² ($p < 0,002$) від попереднього етапу, але водночас це було статистично недостовірно більше, ніж вихідний рівень ($p > 0,05$).

Динаміка цього показника подана на рис. 3.2.

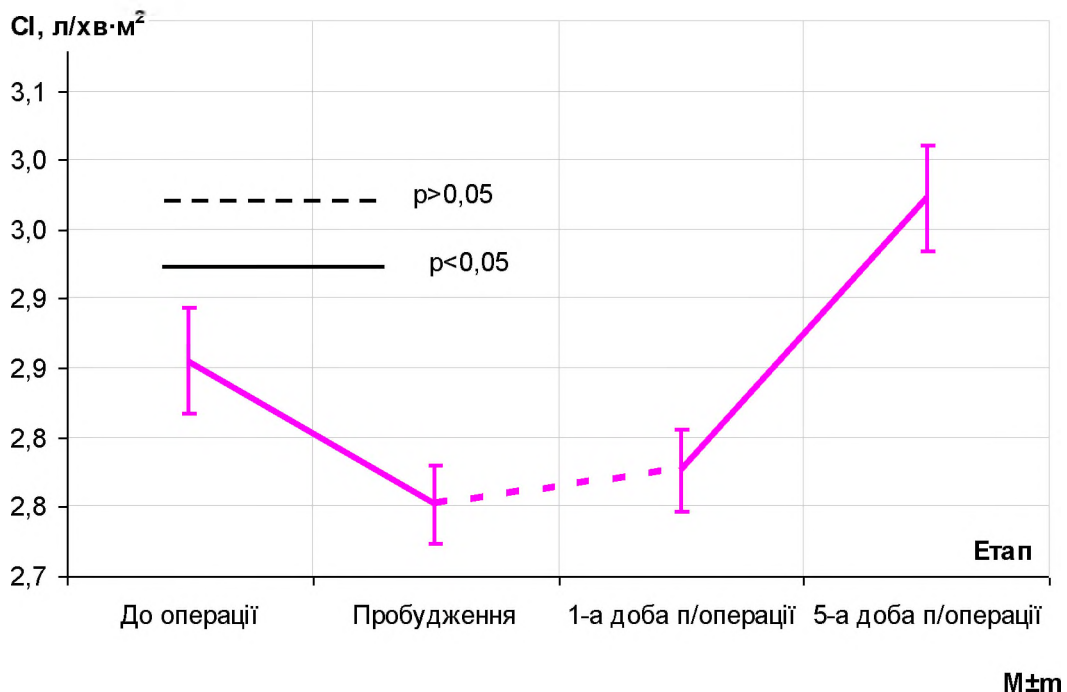


Рис. 3.2 Динаміка СІ на тлі інгаляційної анестезії СФ

3.1.2. *Аналіз кінетичних і динамічних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ + ПВБ.* Визначено різницю кінетичних і динамічних показників системи кровообігу в умовах загальної анестезії зі СФ + ПВБ від ВР та їх коливання між етапами (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кінетичні та динамічні показники кровообігу на етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ + ПВБ, (М ± m)

Етап дослідження	Показники, які досліджували	
	ПСТ	СІ
1	88,3 ± 1,1	2,9 ± 0,04
2	80,1 ± 1,1*	2,8 ± 0,04
3	83,3 ± 0,8°	2,9 ± 0,04
4	87,0 ± 0,8	3,0 ± 0,05

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

Перед операцією ПСТ був зафіксований на рівні $88,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. і знаходився в межах референтних значень. На етапі пробудження він статистично достовірно знизився до $80,1 \pm 5,9$ мм рт. ст. від ВР ($p < 0,001$), на 1-у добу незначно, але достовірно підвищився до $83,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. від попереднього етапу ($p < 0,05$). І наприкінці дослідження достовірно збільшився до $87,0 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), що не відрізнялося від вихідного рівня ($p > 0,05$) (рис. 3.4).

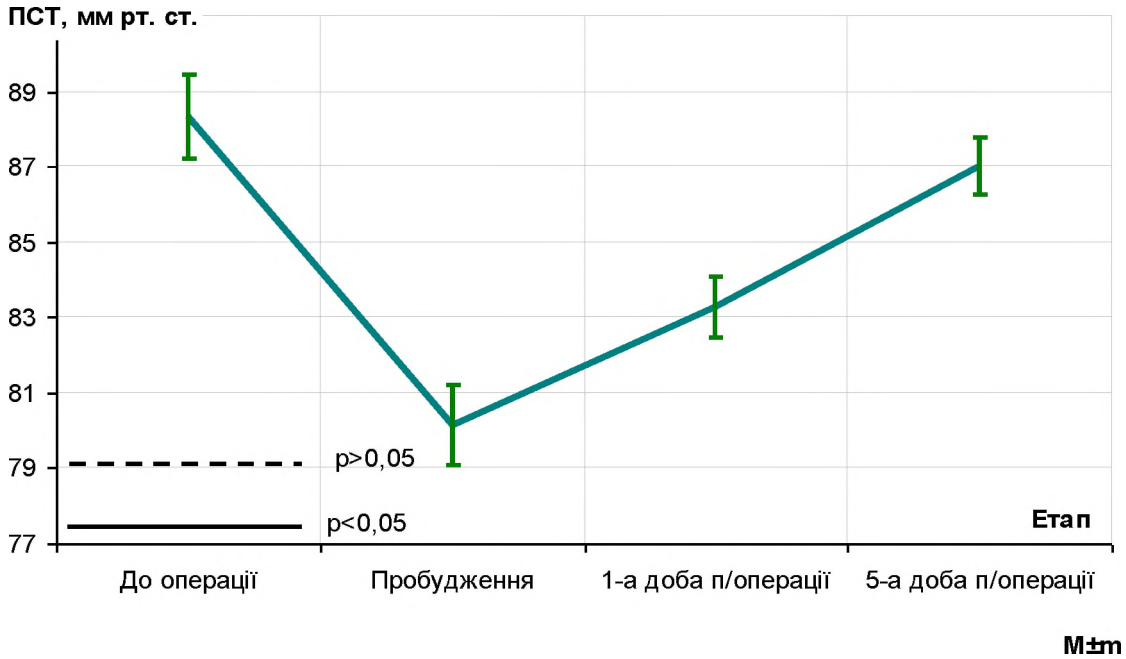


Рис. 3.4 Динаміка ПСТ на тлі інгаляційної анестезії СФ у комбінації з ПВБ

СІ під час дослідження значущих змін не зазнав (рис. 3.5). До операції він дорівнював $2,9 \pm 0,2$ л/хв·м², під час пробудження пацієнтів майже не змінився ($2,8 \pm 0,2$ л/хв·м², $p > 0,15$), як і на 1-у добу після операції ($p > 0,1$). На 5-у добу СІ підвищився до $3,0 \pm 0,3$ л/хв·м², що достовірно не відрізнялося ні від рівня попереднього етапу ($p > 0,05$), ані не від ВР ($p > 0,05$).

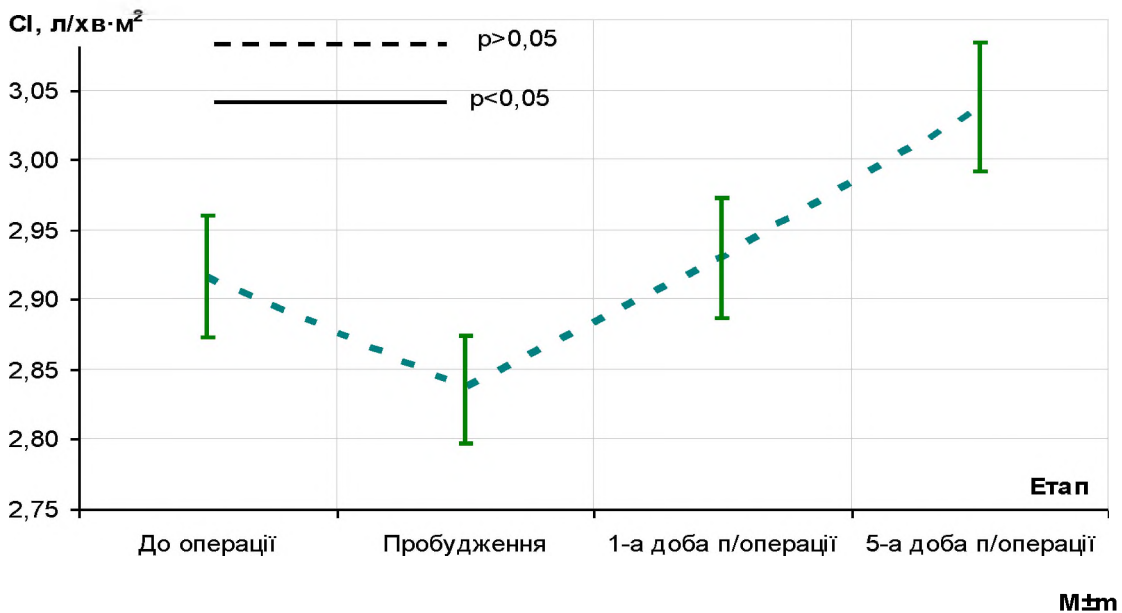


Рис. 3.5 Динаміка СІ на тлі інгаляційної анестезії СФ у комбінації з ПВБ

Отже, під час проведення аналізу кінетичних і динамічних показників системи кровообігу в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення встановлено, що в групі СФ відзначається найбільші коливання цих показників у порівнянні з групою СФ + ПВБ. Ми пояснюємо це стресовою реакцією організму на хірургічну травму.

3.1.3. Порівняльний аналіз кінетичних і динамічних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ та СФ + ПВБ. У процесі проведення порівняльного аналізу кінетичних і динамічних показників системи кровообігу між основними групами дослідження в умовах СФ та СФ + ПВБ зареєстровано зміни основних параметрів в обох групах. Пацієнти груп СФ та СФ + ПВБ не мали достовірної різниці у вихідних значеннях усіх показників.

ПСТ на початку дослідження достовірно не розрізнявся між групами (рис. 3.6): $90,3 \pm 7,0$ у групі СФ і $88,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. у групі СФ+ПВБ ($p > 0,2$). На етапі пробудження ПСТ в обох групах достовірно знизився, тим не менш, в групі СФ він став достовірно вищим — $83,8 \pm 6,4$ мм рт. ст., тоді як у групі СФ+ПВБ — $80,1 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p < 0,03$). На 1-у добу після операції рівень ПСТ в обох групах підвищився, у групі СФ — недостовірно, у групі СФ+ПВБ — достовірно, але у хворих групи СФ він залишався достовірно вищим: $86,0 \pm 6,0$ проти $83,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. у групі СФ+ПВБ ($p < 0,05$). На 5-у добу після операції ПСТ в обох групах достовірно підвищився, але знову в групі СФ він залишився достовірно вищим, ніж у групі СФ+ПВБ: $90,3 \pm 5,6$ і $87, \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,02$).

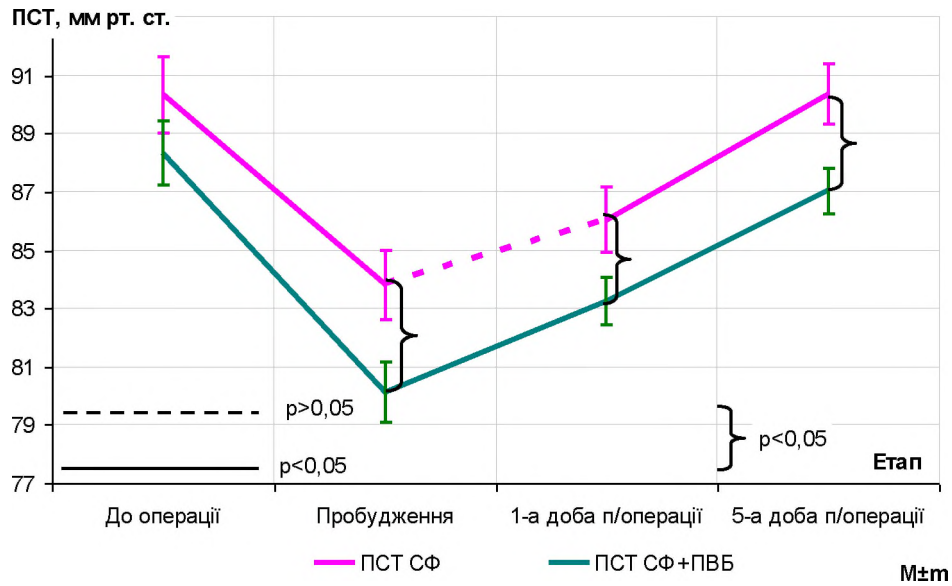


Рис. 3.6 Динаміка ПСТ на тлі ПВБ у комбінації з інгаляційною анестезією СФ

СІ змінювався в групах по-різному (рис. 3.7). У групі СФ+ПВБ достовірних змін не зазначили, а в групі СФ такі зміни мали місце на другому й останньому етапах.

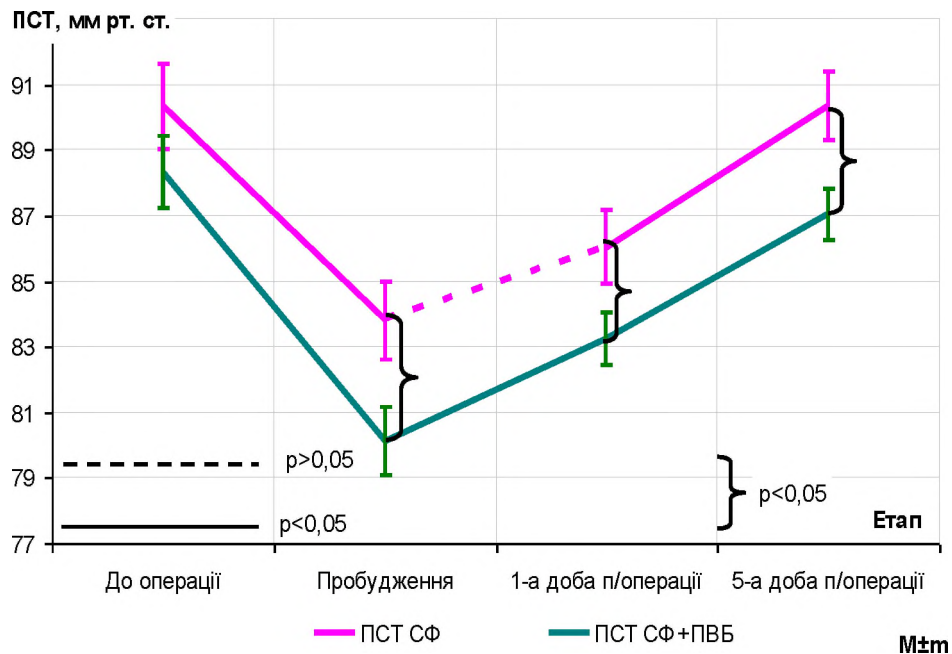


Рис. 3.7 Динаміка ПСТ на тлі ПВБ у комбінації з інгаляційною анестезією СФ

На початку дослідження достовірної різниці між групами не було: у групі СФ СІ дорівнював $2,86 \pm 0,21$ л/хв·м⁻², у групі СФ+ПВБ — $2,92 \pm 0,24$ л/хв·м⁻², $p > 0,2$. На етапі пробудження СІ знизився в обох групах, але в групі СФ+ПВБ недостовірно, водночас у групі СФ він став недостовірно нижчим: $2,75 \pm 0,15$ проти $2,84 \pm 0,22$ л/хв·м⁻² ($p = 0,08$). На 1-у добу раннього післяопераційного періоду СІ статистично достовірно залишався без змін в обох групах ПСТ на початку дослідження достовірно не розрізнявся між групами (рис. 5.2): $90,3 \pm 7,0$ в групі СФ і $88,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. у групі СФ+ПВБ ($p > 0,2$). На етапі пробудження ПСТ в обох групах достовірно знизився, тим не менш, у групі СФ він став достовірно вищим — $83,8 \pm 6,4$ мм рт. ст., тоді як у групі СФ+ПВБ — $80,1 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p < 0,03$). На 1-у добу після операції рівень болю в обох групах підвищився, в групі СФ — недостовірно, в групі СФ+ПВБ — достовірно, але у хворих групи СФ він залишався достовірно вищим: $86,0 \pm 6,0$ проти $83,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. у групі СФ+ПВБ ($p < 0,05$). На 5-у добу після операції ПСТ в обох групах достовірно підвищився, але знову у групі СФ він залишився достовірно вищим, ніж у групі СФ+ПВБ: $90,3 \pm 5,6$ і $87, \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,02$).

СІ змінювався в групах по-різному (рис. 3.8). У групі СФ+ПВБ достовірних змін не зазначили, а в групі СФ такі зміни мали місце на другому й останньому етапах. На початку дослідження достовірної різниці між групами не було: в групі СФ СІ дорівнював $2,86 \pm 0,21$ л/хв·м⁻², у групі СФ+ПВБ — $2,92 \pm 0,24$ л/хв·м⁻², $p > 0,2$. На етапі пробудження СІ знизився в обох групах, але в групі СФ+ПВБ недостовірно, водночас у групі СФ він став недостовірно нижчим: $2,75 \pm 0,15$ проти $2,84 \pm 0,22$ л/хв·м⁻² ($p = 0,08$). На 1-у та 5-у добу раннього післяопераційного періоду цей показник залишився практично незмінним. Не встановлено достовірної різниці між показниками ПАТ на цих етапах в обох групах ($p > 0,05$).

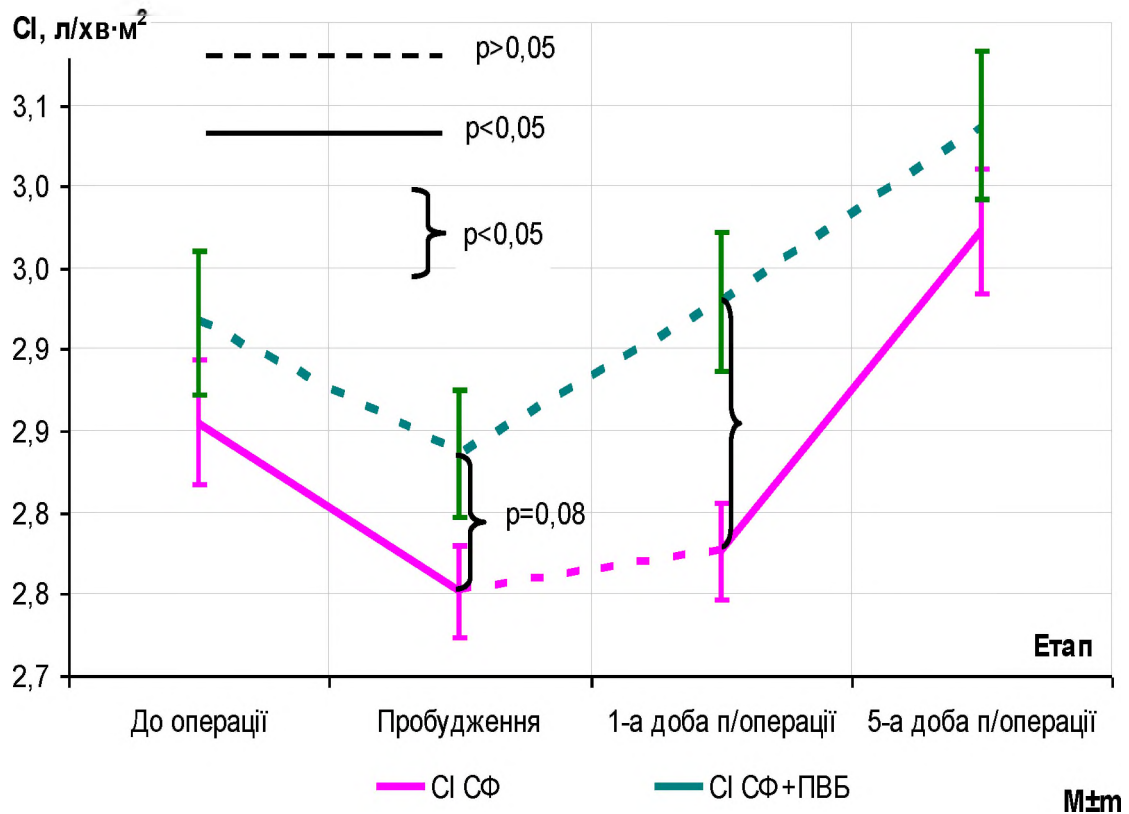


Рис. 3.8 Динаміка СІ на тлі ПВБ у комбінації з інгаляційною анестезією СФ

3.2. Аналіз енергетичних показників системи кровообігу гемодинаміки пацієнтів на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії з використанням СФ (СФ) та комбінованої анестезії з використанням ПВБ (СФ + ПВБ)

3.2.1. Аналіз енергетичних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ. Визначено різницю енергетичних параметрів системи кровообігу на основних етапах дослідження та їхнє коливання між етапами (табл. 3.3).

**Енергетичні показники системи кровообігу на етапах дослідження
в умовах загальної анестезії зі СФ, (М ± m)**

Етап дослідження	Показники, які досліджували		
	$C_{(a-v)O_2}$	лактат	ПКТ
1	$2,74 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,05$	$573,0 \pm 63,5$
2	$2,77 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,03$	$512,6 \pm 53,0^*$
3	$2,68 \pm 0,02^{**}$	$1,24 \pm 0,04$	$530,7 \pm 51,7$
4	$2,66 \pm 0,03^{**}$	$1,21 \pm 0,03$	$596,5 \pm 55,1$

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

Потужність кровотоку (ПКТ) — не менш важливий показник функціонування системи кровообігу, ніж СІ. ПКТ визначає величину енергетичних витрат міокарда для забезпечення поточного СІ.

Перед операцією (рис. 3.9) ПКТ склала $573,0 \pm 63,5$ мВт/м², під час пробудження цей показник статистично достовірно знизився до $512,6 \pm 53,0$ мВт/м², що достовірно є нижчим за ВР ($p < 0,001$), на першій добі достовірних змін не відбулося (незначне підвищення до $530,7 \pm 51,7$ мВт/м² ($p > 0,05$)), наприкінці дослідження показник, що розглядається, повернувся до ВР — $596,5 \pm 55,1$ мВт/м² ($p > 0,05$).

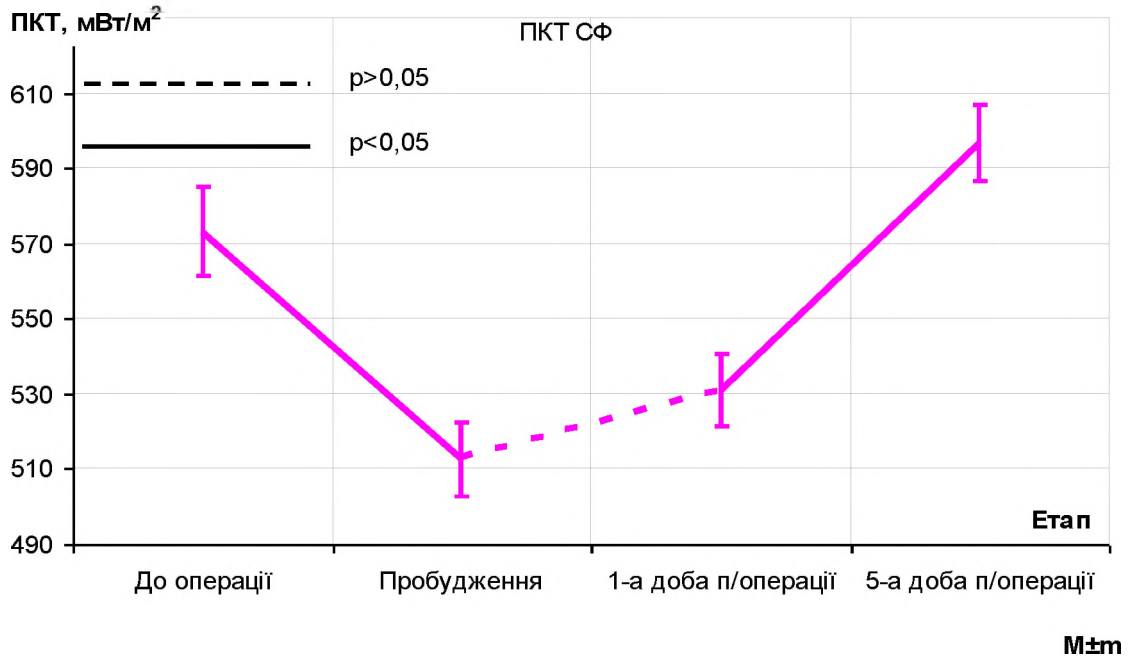


Рис. 3.9 Зміни ПКТ у групі СФ під час дослідження

Була вивчена артеріовенозна різниця у вмісті кисню в крові ($C_{(a-v)O_2}$), яка є складовою енергетичного стану системи кровообігу та вважається інформативним показником ступеня гіпоксії. Зміни цього показника від ВР на етапах дослідження подано на рис. 3.10.

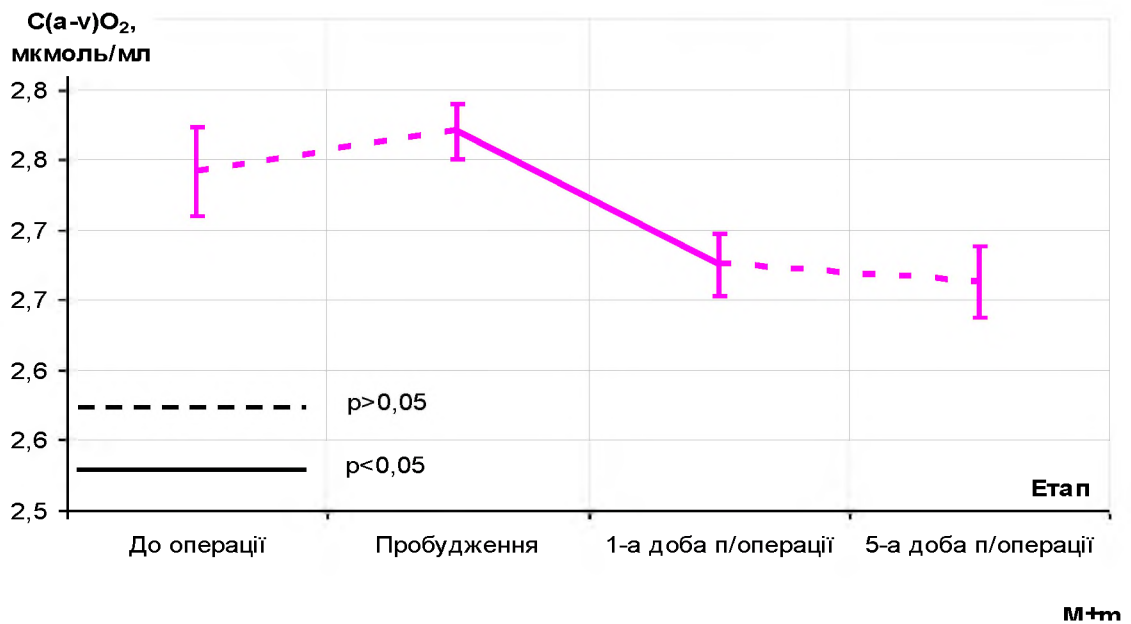


Рис. 3.10 Артеріовенозна різниця у вмісті кисню на етапах дослідження у групі СФ

При надходженні $C_{(a-v)O_2}$ дорівнювала 2,74 мкмоль/мл та була в межах референтних значень. Після пробудження пацієнтів вона майже не змінилася ($2,77 \pm 0,11$ мкмоль/мл, $p > 0,05$), на першу добу після операції відбулося достовірне зменшення різниці до $2,68 \pm 0,12$ мкмоль/мл ($p < 0,003$), надалі значні зміни цього показника не спостерігали ні від ВР, ні від попередніх етапів (зменшення до $2,66 \pm 0,14$ мкмоль/мл, $p > 0,05$), хоча це було майже достовірно нижчим за вихідний рівень ($p = 0,056$).

Важливе значення у визначенні енергетичних показників має вимірювання рівня лактату в крові. На початку дослідження він складав $1,16 \pm 0,26$ ммоль/л і був в межах референтних значень. Під час пробудження пацієнта підвищився майже достовірно ($p = 0,07$) до $1,27 \pm 0,18$ ммоль/л, надалі недостовірно зменшувався: до $1,24 \pm 0,21$ ммоль/л на першу добу та до $1,21 \pm 0,18$ ммоль/л на п'яту добу раннього післяопераційного періоду. Не встановлено достовірної різниці рівня лактату в групі СФ ($p > 0,05$) (рис. 3.11).

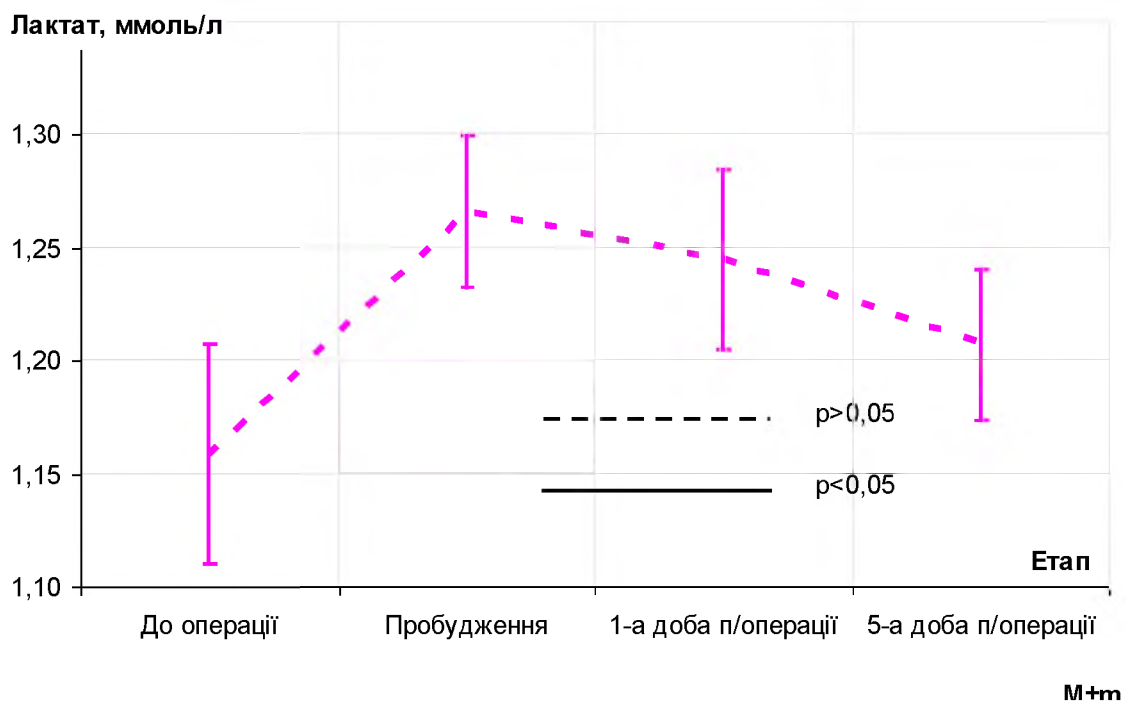


Рис. 3.11 Динаміка рівня лактату на етапах дослідження у групі СФ

Отримані показники, які виміряли та розраховали, дали змогу визначити ефективність споживання кисню (показник КР) та загальну енергетичну ефективність кровообігу (показник ЦР). Визначено різницю енергетичних параметрів системи кровообігу на основних етапах дослідження та їхнє коливання між етапами (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Показники КР та ЦР на етапах дослідження
в умовах загальної анестезії зі СФ, (М ± m)**

Етап дослідження	Показники, які досліджували	
	КР	ЦР
1	0,82 ± 0,02	468,0 ± 33,3
2	0,74 ± 0,02*	381,0 ± 25,8*
3	0,73 ± 0,02*	389,6 ± 18,8*°
4	0,75 ± 0,02*	448,0 ± 15,3

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

На рис. 3.12 подана динаміка КР на етапах дослідження. Вихідний рівень склав $0,82 \pm 0,02$ та був в межах референтних значень. На другому етапі КР статистично достовірно зменшився до $0,73 \pm 0,02$ від ВР ($p < 0,05$), далі достовірно не змінювався від попередніх етапів: $0,73 \pm 0,02$ на третьому етапі дослідження та $0,75 \pm 0,02$ — на четвертому ($p < 0,05$), але статистично достовірно показник КР на кожному етапі дослідження був нижчим за ВР ($p < 0,05$).

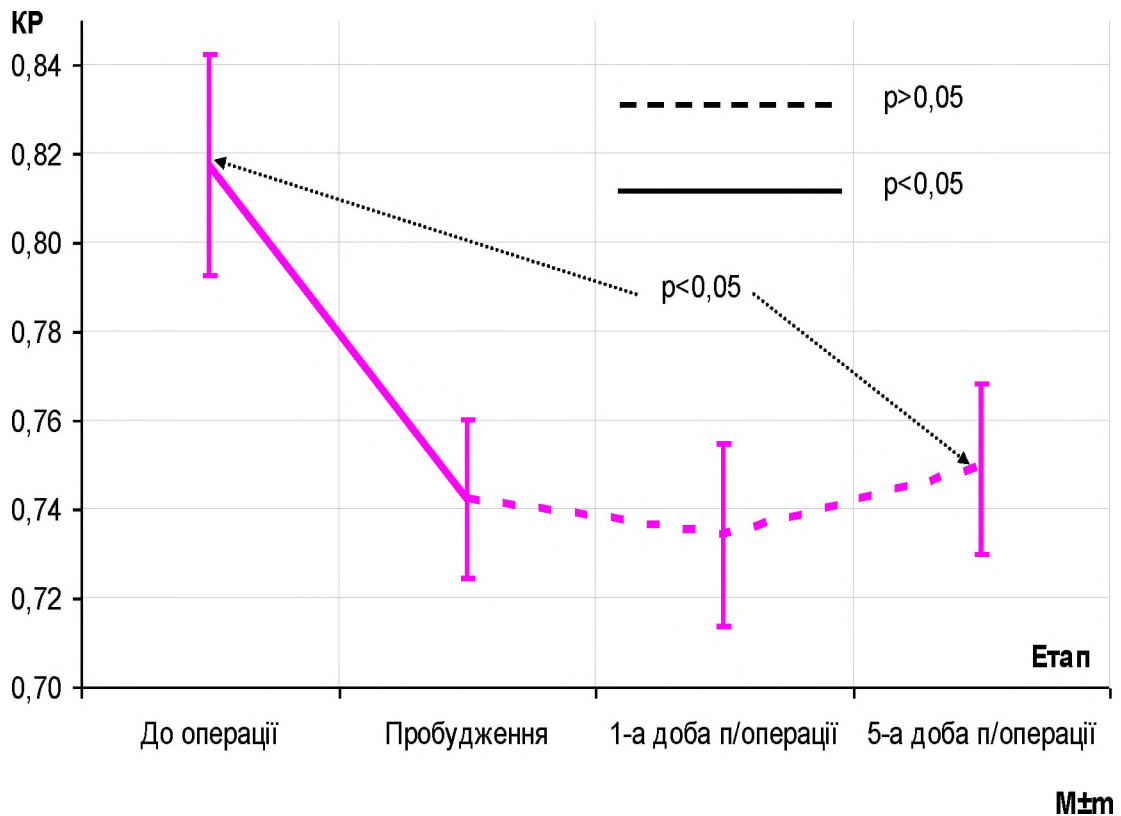


Рис. 3.12 КР на етапах дослідження у групі СФ

Ми дослідили динаміку циркуляторного резерву (ЦР) на всіх етапах дослідження. На рис. 3.13 подано зміни ЦР. Вихідний рівень дорівнював $468,0 \pm 33,3$ мВт/м² та знаходився в межах референтних значень. На етапі пробудження пацієнтів він достовірно знизився від ВР і склав $381,0 \pm 25,8$ мВт/м² ($p < 0,05$). На 1-у добу після операції ЦР майже не змінився від попереднього етапу ($389,6 \pm 18,8$ мВт/м², $p > 0,6$), але показник був нижчим за ВР ($p < 0,05$). На 5-у добу раннього післяопераційного періоду ЦР знову достовірно підвищився до $448,0 \pm 15,3$ мВт/м² ($p < 0,05$), практично досягнувши вихідного рівня ($p > 0,3$).

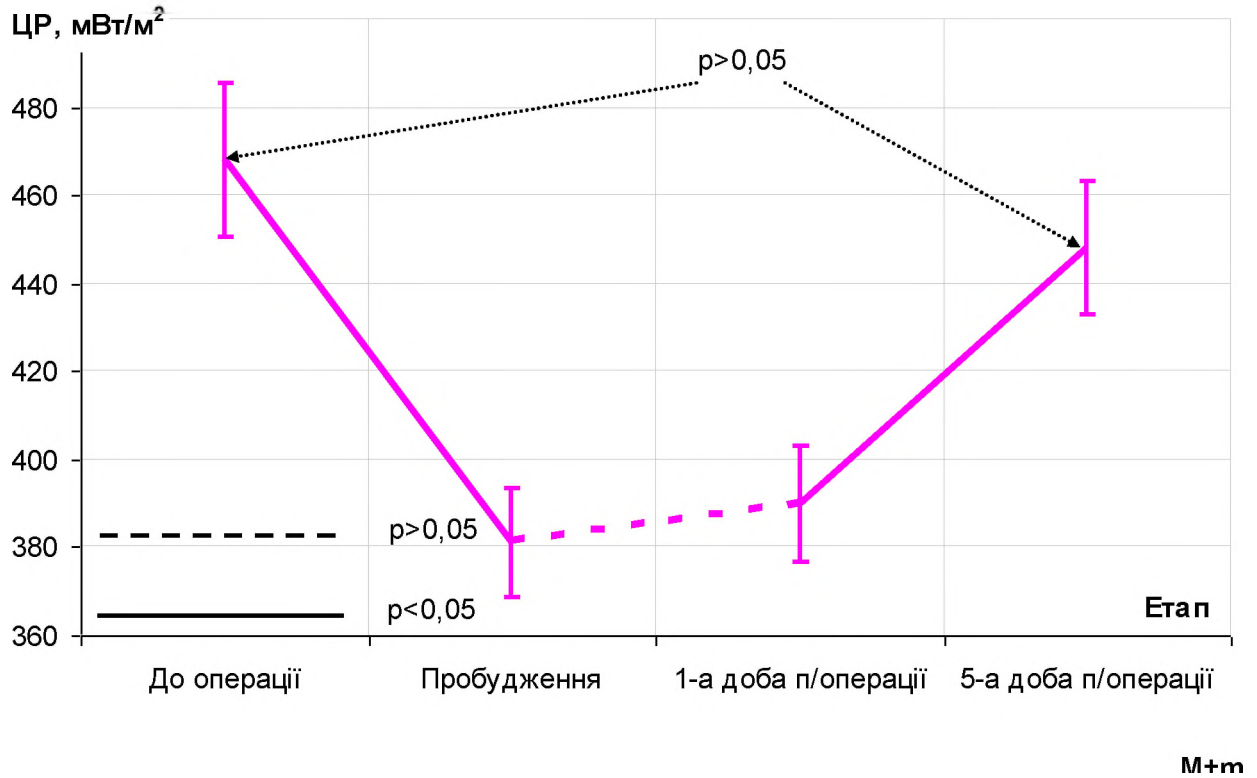


Рис. 3.13 ЦР на етапах дослідження у групі СФ

3.2.2. Аналіз енергетичних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії з СФ +ПВБ. Визначено різницю енергетичних параметрів системи кровообігу на основних етапах дослідження та їхнє коливання між етапами (табл. 3.5).

**Артеріовенозна різниця у вмісті кисню в крові та рівень лактату
в крові на етапах дослідження, (M ± m)**

Етап дослідження	Показники, які досліджували		
	$C_{(a-v)O_2}$	лактат	ПКТ
1	$2,75 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,03$	$572,4 \pm 19,0$
2	$2,70 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,04$	$504,1 \pm 25,7^*$
3	$2,59 \pm 0,02^*$	$1,03 \pm 0,04$	$543,3 \pm 42,4$
4	$2,55 \pm 0,03^*$	$1,1 \pm 0,05$	$587,6 \pm 38,8^\circ$

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

На початку дослідження ПКТ становила $572,4 \pm 19,0$ мВт/м² та була в межах референтних значень. Після пробудження пацієнтів зафіксовано статистично достовірне зменшення цього показника від ВР — $504,1 \pm 25,7$ мВт/м² ($p < 0,05$), на першу добу раннього післяопераційного періоду ПКТ знову достовірно підвищилася до $543,3 \pm 42,4$ мВт/м² ($p < 0,05$), а на 5-у добу після операції повернулася до ВР (587 ± 60 мВт/м², $p > 0,2$ у порівнянні з ВР)

Ми проаналізували також такі показники, як артеріовенозна різниця у вмісті кисню та лактат. Зміни $C_{(a-v)O_2}$ подано на рис. 3.14.

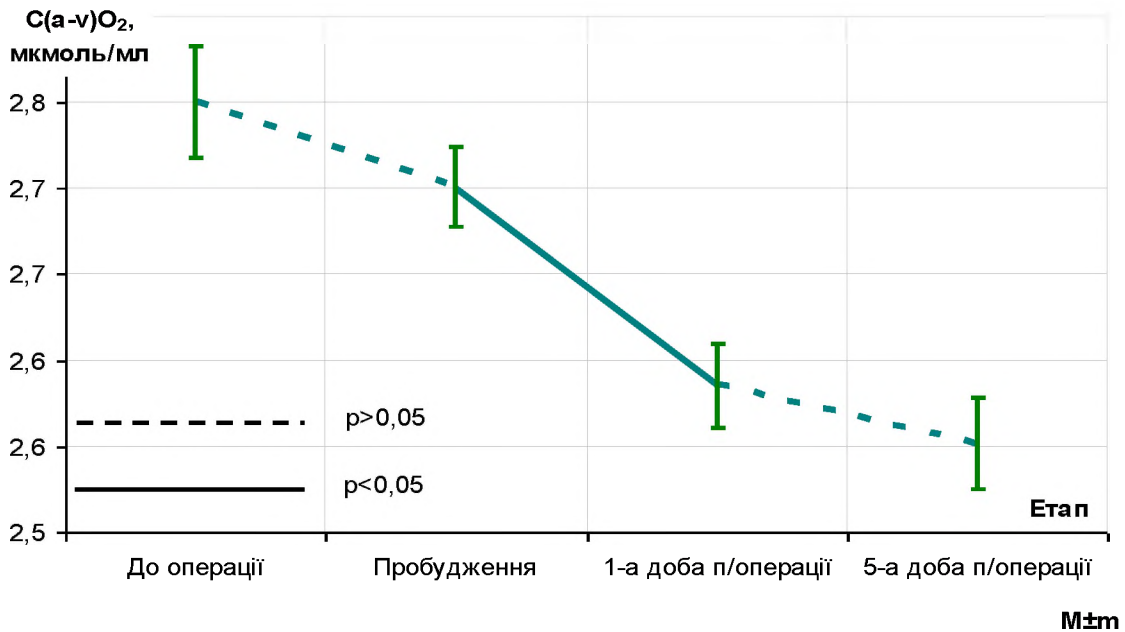


Рис. 3.14 Артеріовенозна різниця у вмісті кисню на етапах дослідження у групі СФ+ПВБ

Перед операцією цей показник був на рівні $2,75 \pm 0,18$ мкмоль/л та знаходився в межах референтних значень. Після пробудження статистично незначно зменшився до $2,70 \pm 0,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$). На 1-у добу після операції ми зафіксували достовірне зменшення $C_{(a-v)O_2}$ до $2,59 \pm 0,13$ мкмоль/л від ВР та попереднього етапу ($p < 0,05$), на 5-у добу раннього післяопераційного періоду він значно не змінився від попереднього етапу ($2,55 \pm 0,15$ мкмоль/л, $p > 0,3$), але став достовірно нижче за вихідний рівень ($p < 0,05$).

Початковий рівень лактату становив $1,18 \pm 0,19$ ммоль/л та був в межах референтних значень. Надалі він достовірно не змінювався (рис. 4.6), склавши при пробудженні $1,09 \pm 0,25$ ммоль/л ($p > 0,05$), на 1-у добу — $1,03 \pm 0,23$ ммоль/л ($p > 0,05$), на 5-у добу — $1,10 \pm 0,27$ ммоль/л ($p > 0,05$). Не встановлено достовірної різниці рівня лактату в групі СФ +ПВБ між ВР та між попередніми етапами ($p > 0,05$) (рис. 3.11).

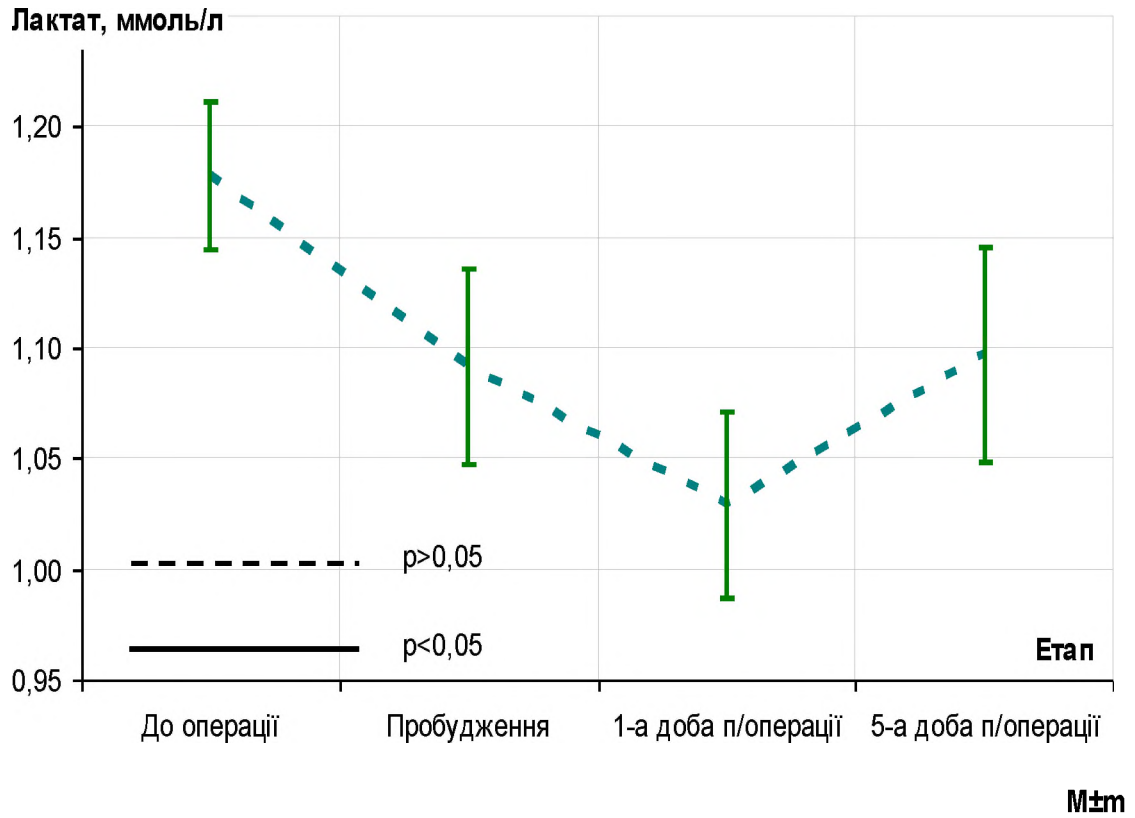


Рис. 3.14 Динаміка рівня лактату на етапах дослідження у групі СФ+ПВБ

Визначено різницю енергетичних параметрів системи кровообігу на основних етапах дослідження та їхнє коливання між етапами (табл. 3.6).

**Показники КР та ЦР на етапах дослідження
в умовах загальної анестезії СФ, (М ± m)**

Етап дослідження	Показники, які досліджували	
	КР	ЦР
1	0,79 ± 0,01	451,0 ± 10,3
2	0,87 ± 0,04	440,1 ± 22,0
3	0,88 ± 0,03	477,1 ± 21,9
4	0,83 ± 0,04	484,0 ± 24,8

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

° — достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

Перед операцією КР був на рівні $0,79 \pm 0,08$ та знаходився в межах референтних значень. Під час пробудження пацієнтів він підвищився до $0,87 \pm 0,24$ ($p > 0,05$), далі суттєво не змінювався: $0,88 \pm 0,19$ на 1-у добу ($p > 0,05$) та $0,83 \pm 0,23$ ($p > 0,05$) на 5-ту добу раннього післяопераційного періоду. Не встановлено достовірної різниці рівня КР в групі СФ +ПВБ між ВР та між попередніми етапами ($p > 0,05$) (рис. 3.15).

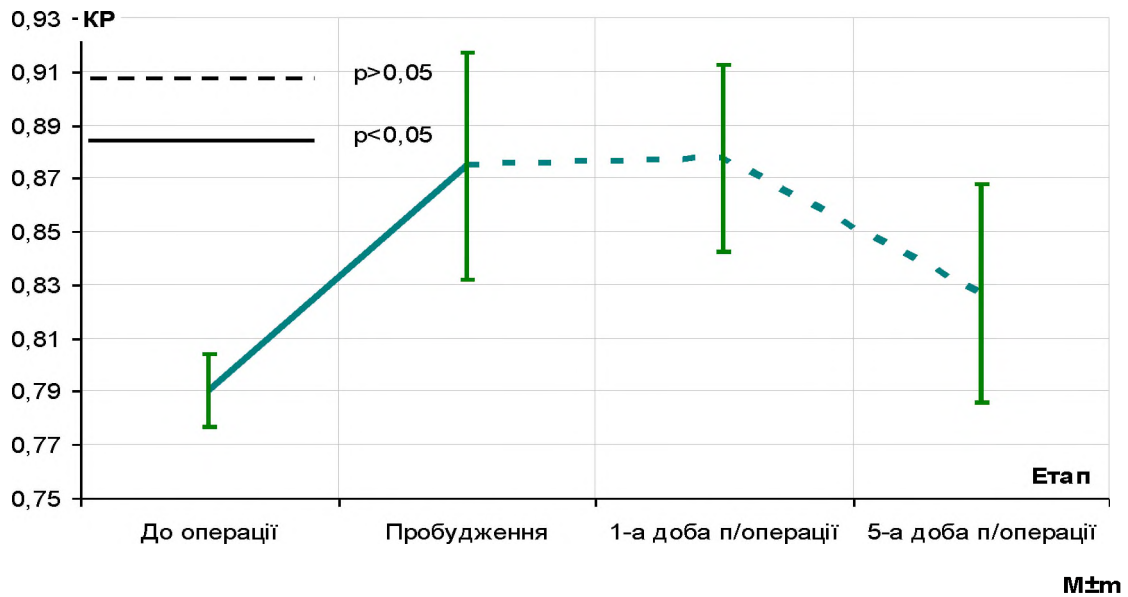


Рис. 3.15 КР на етапах дослідження в групі СФ+ПВБ

ЦР на етапах дослідження змінювався статистично незначуще (рис. 3.16). На початку дослідження він становив $451,0 \pm 10,3$ мВт/м² та знаходився в межах референтних значень. На другому етапі — $440,1 \pm 22,0$ мВт/м², ($p > 0,05$), на третьому — $477,1 \pm 21,9$ мВт/м², ($p > 0,05$), наприкінці дослідження — $484,0 \pm 24,8$ мВт/м², ($p > 0,05$). Не встановлено достовірної різниці рівня ЦР у групі СФ +ПВБ між ВР та між попередніми етапами ($p > 0,05$).

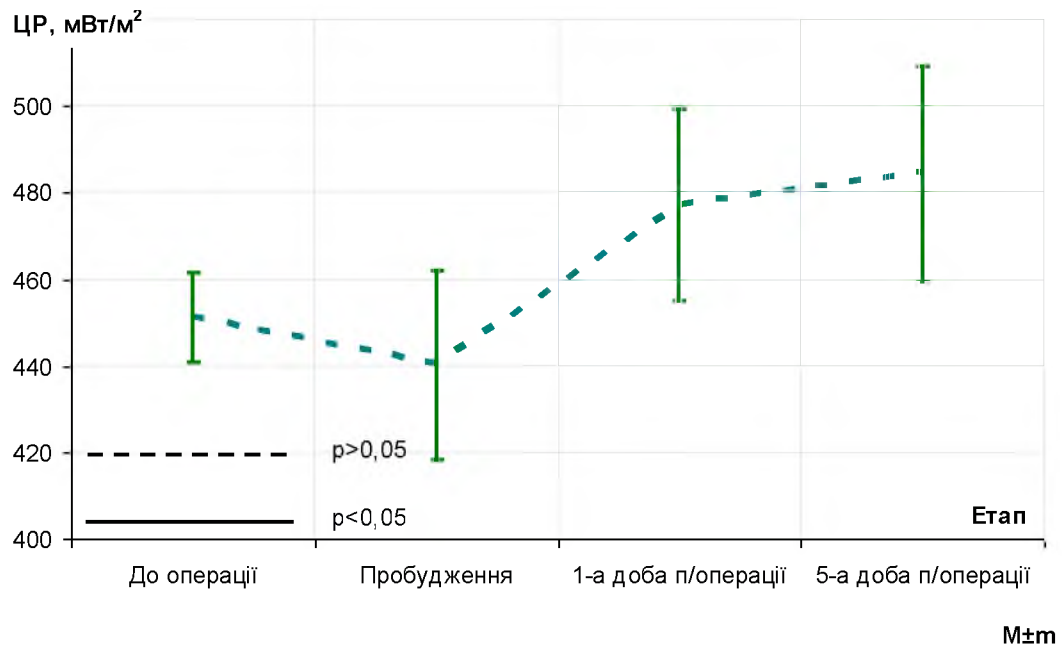


Рис. 3.16 ЦР на етапах дослідження в групі СФ+ПВБ

3.2.3. Порівняльний аналіз енергетичних показників системи кровообігу на основних етапах дослідження в умовах загальної анестезії зі СФ та СФ + ПВБ. Під час проведення порівняльного аналізу енергетичних показників системи кровообігу між основними групами дослідження в умовах СФ та СФ + ПВБ встановлено, що зміни основних параметрів зареєстровані в групі 1.

Пацієнти груп СФ та СФ + ПВБ не мали достовірної різниці у вихідних значеннях усіх показників.

ПКТ, на відміну від СІ, у групах достовірно не розрізнялася на всіх етапах дослідження ($p > 0,05$) та знаходилася в межах референтних значень, зокрема, більший СІ в групі СФ+ПВБ із тією ж ПКТ, що і в групі СФ, хоча СІ був меншим (рис. 3.17).

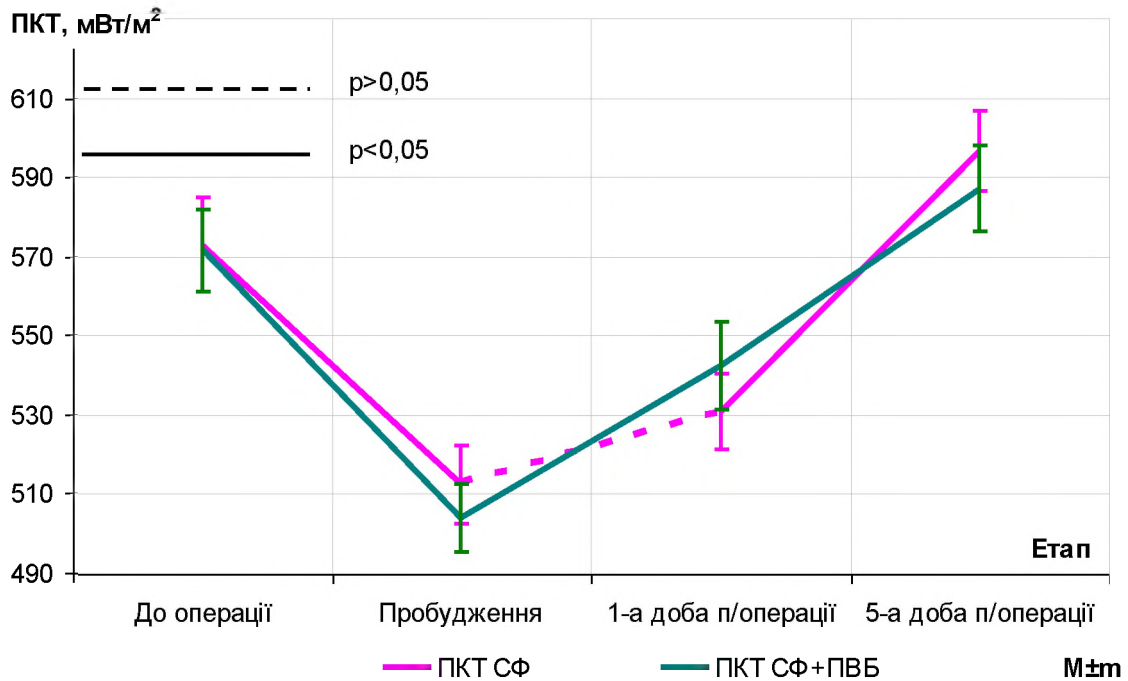


Рис. 3.17 Порівняльний аналіз ПКТ між групами дослідження

Артеріовенозна різниця у вмісті кисню в крові ($C_{(a-v)O_2}$) у групах дослідження (рис. 3.18) не розрізнялася тільки перед операцією ($2,74 \pm 0,17$ мкмоль/л у групі СФ і $2,75 \pm 0,18$ мкмоль/л у групі СФ+ПВБ, $p > 0,05$). На етапі пробудження в групі СФ відбулося недостовірне підвищення $C_{(a-v)O_2}$ до $2,77 \pm 0,11$ мкмоль/л від ВР ($p > 0,05$), а в групі СФ+ПВБ — недостовірне зниження до $2,70 \pm 0,13$ мкмоль/л від ВР ($p > 0,05$), але на цьому етапі різниця між групами стала достовірною ($p < 0,03$). На 1-у добу в обох групах відбулося достовірне зниження $C_{(a-v)O_2}$: до $2,68 \pm 0,12$ мкмоль/л у групі СФ і до $2,59 \pm 0,13$ мкмоль/л в групі СФ+ПВБ, водночас достовірна різниця між групами зберіглася ($p < 0,05$). До 5-ї доби відбулося подальше недостовірне зниження $C_{(a-v)O_2}$: до $2,66 \pm 0,14$ мкмоль/л від ВР у групі СФ ($p > 0,05$) і до $2,55 \pm 0,15$ мкмоль/л від ВР у групі СФ+ПВБ ($p > 0,05$), достовірні різниці між групами зберіглася ($p < 0,05$).

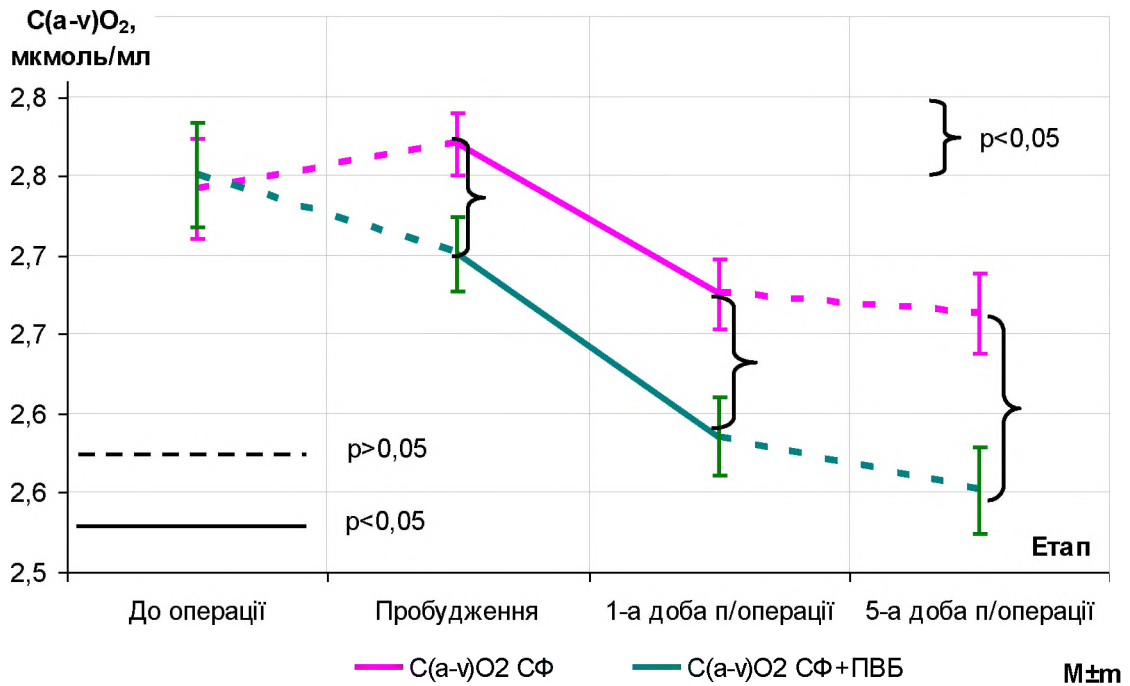


Рис. 3.18 Порівняльний аналіз показників артеріовенозної різниці у вмісті кисню на етапах дослідження між групами дослідження

Лактат. Рівень лактату в обох групах упродовж дослідження змінювався недостовірно, але між групами достовірної різниці не було тільки перед операцією (рис. 3.19): $1,16 \pm 0,26$ ммоль/л у групі СФ і $1,18 \pm 0,19$ ммоль/л у групі СФ+ПВБ ($p > 0,05$). Далі, до 1-ї доби після операції, рівень лактату в групі СФ недостовірно підвищувався від ВР ($p > 0,05$), а в групі СФ+ПВБ недостовірно знижувався від ВР ($p > 0,05$), але між групами спостерігалася достовірна різниця ($p < 0,05$). На етапі пробудження пацієнтів концентрація лактату в групі СФ збільшилася від ВР і склала $1,27 \pm 0,18$ ммоль/л, а в групі СФ+ПВБ — зменшилася від ВР і склала $1,09 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$). На 1-у добу після операції рівень лактату становив $1,24 \pm 0,18$ ммоль/л і $1,03 \pm 0,23$ ммоль/л у групах СФ і СФ+ПВБ, відповідно ($p < 0,05$). На 5-у добу різниця між групами зменшилася: рівень лактату становив $1,21 \pm 0,18$ ммоль/л і $1,10 \pm 0,27$ ммоль/л, відповідно в групах СФ і СФ+ПВБ ($p > 0,05$).

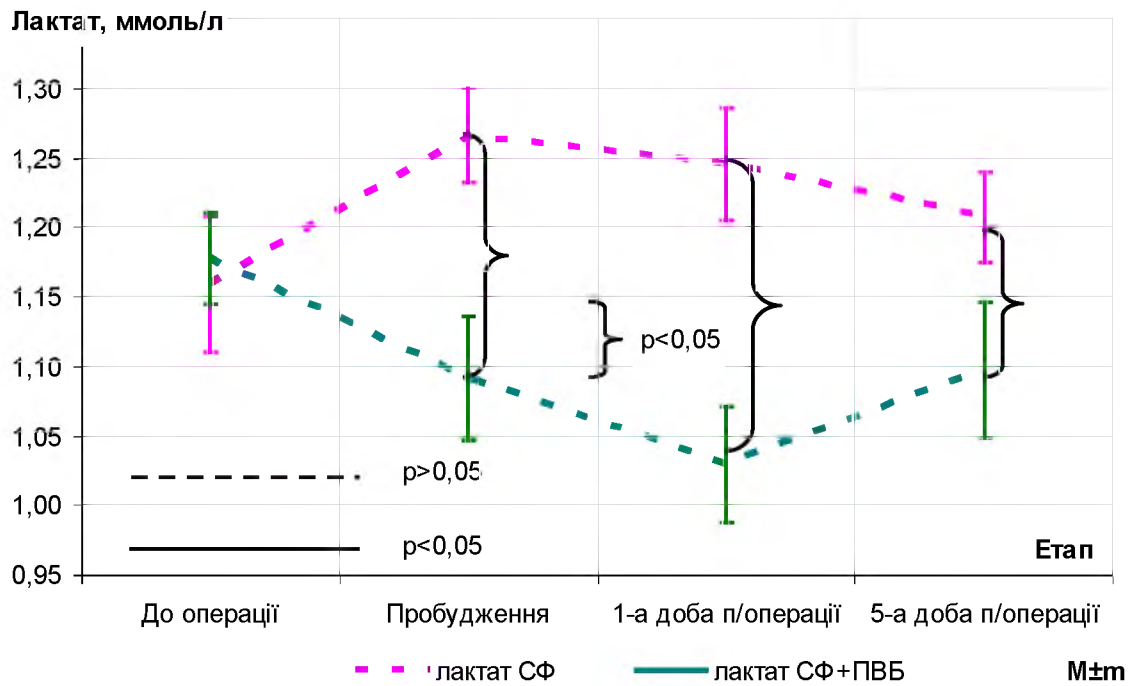


Рис. 3.19 Порівняльний аналіз рівня лактату на етапах дослідження між групами дослідження

Ми провели порівняльний аналіз КР і ЦР між групами дослідження. Динаміка КР у групах обстежених пацієнтів була радикально різною (рис. 3.20). На початку дослідження рівень КР між групами не розрізнявся та був у межах референтних значень. У групі СФ він склав $0,82 \pm 0,13$, а в групі СФ+ПВБ — $0,79 \pm 0,08$, $p > 0,05$. Під час пробудження КР у групі СФ достовірно знизився до $0,74 \pm 0,10$, у групі СФ+ПВБ, навпаки, достовірно підвищився до $0,87 \pm 0,24$, $p < 0,05$. На подальших етапах достовірні зміни в обох групах не відбулися. На 1-у добу після операції в групі СФ КР становив $0,73 \pm 0,11$, у групі СФ+ПВБ — $0,88 \pm 0,19$, різниця між групами — $p < 0,005$. На 5-у добі теж достовірних змін не спостерігали: у групах СФ і СФ+ПВБ КР дорівнював $0,75 \pm 0,10$ і $0,83 \pm 0,23$, відповідно, але на цьому етапі дослідження достовірних відмінностей між групами вже не спостерігали ($p > 0,05$).

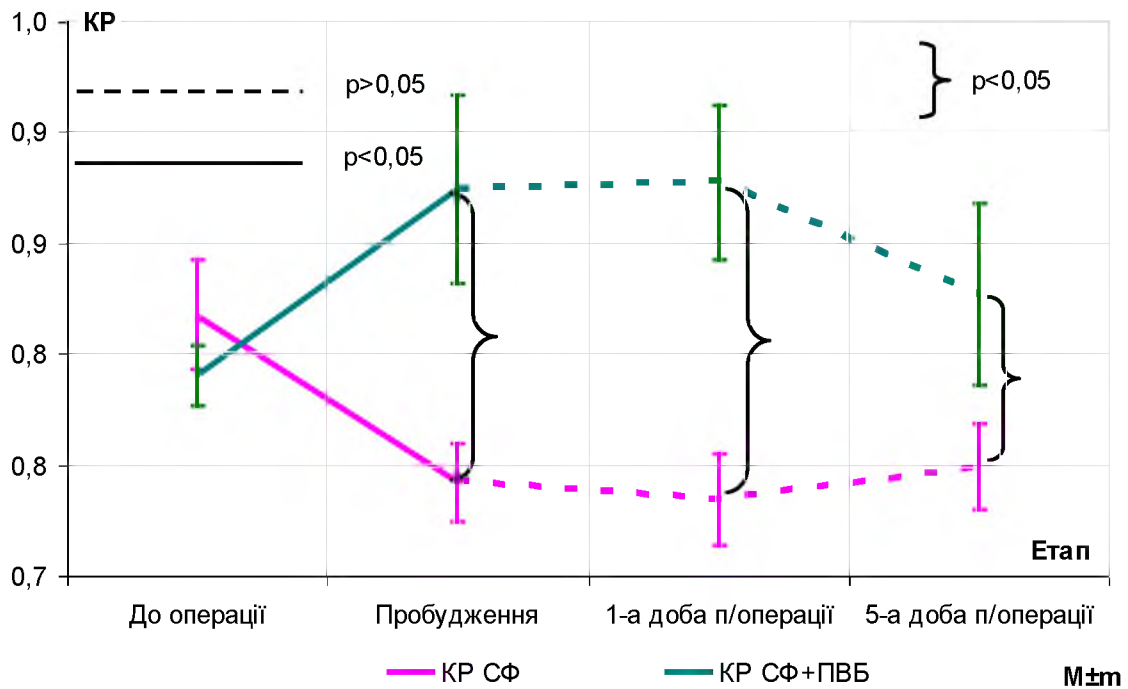


Рис. 3.20 Порівняльний аналіз показників КР на етапах дослідження між групами дослідження

ЦР, інтегральний показник енергетичної ефективності кровообігу, на першому етапі дослідження в обох групах не розрізнявся та був у межах референтних значень (рис. 3.21). У групі СФ він становив $468,0 \pm 93,3$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ — $451,0 \pm 10,3$ мВт/м², $p > 0,3$. На етапі пробудження ЦР у групі СФ достовірно знизився до $381,0 \pm 65,8$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ майже не змінився — $440,1 \pm 22,0$ мВт/м², між групами $p < 0,03$. На 1-у добу після операції ЦР у групі СФ підвищився недостовірно, до $389,6 \pm 70,8$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ підвищення теж було недостовірним (до $477,1 \pm 21,9$ мВт/м², достовірна різниця між групами зберігалася ($p < 0,05$)). На 5-у добу в групі СФ ЦР достовірно підвищився до $448,0 \pm 82,4$ мВт/м², у групі СФ+ПВБ недостовірно підвищився до $484,0 \pm 24,8$ мВт/м², різниця між групами стала недостовірною ($p > 0,2$).

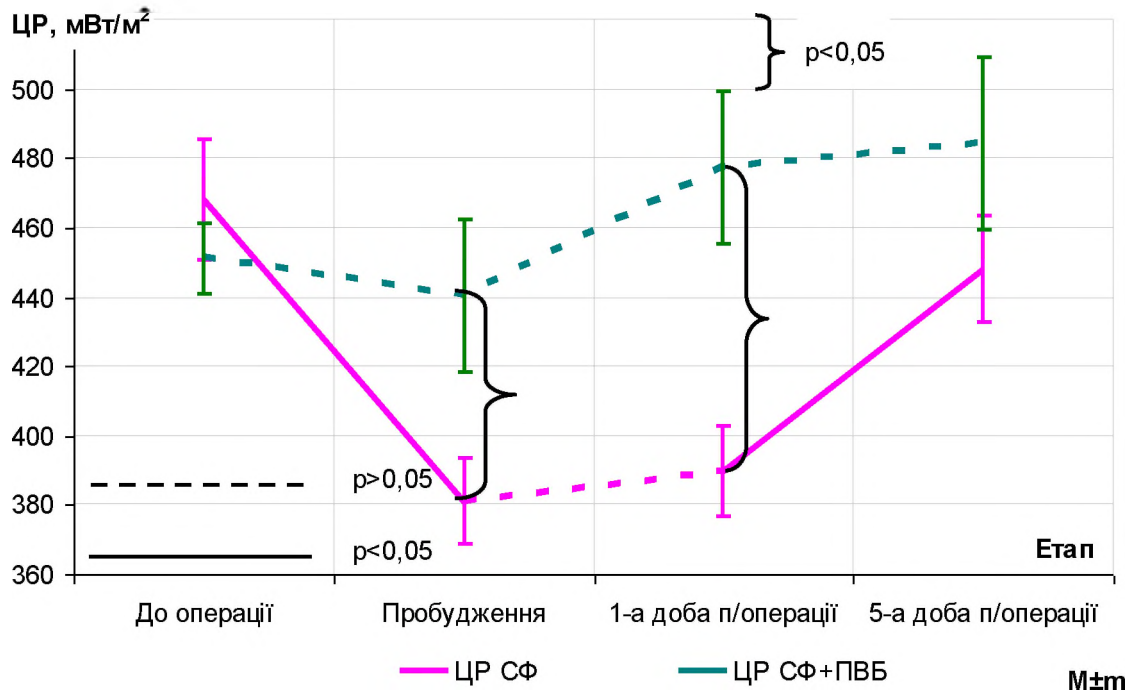


Рис. 3.21 Порівняльний аналіз показників ЦР на етапах дослідження між групами дослідження

Результати порівняльного аналізу кінетичних, динамічних та енергетичних показників системи кровообігу демонструють, що саме на етапах пробудження та на 1-у добу раннього післяопераційного періоду відбуваються їхні найбільші зміни, які залежать від методу анестезіологічного забезпечення, а саме від застосування ПВБ.

3.3. Вивчення зв'язку кінетичних, динамічних та енергетичних показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому

3.3.1. *Вивчення зв'язку кінетичних, динамічних та енергетичних показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому в умовах загальної анестезії з використанням СФ.* Для вивчення такого виду зв'язку ми застосували кореляційний аналіз (табл. 3.7).

**Зв'язок показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому (ВАШ)
в умовах загальної анестезії з використанням СФ, $r \pm m$**

Показник	Коефіцієнт кореляції		
	Пробудження	1-а доба	5-доба
ПСТ	-0,37*	-0,33*	0
СІ	-0,26*	-0,24**	-0,30*
ПКТ	-0,42*	-0,34**	-0,37*
$C_{(a-v)O_2}$	0,30**	-0,38**	-0,32*
Лактат	0,75**	0,78**	0,76*
КР	-0,77**	-0,79**	-0,71*
ЦР	-0,82**	-0,85*	-0,73*

Примітка: * — кореляція достовірна на рівні 0,001;

** — кореляція достовірна на рівні 0,05.

У процесі аналізу отриманих результатів ми виявили, що в групі 1 встановлено кореляційний зв'язок рівня больового синдрому (БС) за ВАШ та основних кінетичних, динамічних та енергетичних показників системи кровообігу. Різні показники кровообігу по-різному були пов'язані з інтенсивністю больового синдрому. Встановлено кореляційний зв'язок рівня БС за ВАШ і ПСТ на етапі пробудження пацієнта та в 1-у добу раннього післяопераційного періоду. Цей зв'язок можна розцінити як помірний негативний — $r = -0,37$; $p < 0,05$; $r = -0,33$; $p < 0,05$.

Також виявлено кореляційний зв'язок рівня БС та СІ. Цей зв'язок на етапах пробудження пацієнта та в 1-у добу раннього післяопераційного періоду можна розцінити як слабкий негативний ($r = -0,26$; $p < 0,05$; $r = -0,24$; $p < 0,001$, відповідно), а на 5 -у добу раннього післяопераційного періоду, як помітний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Виявлено кореляційний зв'язок рівня БС та ПКТ. Цей зв'язок на всіх етапах нашого дослідження можна розцінити як помітний негативний ($r = -0,42$; $p < 0,05$; $r = -0,34$; $p < 0,001$; $r = -0,37$; $p < 0,05$, відповідно). Зв'язок рівня БС за

шкалою ВАШ та $C_{(a-v)O_2}$ на етапах пробудження пацієнта можна розцінити як помітний позитивний ($r = 0,30$; $p < 0,001$), а на 1-у та 5-у добу раннього післяопераційного періоду, як помітний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,38$; $p < 0,001$; $r = -0,32$; $p < 0,05$). Зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та рівнем лактату на всіх етапах нашого дослідження можна розцінити як сильний позитивний ($r = 0,75$; $p < 0,001$; $r = 0,78$; $p < 0,001$; $r = 0,76$; $p < 0,05$, відповідно).

Також виявлено кореляційний зв'язок рівня БС, КР і ЦР. Зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та КР на всіх етапах нашого дослідження можна розцінити як сильний негативний ($r = -0,77$; $p < 0,001$; $r = -0,79$; $p < 0,001$; $r = -0,71$; $p < 0,05$, відповідно). Зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та ЦР на всіх етапах нашого дослідження також розцінюється як сильний негативний ($r = -0,82$; $p < 0,001$; $r = -0,85$; $p < 0,05$; $r = -0,73$; $p < 0,05$, відповідно).

Зважаючи на отримані результати можна дійти висновку, що деякі показники кровообігу не мають сильної залежності від рівня болю, який визначали за ВАШ, але показники, що пов'язані з енергетичною складовою, мають тісний зв'язок з вираженістю болю. Так, рівень лактату, що відбиває рівень гіпоксії, мав сильний позитивний зв'язок з рівнем болю за шкалою ВАШ, КР — навпаки, мав сильний негативний зв'язок з ВАШ, як і ЦР.

3.3.2. Вивчення зв'язку кінетичних, динамічних та енергетичних показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому в умовах загальної анестезії з використанням СФ. Для вивчення такого виду зв'язку ми застосували кореляційний аналіз (табл. 3.8).

Під час аналізу отриманих результатів в групі 2 виявили кореляційний зв'язок рівня БС за ВАШ та основних енергетичних і кисневих показників системи кровообігу. На відміну від групи СФ, показники кровообігу хворих, які були прооперовані умовах СФ+ПВБ не так залежали від інтенсивності болю.

Встановлено кореляційний зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та рівнем лактату. Цей зв'язок на етапі пробудження пацієнта та в 1-у добу раннього післяопераційного періоду можна розцінити як помітний позитивний ($r = 0,41$;

$p < 0,001$; $r = 0,31$; $p < 0,05$, відповідно), а на 5-у добу раннього післяопераційного періоду як слабкий позитивний ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Також виявлено кореляційний зв'язок рівня БС, КР та ЦР. Зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та КР на етапі пробудження пацієнта та в 1-у добу раннього післяопераційного періоду можна розцінити як помітний негативний ($r = -0,42$; $p < 0,001$; $r = -0,39$; $p < 0,001$, відповідно), а на 5-у добу раннього післяопераційного періоду як слабкий негативний ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Зв'язок рівня БС за шкалою ВАШ та ЦР на всіх етапах нашого дослідження розцінюється як помітний негативний ($r = -0,41$; $p < 0,001$; $r = -0,40$; $p < 0,05$; $r = -0,36$; $p < 0,05$, відповідно).

Таблиця 3.8

Зв'язок показників кровообігу з інтенсивністю больового синдрому (ВАШ) в умовах загальної анестезії з використанням СФ + ПВБ, $r \pm m$

Показник	Коефіцієнт кореляції		
	Пробудження	1-а доба	5-доба
ПСТ	0	0	-0,34±0,16
СІ	0	0	0
ПКТ	0	0	0
$S_{(a-v)O_2}$	0	0	0
Лактат	0,41*	0,31*	0,26**
КР	-0,42*	-0,39*	-0,29**
ЦР	-0,41*	-0,40**	-0,36**

Примітка: * — кореляція достовірна на рівні 0,001;

** — кореляція достовірна на рівні 0,05.

Отже, ми довели, що інтенсивність болю в групі, що розглядається, практично не впливала на рутинні показники кровообігу, а на його енергетичні показники — у невеликому ступені.

Так, на SI , ПКТ та $C_{(a-v)O_2}$ рівень болю не впливав зовсім ($r \approx 0$). Щодо кисневого та енергетичного бюджету, то вплив був мінімальним і коливався від 0,26 до 0,42 упродовж усього дослідження.

Резюме до розділу 3

Аналіз результатів дослідження кінетичних, динамічних та енергетичних параметрів системи кровообігу в пацієнтів зі злякисними новоутвореннями легень, які зазнали хірургічно втручання, довів, що в кожній групі дослідження відбувалися різні зміни основних показників. Спираючись на отримані дані, можна стверджувати, що найбільші коливання рівня цих показників відбувалися на 2-му та 3-му етапах у групі СФ.

Порівняння перебігу періопераційного періоду у хворих зі злякисними утвореннями легень, які перенесли операцію під анестезією на основі севофлурану (група СФ) або комбіновану анестезію на основі севофлурану з паравертебральною блокадою (група СФ+ПВБ), дало змогу дійти такого висновку: комбінація інгаляційної анестезії у хворих зі злякисними утвореннями легень із ПВБ створює можливість для системи кровообігу працювати в більш економному (з погляду енергетики) режимі.

Матеріали розділу оприлюднені в наукових працях:

1. Супрун, А. С. (2023). Перебіг інгаляційної анестезії севофлураном за хірургічного лікування хворих зі злякисними утвореннями легень. *Харківська хірургічна школа*, 4-5, 9–14.
2. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада як метод знеболення при хірургічних втручаннях з приводу раку легень. *The 9th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”*.

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АНАЛІЗ АНАЛГЕТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ

4.1. Аналіз результатів суб'єктивного оцінювання болю в післяопераційному періоді в разі застосування різних методів анестезіологічного забезпечення за візуально-аналоговою шкалою та використання опіоїдів у ранньому післяопераційному періоді

Біль розглядають як одну з найбільш значущих проблем, яка має не тільки медичне значення, а й негативні соціально-економічні наслідки. Для комплексного вивчення впливу хірургічної травми на організм пацієнтів в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення під час оперативного лікування пацієнтів зі злоякісними утвореннями легень, ми провели оцінювання рівня БС за ВАШ, проаналізували часові інтервали першої потреби в опіоїдах і частоту споживання опіоїдів упродовж 24 год.

4.1.1. Аналіз результатів суб'єктивного оцінювання болю під час застосування різних методів анестезіологічного забезпечення в разі оперативного лікування пацієнтів зі злоякісними утвореннями легень за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Проведено порівняльний аналіз рівня БС за шкалою ВАШ у групах 1 та 2 та визначено зміни на різних етапах анестезіологічного забезпечення (табл. 4.1). Пацієнти груп 1 та 2 не мали достовірної різниці у вихідних значеннях рівня БС ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз рівня больового синдрому в стані спокою та під час кашлю в періопераційному періоді при застосуванні СФ та СФ + ПVB

(бали, $M \pm m$)

Етапи	Група 1 (n = 62)	Група 2 (n = 65)	p
1-й етап	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	>0,05
2-й етап стан спокою, кашель	2,1 ± 0,2**	1,4 ± 0,2**	<0,05
	2,8 ± 0,5**	1,6 ± 0,3**	<0,05
3-й етап стан спокою, кашель	4,8 ± 0,8^^	3,5 ± 0,9^^	<0,05
	6,3 ± 0,2^	4,2 ± 0,7^	<0,001
4-й етап стан спокою, кашель	1,9 ± 0,4^^	1,4 ± 0,4^^	>0,05
	2,1 ± 0,5^	1,6 ± 0,5^	>0,05

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,001$) з ВР;

** — достовірна різниця ($p < 0,05$) з ВР;

^— достовірна різниця ($p < 0,001$) з попереднім етапом;

^^— достовірна різниця ($p < 0,05$) з попереднім етапом.

У пацієнтів групи СФ на стадії пробудження, коли рівень свідомості відповідав 15 балам шкали ком Глазго (ШКГ), рівень БС у стані спокою за ВАШ дорівнював $2,1 \pm 0,2$ балів (тут і надалі дані подано у вигляді $M \pm \sigma$, на графіках — у вигляді $M \pm m$), під час кашлю рівень БС збільшився на 32,4% ($2,8 \pm 0,5$) від ВР і розцінювався як слабкий. У групі СФ + ПVB інтенсивність БС відповідала $1,4 \pm 0,2$ балам за ВАШ у стані спокою і $1,6 \pm 0,3$ при кашлі, за таких умов БС розцінювався як слабкий.

Посилення БС у першу добу після операції зазначали пацієнти обох груп. У пацієнтів групи СФ рівень БС значно підвищився від попереднього етапу в

стані спокою і склав $4,8 \pm 0,8$ балів ($p < 0,001$). Під час кашлю рівень БС у цій групі посилювався від попереднього етапу (з $2,8 \pm 0,9$ до $6,3 \pm 0,2$) та розцінювався як помірний. Пацієнти цієї групи потребували додаткового введення опіоїдів. Ми пояснюємо це тим фактом, що відбулося припинення дії внутрішньовенно інтраопераційно введених опіоїдів.

У групі СФ + ПVB рівень БС у стані спокою підвищився від ВР і склав $3,5 \pm 0,6$ балів ($p < 0,05$). Під час кашлю рівень БС також посилювався (з $1,6 \pm 0,7$ до $4,2 \pm 0,7$) і розцінювався як слабкий. Ми пояснюємо це аналгетичною дією місцевих анестетиків, використаних під час виконання ПVB.

На 5-у добу раннього післяопераційного періоду рівень БС зменшився на 39,5% ($1,9 \pm 0,4$) від попереднього етапу в стані спокою та на 33,3% ($2,1 \pm 0,5$) під час кашлю ($p < 0,001$; $p < 0,001$). У групі СФ + ПVB рівень БС зменшився на 39,3% від попереднього етапу ($1,4 \pm 0,4$) та на 36,2% ($1,6 \pm 0,5$) при кашлі, відповідно ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Достовірно нижчим рівень БС реєстрували в групі СФ + ПVB на етапі пробудження пацієнта та на 1-у добу раннього післяопераційного періоду в стані спокою та при кашлі ($p < 0,05$).

Інтенсивність БС вивчали, починаючи з етапу пробудження (рис. 4.1). На цьому етапі вже спостерігали достовірну різницю між групами. Якщо в групі СФ сила болю за ВАШ склала $2,1 \pm 0,2$ балів, то в групі СФ+ПVB — $1,4 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

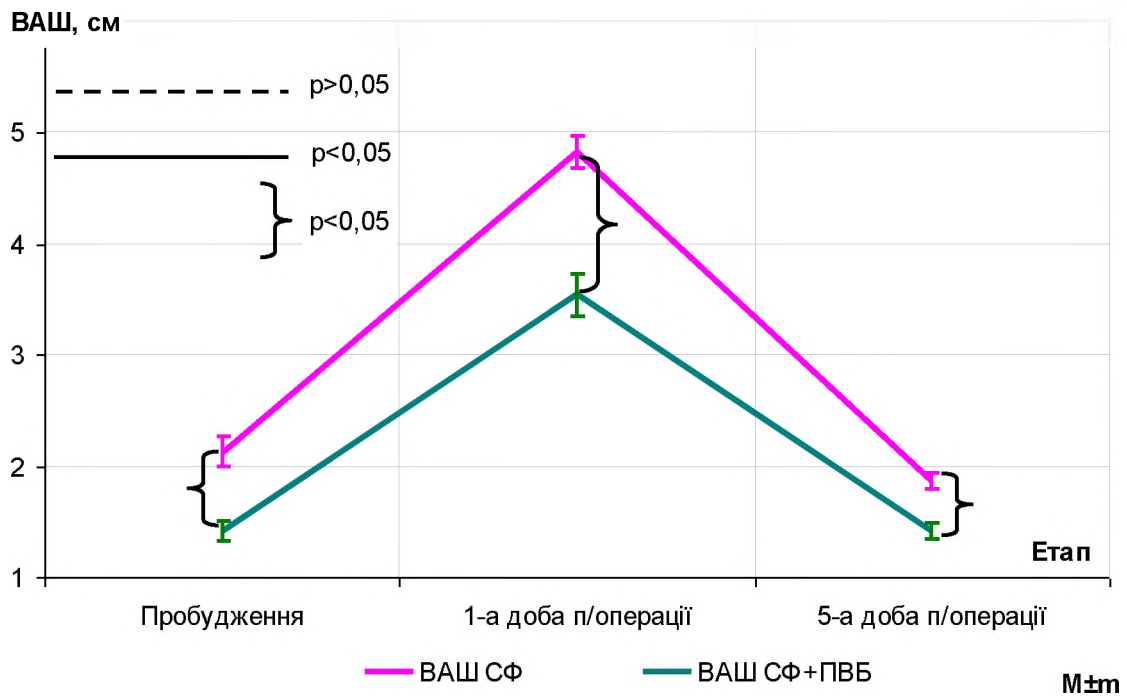


Рис. 4.1 Динаміка вираженості больового синдрому на тлі ПВБ у комбінації з інгаляційною анестезією СФ

На 1-у добу після операції сила болю в обох групах зросла достовірно, але в групі СФ вона була достовірно більшою: $4,8 \pm 0,8$ проти $3,5 \pm 0,9$ балів у групі СФ+ПВБ ($p < 0,05$). На 5-у добу інтенсивність болю знизилася в обох групах достовірно, але в групі СФ вона залишалася достовірно меншою: $1,9 \pm 0,4$ проти $1,4 \pm 0,4$ балів у групі СФ+ПВБ ($p < 0,05$) у порівнянні з групою СФ.

Отже, з огляду на отримані результати, комбінація СФ із ПВБ забезпечує більш адекватний антиноцицептивний захист пацієнтів від операційної травми.

4.1.2. Аналіз результатів застосування опіоїдів у ранньому післяопераційному періоді. У ранньому післяопераційному періоді для проведення адекватного знеболення ми використовували принцип мультимодальної аналгезії. Парацетамол і кеторолак трометамін отримували пацієнти всіх груп. Опіоїди застосовували за потребою (рис. 4.2).

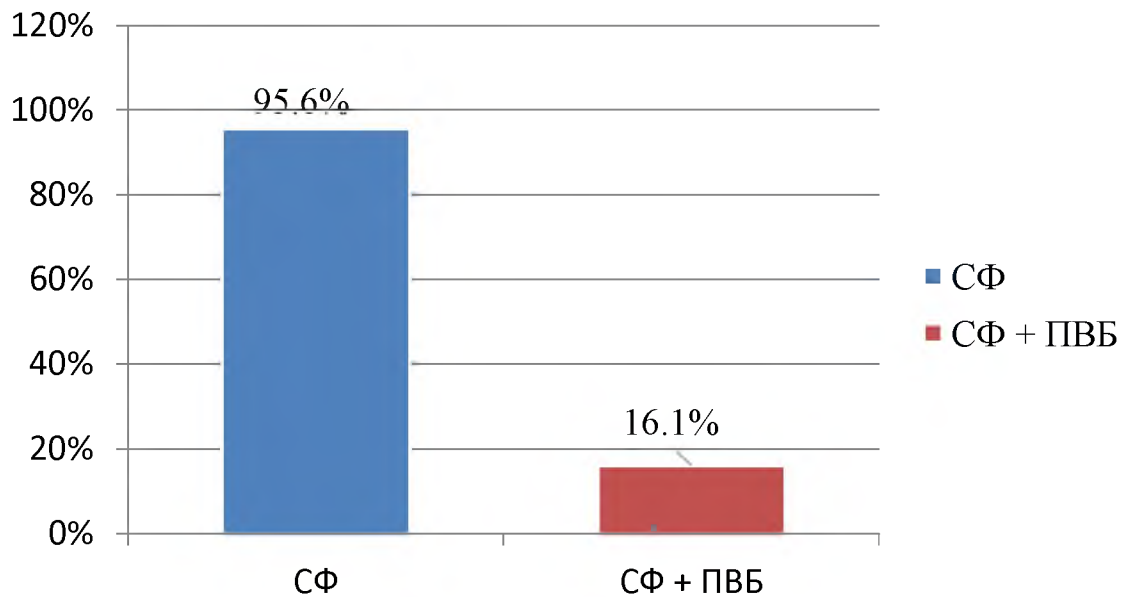


Рис. 4.2 Застосування опіоїдів у ранньому післяопераційному періоді в групах дослідження

Пацієнти групи 2 мали достовірно меншу потребу в опіоїдах, ніж пацієнти групи 1. Встановлено, що $96,5 \pm 3,4$ % пацієнтів групи СФ та $16,1 \pm 6,6$ % пацієнтів групи СФ + ПВБ потребували введення опіоїдів ($p < 0,001$). Отже, в 1-у добу після операції використання ПВБ зробило майже не потрібним застосування наркотичних анальгетиків, тоді як після загальної анестезії на основі СФ в 1-у добу доза морфіну склала $0,27 \pm 0,04$ мг/кг/доба.

Ми проаналізували час першої вимоги введення опіоїдів (табл. 4.2). Встановлено, що після застосування загальної анестезії на основі СФ час першої вимоги введення опіоїдів склав $65,5 \pm 10,3$ хв від закінчення оперативного втручання, тоді як у разі застосування ПВБ — $137,6 \pm 85,2$ ($p < 0,001$).

Час першої вимоги та частота застосування опіоїдів у ранньому післяопераційному періоді

Показник	Група СФ (n = 29)	Група СФ +ПВБ (n = 31)	p
Час першої вимоги опіоїдів, хв, M ± SD	65,5 ± 10,3	137,6 ± 85,2	<0,001
Кількість пацієнтів з використанням опіоїдів, P ± Sp,%	28 (96,5 ± 3,4)	5 (16,1 ± 6,6)	<0,001

Для прогнозування частоти використання опіоїдів у закладі, де проводився набір пацієнтів для дослідження, для вибору методу того чи іншого анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування хворих зі злоякісними захворюваннями легень, використано регресійний логіт-аналіз з обчисленням відносного ризику (RR) та його 95 % довірчим інтервалом (CI). Так, якщо хірургічне лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями легень виконується в умовах загальної анестезії з використанням СФ, то частота використання опіоїдів збільшується в 5,9 раза у порівнянні із комбінованою анестезією із застосуванням ПВБ (RR = 5,9; 95 % CI 2,7–13,4; p < 0,001).

4.2. Порівняльний аналіз динаміки маркерів стресу під час застосування різних методів анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування хворих зі злоякісними захворюваннями легень

Вибір методу анестезії під час хірургічного втручання спрямований на забезпечення адекватного антиноцицептивного захисту організму пацієнта від хірургічної травми. Динаміка рівня плазмової концентрації кортизолу, інсуліну є адекватним відбиттям реакції організму на стрес. Обрані для дослідження

біохімічні показники більш наочно демонструють наявність/відсутність стресу в пацієнтів груп дослідження.

4.2.1. Порівняльний аналіз концентрації кортизолу у пацієнтів в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення. Проаналізовано динаміку показників рівня кортизолу, як основного маркера стресу. Не визначено розходжень у вихідному рівні кортизолу в пацієнтів усіх підгруп ($p > 0,05$).

На початку дослідження рівень кортизолу в групі СФ коливався в широких межах (від 64,0 до 228,3 нг/мл), складаючи в середньому $143,9 \pm 44,3$ нг/мл (рис. 4.3). На етапі пробудження він достовірно підвищився до $175,6 \pm 47,1$ нг/мл від ВР ($p < 0,05$), на 1-у добу достовірно знизився від попереднього етапу до $146,7 \pm 43,0$ нг/мл ($p < 0,02$), на 5-у добу суттєво не змінився ($130,4 \pm 38,8$ нг/мл, $p > 0,1$) і повернувся до вихідних значень ($p > 0,2$). Рівень кортизолу на етапі пробудження перевищував референтне значення (230 нг/мл) у 3 хворих, на 1-у добу — в одного.

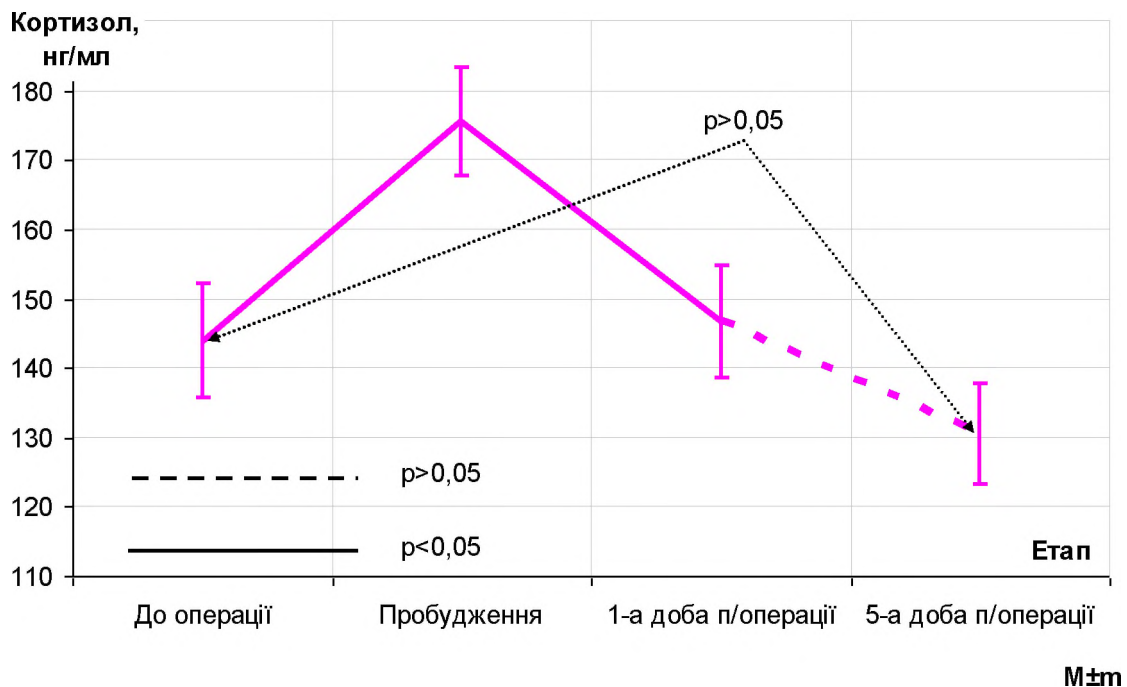


Рис. 4.3 Рівень кортизолу на етапах дослідження в групі СФ

Ми проаналізували динаміку рівня кортизолу в групі СФ + ПVB. На початку дослідження рівень кортизолу склав $137,6 \pm 45,1$ нг/мл, коливаючись від 60,4 до 225,6 нг/мл (рис. 4.4). На етапі пробудження рівень кортизолу недостовірно підвищився до $153,8 \pm 43,6$ ($p > 0,15$). На першу добу він достовірно знизився до $120,9 \pm 52,7$ нг/мл ($p < 0,01$), до 5-ї доби не змінився ($125,1 \pm 43,2$ нг/мл, $p > 0,05$).

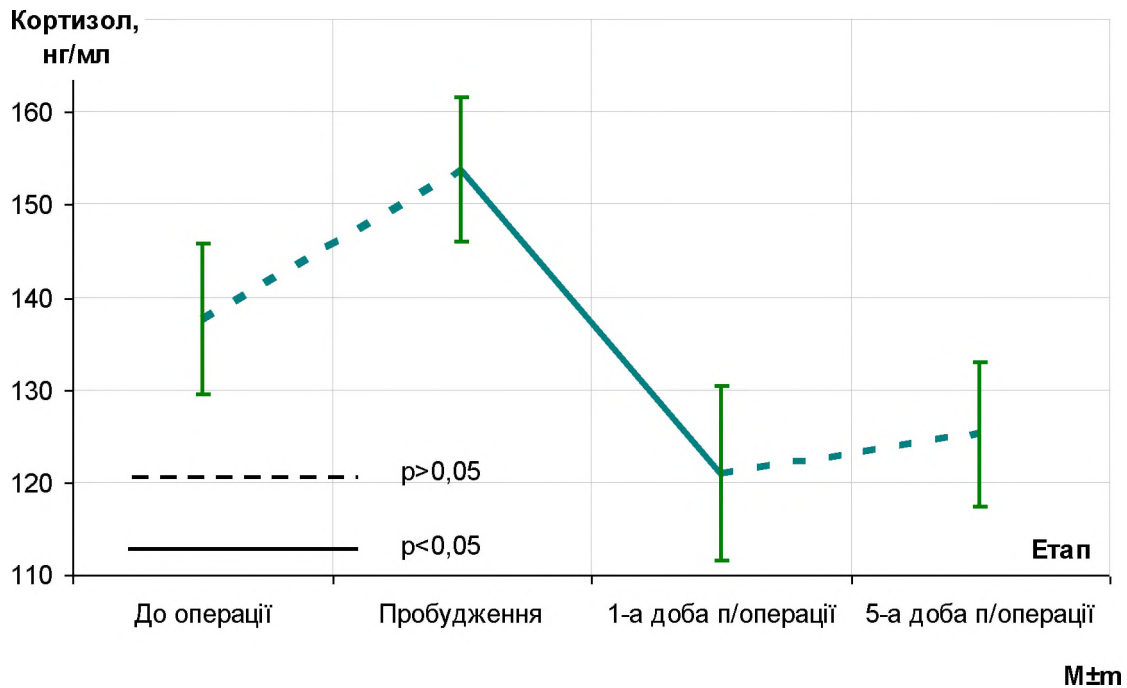


Рис. 4.4 Рівень кортизолу на етапах дослідження в групі СФ+ПVB

Під час порівняльного аналізу динаміки рівня кортизолу між групами дослідження встановлено, що перед операцією рівень кортизолу в групах обстежених пацієнтів достовірно не розрізнявся: $143,9 \pm 44,3$ нг/мл і $137,6 \pm 45,1$ нг/мл, відповідно в групах СФ і СФ+ПVB, $p > 0,5$ (рис 4.5). На етапі пробудження в обох групах спостерігалось підвищення кортизолемії, у групі СФ — достовірне, у групі СФ+ПVB — недостовірне: до $175,6 \pm 42,1$ і $153,8 \pm 43,6$ нг/мл, відповідно в групах СФ і СФ+ПVB, $p = 0,054$. На 1-у добу після операції в обох групах відбулося достовірне зниження кортизолемії: до $146,7 \pm 43,0$ нг/мл у групі СФ і до $125,4 \pm 46,0$ нг/мл у групі СФ+ПVB, $p = 0,043$.

Наприкінці дослідження рівень кортизолу в групах уже достовірно не розрізнялися: $130,4 \pm 38,8$ і $125,1 \pm 43,2$ нг/мл, $p > 0,05$.

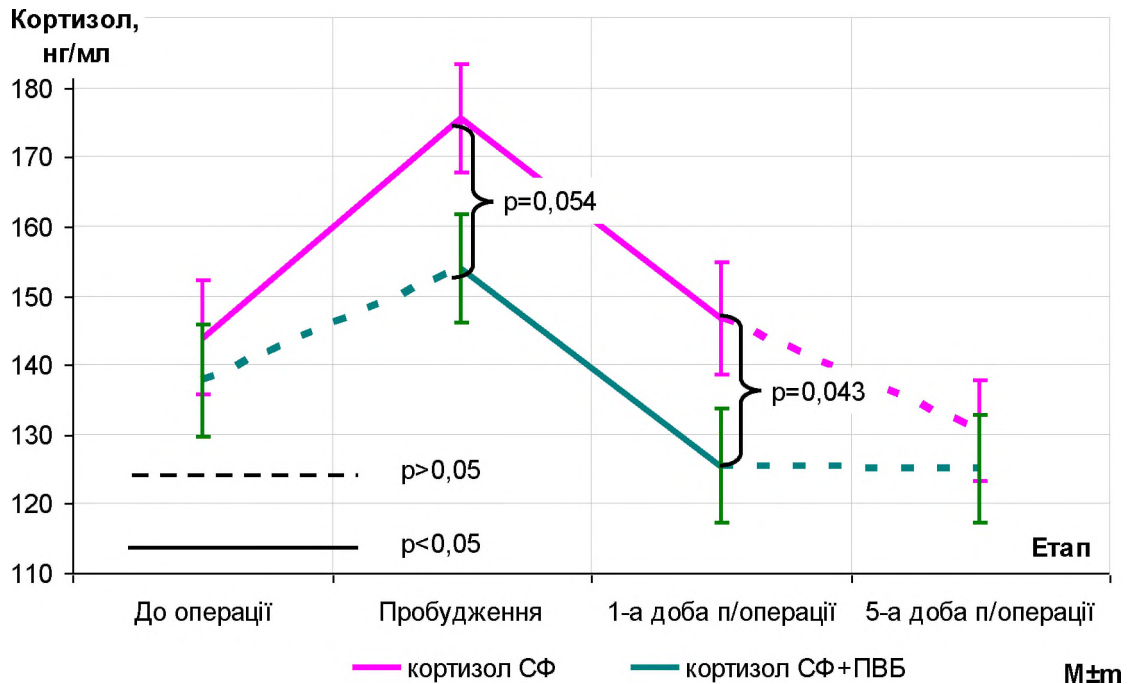


Рис. 4.5 Порівняльний аналіз рівня кортизолу в групах дослідження на етапах дослідження

Отже, встановлено, що на етапі пробудження пацієнтів найбільші коливання показників кортизолу як маркеру стресу спостерігали в групі 1 (СФ), у порівнянні з групою 2 (СФ + ПВБ).

4.2.2. Порівняльний аналіз інсулінемії в пацієнтів в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення. Не виявлено статистично значущих відмінностей у вихідному рівні інсуліну між підгрупами ($p > 0,05$).

Ми проаналізували динаміку рівня інсуліну в умовах загальної анестезії з використанням СФ. Концентрація імунореактивного інсуліну (ІРІ) перед операцією була на рівні $9,4 \pm 2,6$ мкОД/мл (рис. 4.6). На етапі пробудження відбулося незначне, але достовірне підвищення цього показника до $11,5 \pm 3,7$ мкОД/мл ($p < 0,02$), на 1-у добу він майже не змінився ($11,8 \pm 5,5$ мкОД/мл, $p > 0,7$), як і на 5-у добу ($10,9 \pm 4,3$ мкОД/мл, $p > 0,4$), різниці

в порівнянні з вихідним рівнем не спостерігали ($p > 0,1$). На жодному етапі дослідження в жодного пацієнта рівень ІРІ не перевищував референтного значення (2–25 мкОд/мл).

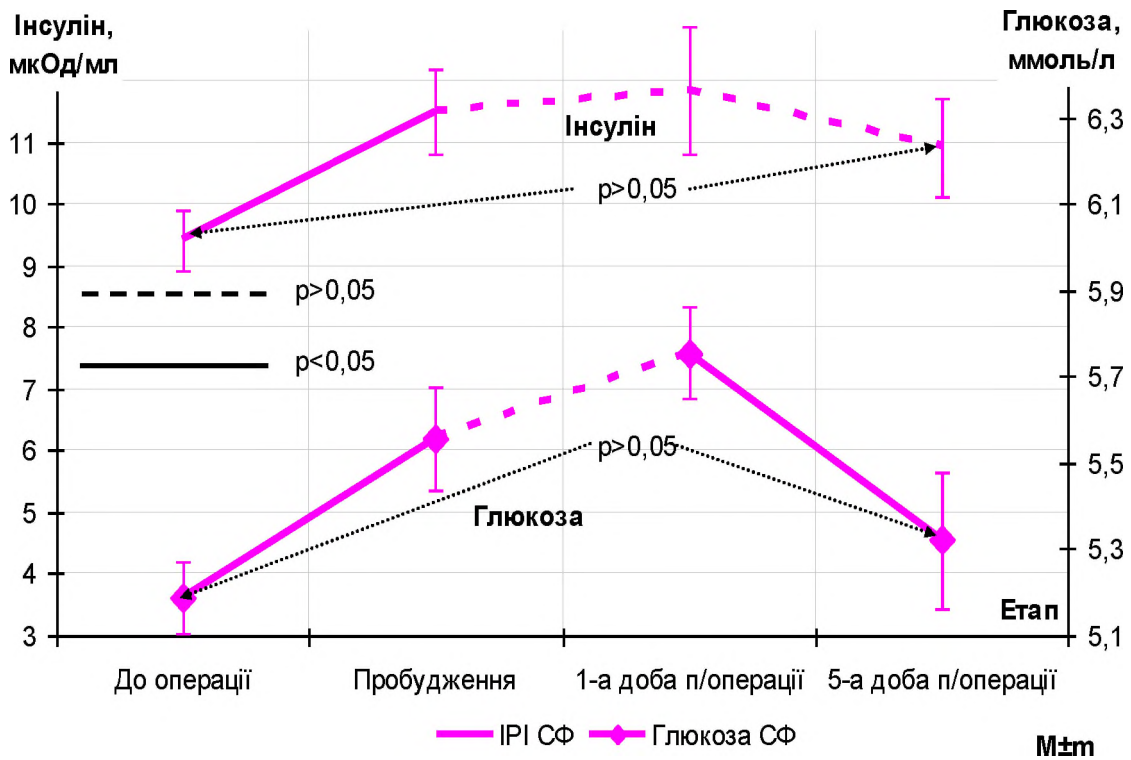


Рис. 4.6 Рівень ІРІ та глікемії на етапах дослідження в групі СФ

Проаналізована динаміка рівня інсуліну в групі комбінованої анестезії з використанням ПВБ. Перед операцією рівень ІРІ склав $10,0 \pm 3,4$ мкОд/мл (рис. 4.7). На подальших етапах дослідження концентрація ІРІ достовірно не змінювалася: під час пробудження вона була на рівні $10,2 \pm 3,2$ мкОд/мл, на першу добу — $10,6 \pm 3,7$ мкОд/мл, на 5-у добу — $9,4 \pm 3,1$ мкОд/мл. Упродовж дослідження $p > 0,05$.

На підставі аналізу динаміки концентрації інсуліну в групах дослідження ми провели порівняльний аналіз її динаміки між групами. Рівень ІРІ впродовж дослідження в групах обстежених пацієнтів достовірно не розрізнявся (рис. 4.9). На початку дослідження він становив $9,4 \pm 2,6$ мкОд/мл і $10,0 \pm 3,4$ мкОд/мл у групах СФ і СФ+ПВБ, відповідно, $p > 0,4$. Під час пробудження в групі СФ ІРІ

достовірно підвищився до $11,5 \pm 3,7$ мкОд/мл, а в групі СФ+ПВБ майже не змінився — $10,2 \pm 3,2$ мкОд/мл, різниця між групами $p > 0,1$. До 1-ї доби ІРІ в обох групах майже не змінювався: $11,8 \pm 5,5$ мкОд/мл і $10,6 \pm 3,7$ мкОд/мл, $p > 0,05$. На 5-у добу картина значно не змінилася, у групі СФ ІРІ складав $10,9 \pm 4,3$ мкОд/мл, у групі СФ+ПВБ — $9,4 \pm 3,1$ мкОд/мл, $p > 0,05$.

4.2.3. Аналіз рівня глікемії в пацієнтів в умовах загальної анестезії зі СФ.

Не виявлено статистично значущих відмінностей у вихідному рівні глікемії між підгрупами ($p > 0,05$)

Ми проаналізували динаміку рівня глікемії в умовах загальної анестезії з використанням СФ. Вона була більш вираженою (рис. 4.7). На початку дослідження рівень глікемії становив $5,2 \pm 0,5$ ммоль/л і знаходився в межах референтних значень. На етапі пробудження вона незначно, хоча й достовірно, підвищилася від ВР до $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,02$), на 1-у добу не змінилася ($5,8 \pm 0,6$ ммоль/л, $p > 0,2$). На 5-у добу після операції глікемія достовірно знизилася до $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л, від попереднього етапу дослідження ($p < 0,03$).

Проаналізована динаміка рівня глікемії в групі комбінованої анестезії з використанням ПВБ. На початку дослідження глікемія була на рівні $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л та була в межах референтних значень (рис. 4.7). До 1-ї доби вона суттєво не змінювалася: на етапі пробудження склала $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л ($p > 0,9$), в 1-у добу — $5,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,4$). На 5-у добу після операції відбулося достовірне підвищення глікемії до $5,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$), але показники рівня глікемії були в межах референтних значень.

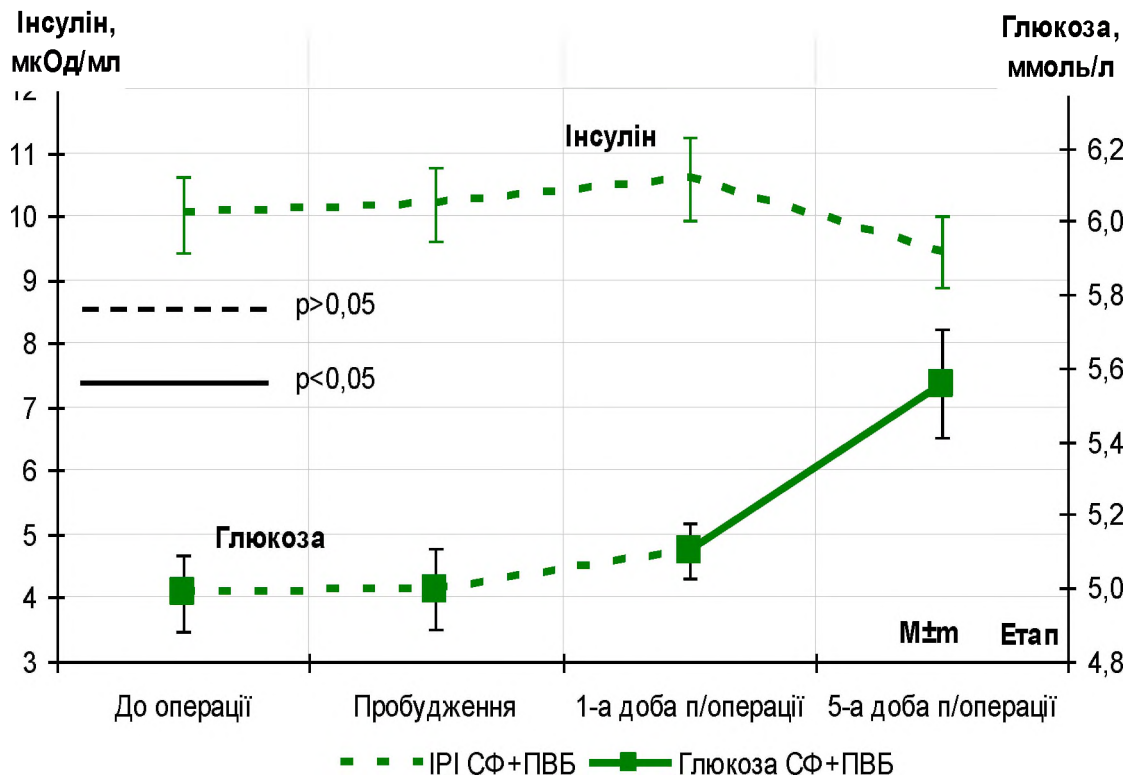


Рис. 4.7 Рівень ІРІ та глікемії на етапах дослідження в групі СФ+ПВБ

На підставі аналізу динаміки концентрації глікемії в групах дослідження ми провели порівняльний аналіз її динаміки між групами. Динаміка глікемії була дещо іншою (рис. 4.8). На початку дослідження глікемія в групах достовірно не розрізнялася: $5,2 \pm 0,5$ ммоль/л і $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л у групах СФ і СФ+ПВБ відповідно, $p > 0,1$. Під час пробудження в групі СФ відбулося достовірне підвищення глікемії до $5,6 \pm 0,7$ ммоль/л, а в групі СФ+ПВБ вона майже не змінилася — $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л, між групами $p < 0,05$. На 1-у добу суттєві зміни не спостерігали, глікемія становила $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л і $5,1 \pm 0,4$ ммоль/л, між групами $p < 0,01$. На 5-у добу глікемія в групі СФ достовірно знизилася до $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л, а в групі СФ+ПВБ достовірно підвищилася до $5,6 \pm 0,8$ ммоль/л, достовірна різниця між групами зникла, $p > 0,2$.

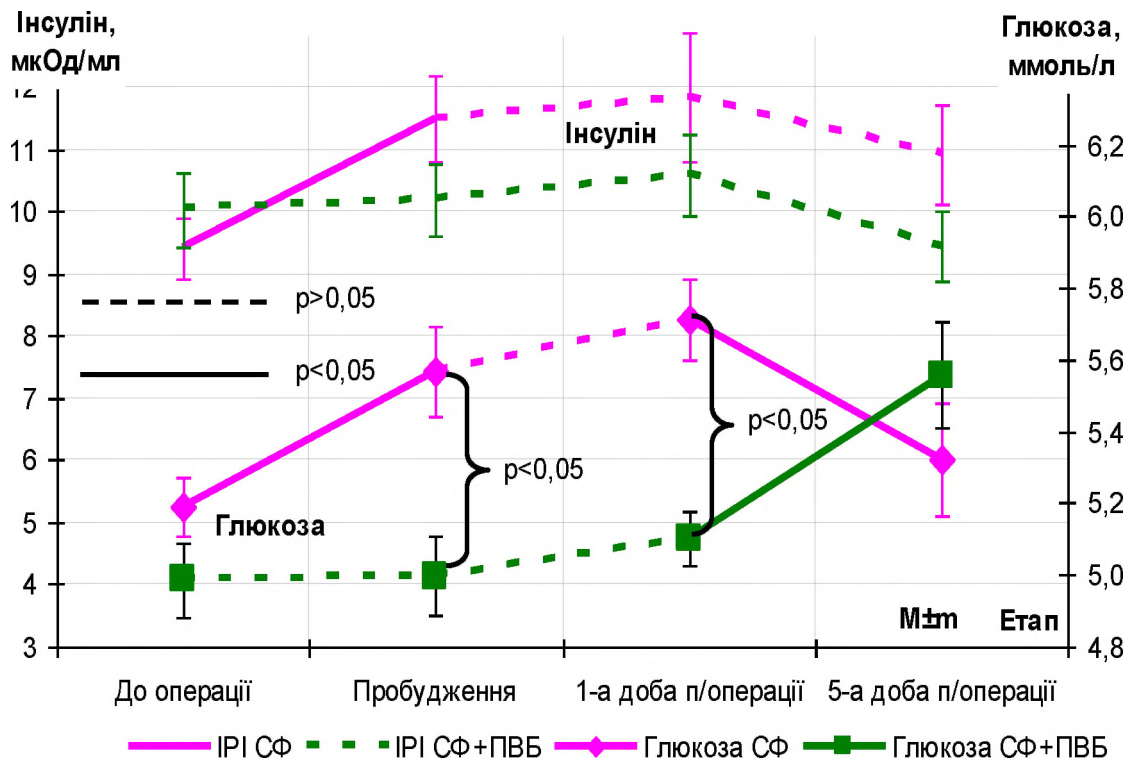


Рис. 4.8 Порівняльний аналіз динаміки рівня ІРІ та глікемії на етапах дослідження

Отже, ми встановили найменший відсоток коливання рівня глікемії відбувся в групі 2, найбільші коливання — у групі 1.

4.2.4. Порівняльний аналіз динаміки індексу НОМА в пацієнтів в умовах різних методів анестезіологічного забезпечення. Оцінювання рівня ІРІ та глікемії незалежно одне від одного не є достатньо інформативним, тому доцільно користуватися індексом НОМА, який відбиває ефективність дії ендogenous інсуліну.

Ми проаналізували динаміку індексу НОМА в умовах загальної анестезії з використанням СФ (рис. 4.9). До операції НОМА був на рівні $2,22 \pm 0,78$ та знаходився в межах референтних значень. На етапі пробудження підвищився до $2,94 \pm 1,32$ ($p < 0,02$), на 1-у добу майже не змінився ($3,16 \pm 1,82$, $p > 0,5$), не відрізняючись від вихідного рівня на 5-у добу ($2,73 \pm 1,49$, $p > 0,3$ у порівнянні з початковим рівнем).

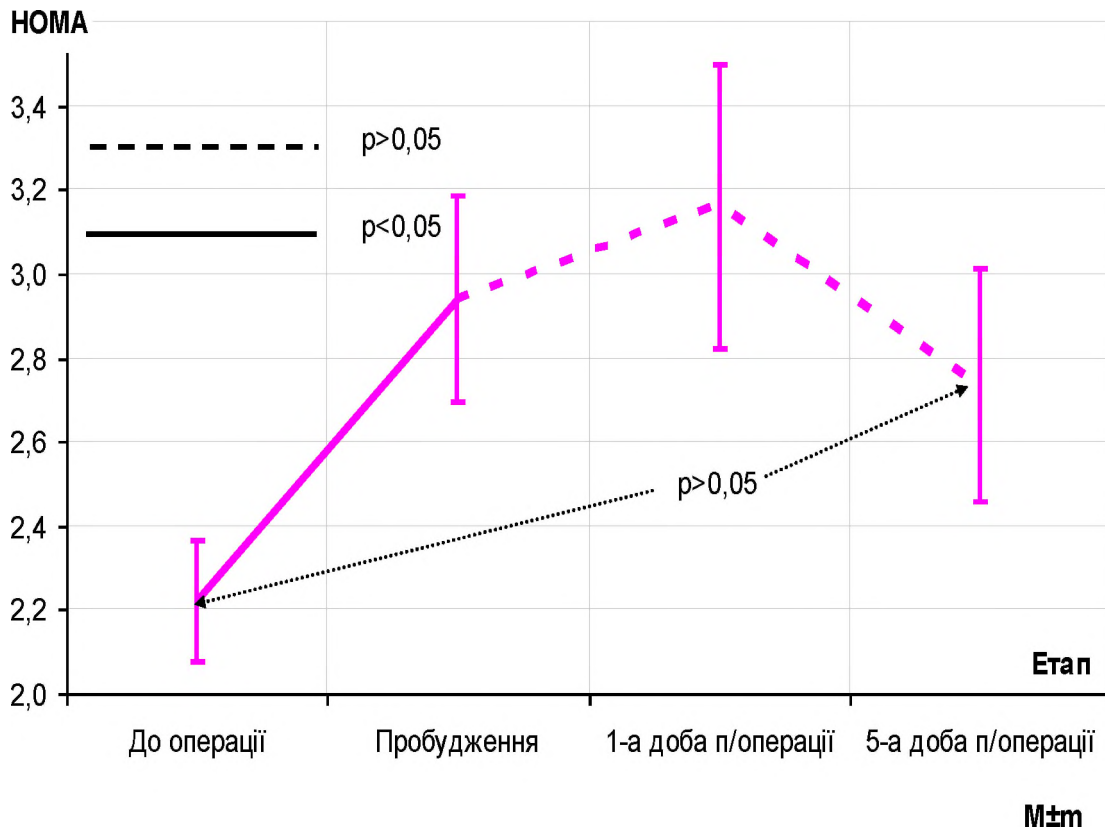


Рис. 4.9 Індекс НОМА на етапах дослідження в групі СФ

Проаналізовано динаміку індексу НОМА в групі комбінованої анестезії з використанням ПВБ. Цей показник упродовж дослідження суттєво не змінювався (рис. 4.10). Перед операцією він був на рівні $2,30 \pm 0,98$. Під час пробудження він майже не змінився ($2,34 \pm 0,97$, $p > 0,8$), як і надалі: $2,42 \pm 0,91$ ($p > 0,7$) на 1-у добу та $2,44 \pm 1,09$ ($p > 0,9$) на 5-у добу.

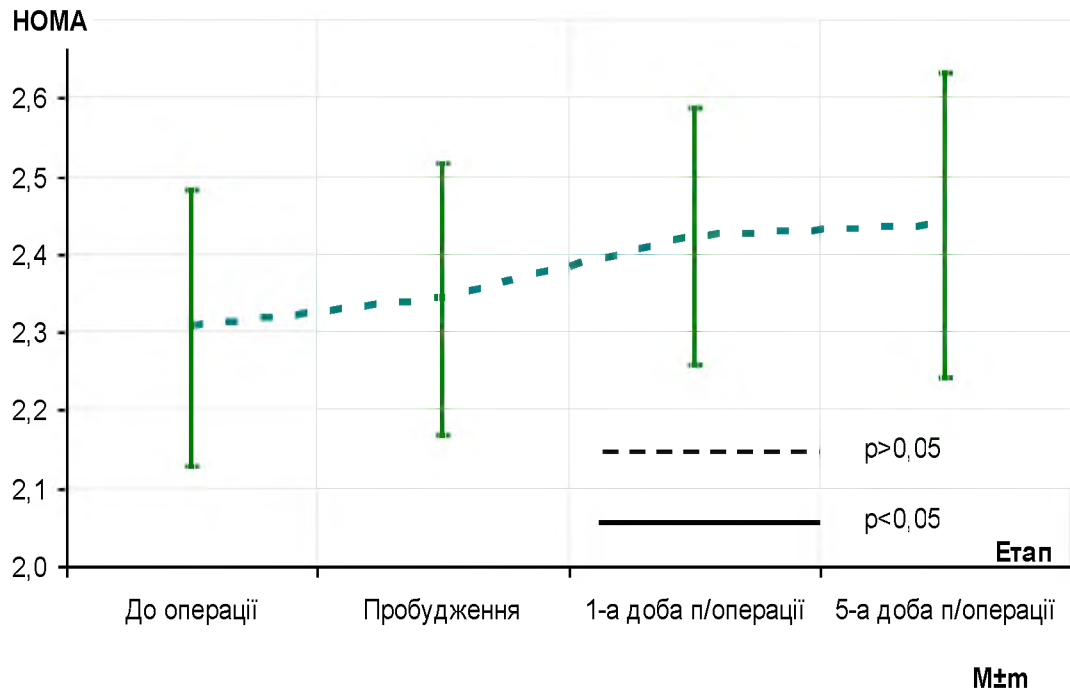


Рис. 4.10 Індекс НОМА на етапах дослідження в групі СФ+ПВБ

На підставі аналізу динаміки індексу НОМА в групах дослідження ми провели порівняльний аналіз її динаміки між групами. Динаміка індексу НОМА в групах обстежених пацієнтів біла різною (рис. 4.11). Якщо в групі СФ+ПВБ він практично не змінювався, то в групі СФ зміни були помітними. Перед операцією відмінностей у показнику, що розглядається, у групах не було: у групі СФ він склав $2,20 \pm 0,70$, у групі СФ+ПВБ — $2,30 \pm 0,98$, $p > 0,6$. На етапі пробудження в групі СФ спостерігали достовірне підвищення індексу НОМА до $2,89 \pm 1,20$, тоді як в групі СФ+ПВБ він майже не змінився — $2,34 \pm 0,97$, між групами $p < 0,05$. На 1-у добу суттєвих змін в обох групах не відбулося. У групі СФ індекс НОМА становив $3,09 \pm 1,71$, у групі СФ+ПВБ — $2,42 \pm 0,91$, між групами достовірна різниця зберігалася, $p < 0,05$. На 5-у добу різниці між групами вже не було: $2,64 \pm 1,23$ й $2,44 \pm 1,09$, між групами $p > 0,4$.

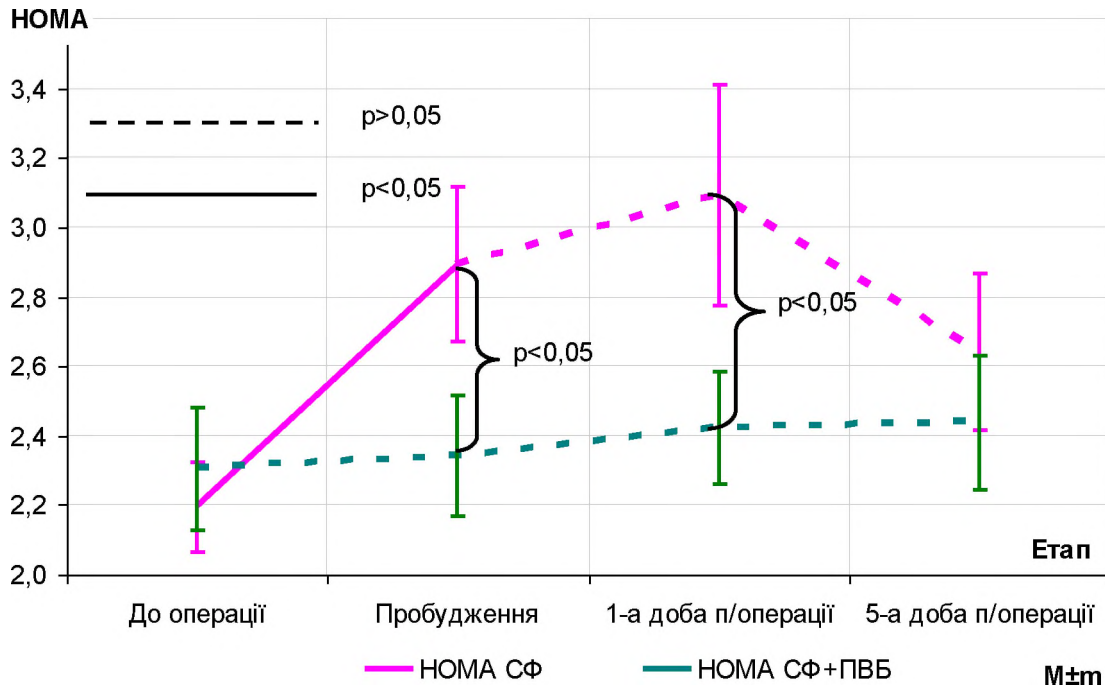


Рис. 4.11 Динаміка індексу НОМА на етапах дослідження в групах дослідження

Отже, найбільші значення індексу НОМА були зафіксовані в пацієнтів групи СФ на етапі пробудження, тоді як у пацієнтів групи СФ + ПVB на цьому етапі зафіксовані показники індексу НОМА, які знаходились у межах референтних значень.

4.3. Вивчення кореляційного зв'язку показників індексу НОМА, основного маркера стресу, та рівнем больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою

4.3.1. Вивчення зв'язку показників індексу НОМА, кортизолу й рівня БС за ВАШ в умовах загальної анестезії зі СФ. Для вивчення такого виду зв'язку ми застосували кореляційний аналіз (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Результати кореляційного аналізу індексу НОМА, рівня БС і маркерів стресу в групі СФ за Пірсоном (r) та інтерпретація за шкалою Чеддока

Показник	Коефіцієнт кореляції		
	Пробудження	1-а доба	5-доба
ВАШ	0,86**	0,89**	0,90**
Кортизол	0,70*	0,71**	0,64*

Примітка: * — кореляція достовірна на рівні 0,001;

** — кореляція достовірна на рівні 0,05.

Під час аналізу отриманих результатів ми виявили, що в групі 1 встановлено кореляційний зв'язок рівня БС за ВАШ та індексу НОМА. На всіх етапах нашого дослідження цей зв'язок можна розцінити, як сильний позитивний: етап пробудження пацієнта — $r = 0,86$; $p < 0,001$; 1-а доба раннього післяопераційного періоду — $r = 0,89$; $p < 0,001$; 5-а доба раннього післяопераційного періоду — $r = 0,90$; $p < 0,001$.

Також виявлено кореляційні зв'язки індексу НОМА та рівня кортизолу. Зв'язки індексу НОМА та кортизолемії на етапах пробудження пацієнта та в 1-у добу раннього післяопераційного періоду можна розцінити як сильні позитивні ($r = 0,70$; $p < 0,05$; $r = 0,71$; $p < 0,001$, відповідно), а на 5-у добу раннього післяопераційного періоду, як помітний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Зважаючи на отримані дані, можна дійти висновку, що вплив рівня болю на НОМА був сильнішим, ніж рівень кортизолу, але треба брати до уваги, що ВАШ має суттєвий психологічний компонент. Наприкінці дослідження, хоча біль був незначним, його зв'язок із НОМА залишався сильним, водночас як зв'язок із рівнем кортизолу послабився.

4.3.2. Вивчення зв'язку показників індексу НОМА, кортизолу й рівня БС за ВАШ в умовах загальної анестезії зі СФ + ПВБ. Для вивчення такого виду зв'язку ми застосували кореляційний аналіз (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Результати кореляційного аналізу індексу НОМА, рівня БС і маркерів стресу в групі СФ + ПВБ за Пірсоном (r) та інтерпретація за шкалою Чеддока

Показник	Коефіцієнт кореляції		
	Пробудження	1-а доба	5-доба
ВАШ	0,25**	0,33*	0,10*
Кортизол	0,30*	0,36**	0,35*

Примітка: * — кореляція достовірна на рівні 0,001;

** — кореляція достовірна на рівні 0,05.

У процесі аналізу отриманих результатів нами виявили, що в групі 2 встановлено кореляційний зв'язок рівня БС за ВАШ та індексу НОМА. На етапі пробудження та на 5-у добу раннього післяопераційного періоду цей зв'язок можна розцінити, як слабкий позитивний: етап пробудження пацієнта — $r = 0,25$; $p < 0,05$; 5-а доба раннього післяопераційного періоду — $r = 0,10$; $p < 0,001$); в 1-у добу раннього післяопераційного періоду виявлено помірний позитивний зв'язок — $r = 0,33$; $p < 0,001$).

Також виявлено кореляційні зв'язки індексу НОМА та рівня кортизолу. Зв'язки індексу НОМА та кортизолемії на всіх етапах дослідження можна розцінити як помітні позитивні ($r = 0,30$; $p < 0,05$; $r = 0,36$; $p < 0,001$; $r = 0,35$; $p < 0,05$, відповідно).

Отже, можна дійти висновку, що сила болю та рівень кортизолу на індекс НОМА практично не впливали, що можна пояснити невеликою інтенсивністю болю.

4.3.3. Порівняльний аналіз кореляційного зв'язку показників індексу НОМА, кортизолу й рівня больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою в групах дослідження. На підставі отриманих результатів ми провели порівняльний аналіз у групі СФ і СФ + ПVB (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Зв'язок індексу НОМА з інтенсивністю больового синдрому (ВАШ) та рівнем кортизолу в групах дослідження, $r \pm m$

Показник	Коефіцієнт кореляції					
	Пробудження		1-а доба		5-доба	
Група	СФ	СФ+ПVB	СФ	СФ+ПVB	СФ	СФ+ПVB
ВАШ	0,86**	0,25**	0,89**	0,33*	0,90**	0,10*
Кортизол	0,70*	0,30*	0,71**	0,36**	0,64*	0,35*

Примітка: * — кореляція достовірна на рівні 0,001;

** — кореляція достовірна на рівні 0,05.

Дані табл. 4.5 демонструють, що у хворих групи СФ+ПVB напруженість стресорних реакцій впливала на показник інсулінорезистентності — індекс НОМА — значно менше, ніж у групі СФ.

Резюме до розділу 4

Порівняння перебігу періопераційного періоду у хворих зі злоякісними утвореннями легень, які перенесли операцію під анестезією на основі севофлурану (група СФ) або комбіновану анестезію на основі севофлурану з паравертебральною блокадою (група СФ+ПVB), дало змогу дійти певних висновків.

Результати досліджень довели, що пацієнти групи СФ + ПVB мають кращий рівень післяопераційного знеболення в порівнянні з пацієнтами групи СФ. Найменший рівень БС мали пацієнти групи 2 в порівнянні з пацієнтами групи 1 ($p < 0,05$).

Комбінація інгаляційної анестезії у хворих зі злоякісними утвореннями легень із ПВБ створює можливість знизити інтенсивність болю в післяопераційному періоді.

Наведені в цьому розділі результати проведених досліджень та їхнього статистичного аналізу порівняння вираженості стрес-реакцій у разі застосування загальної анестезії із застосуванням СФ, виявило односпрямовані реакції активації симпато-адреналової системи й гіпофіза. Зазначено вірогідне підвищення рівня кортизолу, як основного маркера стресу в групі 1 на етапі пробудження пацієнтів, що є адекватним відбиттям реакції організму на хірургічний стрес. У пацієнтів 2 групи не зареєстровано зниження рівня інсуліну на основних етапах дослідження, що свідчить про відсутність хірургічної стрес-відповіді як під час оперативного втручання, так і після закінчення оперативної агресії та впродовж усього подальшого часу дослідження післяопераційного періоду. Підвищення рівня глюкози, кортизолу, зниження рівня інсуліну в пацієнтів 1 групи вказує на неспроможність загальної анестезії з використанням СФ щодо захисту гіпоталамо-адреналових структур і симпатичної нервової системи від інтра- та післяопераційної активації та сприяє ранньому розвитку БС. Отримані дані під час вивчення кореляційних зв'язків індексу НОМА, рівня кортизолу та рівня БС за ВАШ демонструють наявність стресу через БС у пацієнтів 1 групи. Доведено, що зі збільшенням оцінки рівня болю за ВАШ, збільшується рівень кортизолу та змінюється індекс НОМА.

Усе зазначене свідчить про те, що стресорні реакції під час операцій у хворих зі злоякісними утвореннями легень менш виражені в разі комбінації інгаляційної анестезії СФ із ПВБ.

Матеріали розділу оприлюднені в наукових працях:

1. Супрун, А. С. (2023). Вплив паравертебральної блокади на перебіг раннього післяопераційного періоду при оперативному втручанні з приводу злоякісних новоутворень легень в умовах інгаляційної анестезії севофлураном. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної*

стоматологічної академії, 23(3), 47–55. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.45>

2. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада як метод знеболення при хірургічних втручаннях з приводу раку легень. *The 9 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”*.

3. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада – ефективний метод вибору знеболення при хірургічному лікуванні раку легень. *The 1 st International scientific and practical conference “Eurasian scientific discussions*.

4. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада задля попередження розвитку посттотаракотомічного больового синдрому при хірургічному лікуванні раку легень». *The 9 th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”*.

5. Супрун, А. С. (2021). Дослідження впливу стрес-протекторних ефектів різних методів анестезії при хірургічному лікуванні хворих зі злоякісними утвореннями легень на перебіг раннього післяопераційного періоду. Матеріали VII національного конгресу анестезіологів України. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ЧАСТОТИ НЕБАЖАНИХ ЕФЕКТІВ І УСКЛАДНЕНЬ ПІД ЧАС
ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІЇ В
ІНТРАОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

5.1 Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів у разі застосування різних методів анестезії в інтраопераційному періоді

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного втручання в умовах загальної анестезії з використанням СФ, небажані ефекти в інтраопераційному періоді зареєстрували в 9 ($31,0 \pm 8,6\%$) хворих, а в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ — у 4 ($12,9 \pm 6,0\%$) пацієнтів ($RR=1,6$; $95\% CI 0,9-2,6$; $p < 0,05$), тобто, при використанні в клінічній практиці загальної анестезії зі СФ ризик виникнення інтраопераційних небажаних ефектів в 1,6 разів більше, ніж при використанні комбінованої анестезії СФ + ПВБ. Основні небажані ефекти в інтраопераційному періоді подано в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Частота розвитку небажаних ефектів в інтраопераційному періоді в умовах різних методів анестезії, абс. ($P \pm Sp, \%$)

Небажані ефекти	Групи дослідження	
	1 n = 29	2 (n = 31)
Тахікардія	10 ($34,5 \pm 8,8$)**	4 ($12,9 \pm 6,0$)
Гіпертензія	12 ($37,9 \pm 9,0$)*	3 ($9,7 \pm 5,3$)
Фібриляція передсердь	5 ($17,2 \pm 7,0$)**	1 ($3,2 \pm 3,2$)

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,001$);

** — статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

5.1.1. *Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів в умовах загальної анестезії зі СФ.* Найчастішими небажаними ефектами в групі 1 були тахікардія, артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь (рис. 5.1).

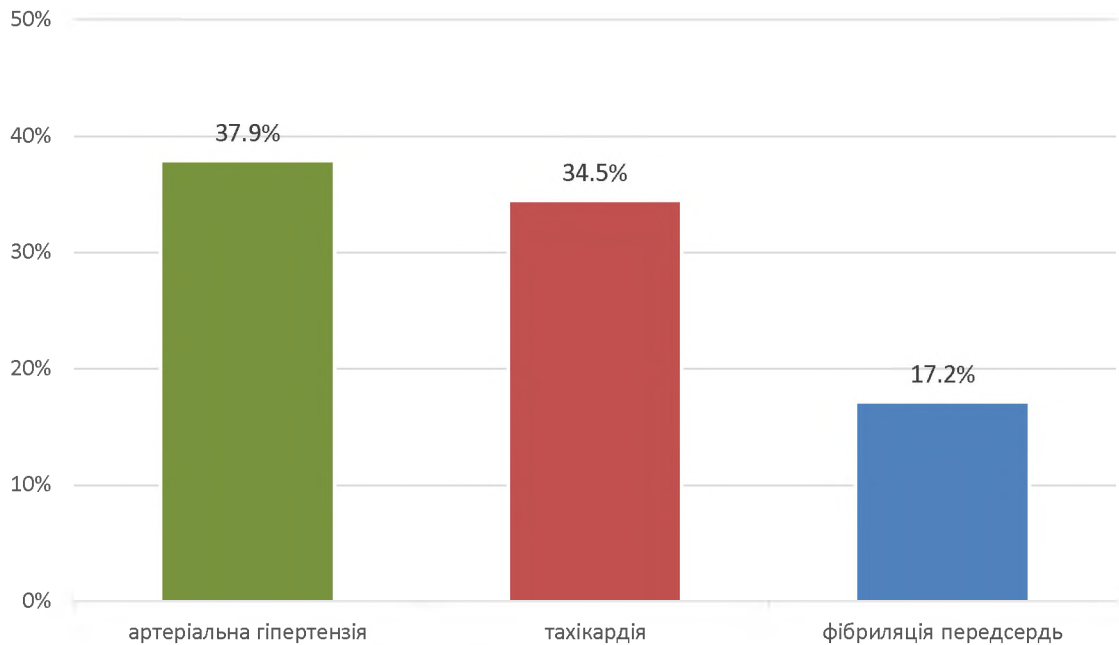


Рис. 5.1 Частота випадків небажаних ефектів в інтраопераційному періоді в умовах загальної анестезії зі СФ, (%)

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного втручання в умовах загальної анестезії зі СФ, частота небажаних ефектів в інтраопераційному періоді фіксувалася в 9 ($31,0 \pm 8,6\%$) випадках. Найчастішими небажаними ефектами анестезії в інтраопераційному періоді в нашому дослідженні були: артеріальна гіпертензія — 11 випадків ($37,9 \pm 9,0\%$), тахікардія — 10 ($34,5 \pm 8,8\%$), фібриляція передсердь — 5 ($17,2 \pm 7,0\%$).

5.1.2. *Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ.* Найчастішими небажаними ефектами в групі 2 були тахікардія, артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь (рис. 5.2).

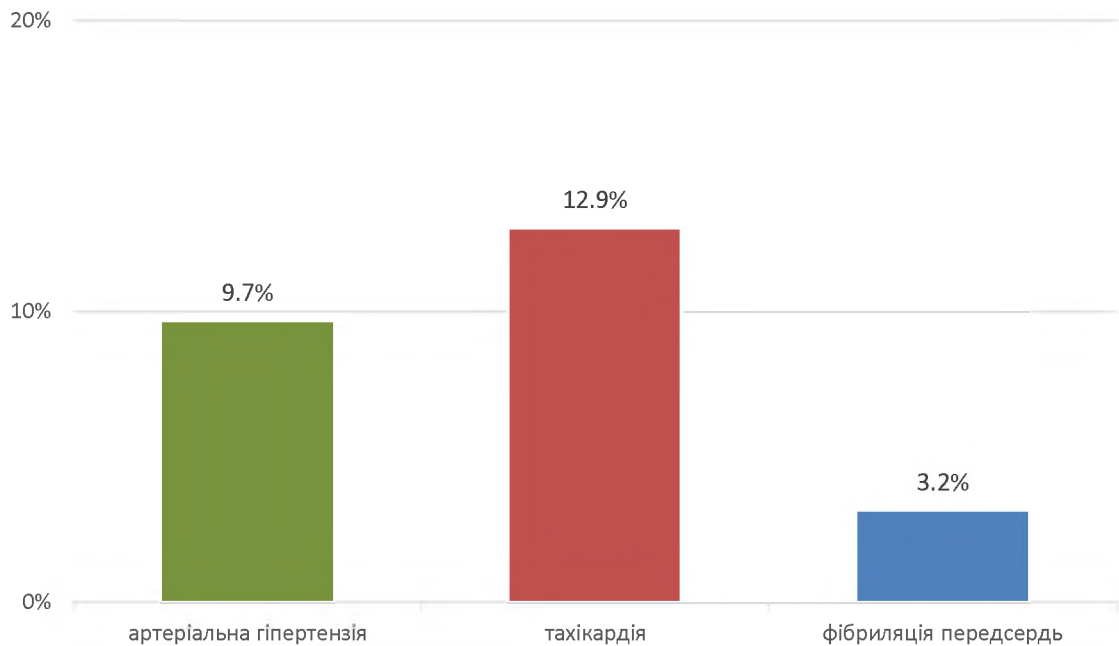


Рис. 5.2 Частота випадків небажаних ефектів в інтраопераційному періоді в умовах загальної анестезії з ПVB, (%)

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного втручання в умовах комбінованої анестезії СФ + ПVB, частота небажаних ефектів в інтраопераційному періоді фіксувалася в 4 ($12,9 \pm 6,0$ %) випадках. Найчастішими небажаними ефектами анестезії в інтраопераційному періоді в нашому дослідженні були: артеріальна гіпертензія — 3 випадка ($9,7 \pm 5,3$ %), тахікардія — 4 ($12,9 \pm 6,0$ %), фібриляція передсердь — ($3,2 \pm 3,2$ %).

Отже, частота інтраопераційних ускладнень у групі СФ була достовірно вищою, ніж у групі СФ+ПVB, що подано в таблиці 5.1.

5.1.3. *Аналіз відносного ризику виникнення небажаних ефектів під час застосування різних методів анестезіологічного забезпечення.* У процесі дослідження було виявлено, що в пацієнтів групи 1 ризик виникнення інтраопераційної тахікардії збільшується у 2,3 раза, ніж у групі 2 ($RR = 2,3$; 95 % CI 0,8–4,8; $p < 0,001$), ризик розвитку артеріальної гіпертензії в 3,6 раза ($RR = 3,6$; 95 % CI 1,3–6,1; $p < 0,001$), ризик виникнення фібриляції передсердь у 4,8 раза ($RR = 4,8$; 95 % CI 0,9–8,8; $p < 0,001$).

5.2. Аналіз частоти небажаних ефектів та ускладнень під час застосування різних методів анестезії в ранньому післяопераційному періоді

Ранній післяопераційний період також супроводжувався небажаними ефектами та ускладненнями як в групі СФ, так і в групі СФ + ПВБ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частота розвитку небажаних ефектів і ускладнень у ранньому післяопераційному періоді в умовах різних методів анестезії, абс. ($P \pm Sp$)

Ускладнення та небажані ефекти	Групи дослідження	
	1 (n = 29)	2 (n = 31)
Артеріальна гіпертензія	8 (27,6±8,3)**	2 (6,5±4,4)
ПОНБ	11 (37,9±9,0)**	3 (9,7±5,3)
Фібриляція передсердь	4 (13,8±6,4)**	0 (0 ± 0, 000)
Пневмонія	3 (10,3±5,7)	1 (3,2±3,2)

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,001$);

** — статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного лікування в умовах загальної анестезії з використанням СФ, небажані ефекти в ранньому післяопераційному періоді зареєстровано в 17 (58,6 ± 9,2 %) пацієнтів, а в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ — у 6 (19,4 ± 7,1 %) пацієнтів (RR=2,8; 95% СІ 1,2–5,7; $p < 0,05$), тобто, в разі використання в клінічній практиці загальної анестезії зі СФ ризик виникнення ранніх післяопераційних небажаних ефектів і ускладнень в 2,8 раза більше, ніж при використанні комбінованої анестезії СФ + ПВБ. Основні небажані ефекти в ранньому післяопераційному періоді подано в табл. 5.2.

5.2.1. *Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів та ускладнень в ранньому післяопераційному періоді в умовах загальної анестезії зі СФ.* Найчастішими небажаними ефектами і ускладнення в групі 1 були артеріальна гіпертензія, післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ), фібриляція передсердь та пневмонія (рис. 5.3).

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного лікування в умовах загальної анестезії СФ, частота небажаних ефектів в ранньому післяопераційному періоді фіксувалася в 17 ($58,6 \pm 9,2$ %) випадках. Найчастішими небажаними ефектами анестезії в ранньому післяопераційному періоді в нашому дослідженні були: артеріальна гіпертензія — 8 випадків ($27,6 \pm 8,3$ %), ПОНБ — 11 ($37,9 \pm 9,0$ %), фібриляція передсердь — 4 ($13,8 \pm 6,4$ %), пневмонія — 3 ($10,3 \pm 5,7$ %).

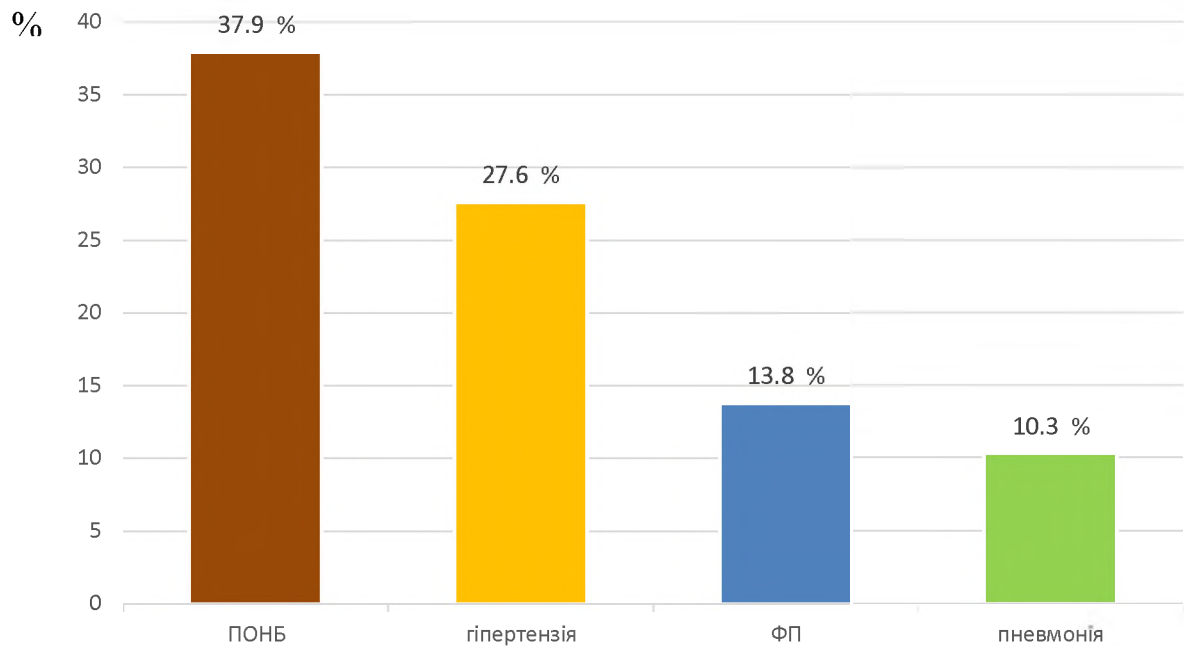


Рис. 5.3 Частота випадків небажаних ефектів в інтраопераційному періоді в умовах загальної анестезії з СФ, (%)

5.2.2. *Аналіз частоти виникнення небажаних ефектів в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ у ранньому післяопераційному періоді.* Найчастішими небажаними ефектами в групі 2 були артеріальна гіпертензія, ПОНБ, фібриляція передсердь (рис. 5.4).

У групі пацієнтів, які зазнали хірургічного лікування в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ, частота небажаних ефектів у ранньому післяопераційному періоді фіксувалася в 6 ($19,4 \pm 7,1$ %) випадках. Найчастішими небажаними ефектами анестезії в післяопераційному періоді в нашому дослідженні були: артеріальна гіпертензія — 2 випадка ($6,5 \pm 4,4$ %), ПОНБ — 3 ($9,7 \pm 5,3$ %), фібриляція передсердь — 1 ($3,2 \pm 3,2$ %). Ми не зафіксували в групі комбінованої анестезії СФ + ПВБ розвитку пневмонії у хворих у ранньому післяопераційному періоді.

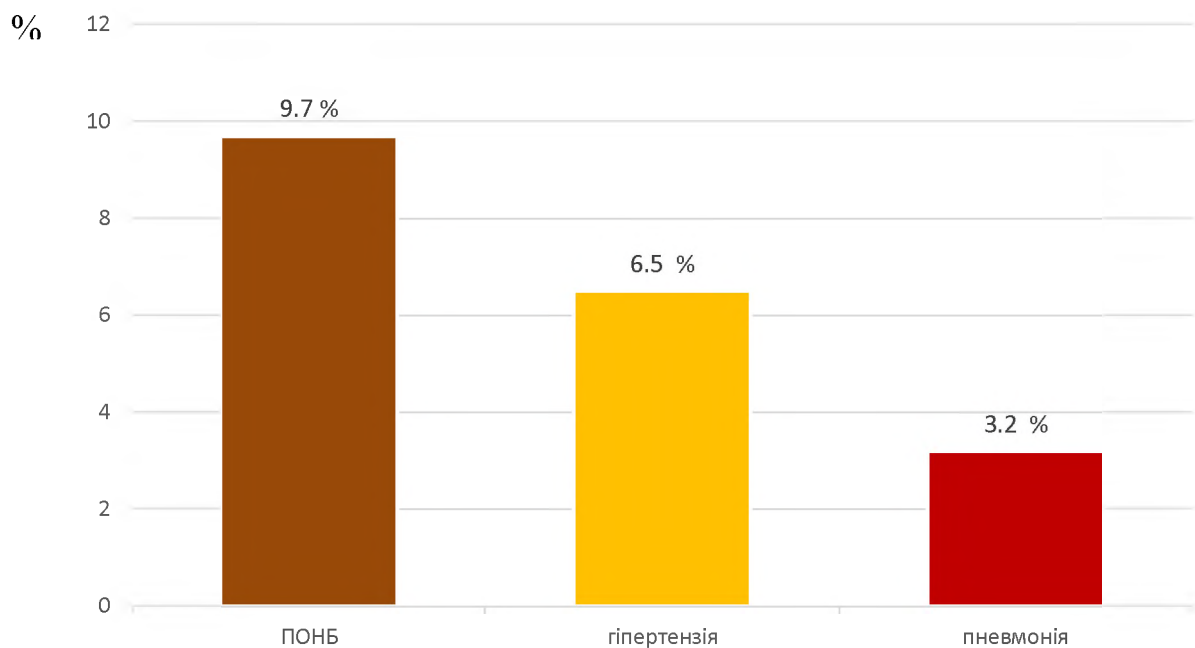


Рис. 5.4 Частота випадків небажаних ефектів в інтраопераційному періоді в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ, (%)

Отже, частота післяопераційних ускладнень у групі СФ була достовірно вищою, ніж у групі СФ+ПВБ, що можна бачити з таблиці 5.2.

5.2.3. *Аналіз відносного ризику виникнення небажаних ефектів і ускладнень під час застосування різних методів анестезіологічного забезпечення.* Ми встановили, що в пацієнтів групи 1 ризик виникнення артеріальної гіпертензії збільшується в 4,0 рази, ніж у групі 2 ($RR = 4,0$; 95 % CI

1,1–8,3; $p < 0,001$), ризик розвитку пневмонії у 2,6 рази ($RR = 2,6$; 95 % CI 0,7–6,1; $p < 0,05$), ризик виникнення фібриляції передсердь у 4,1 рази ($RR = 4,1$; 95 % CI 0,9–9,1; $p < 0,001$).

Блювання після наркозу виснажує хворих, ускладнює післяопераційний період, різко порушує водно-електролітний баланс організму, нерідко призводить до тяжкого гіпокаліємічного алкалозу, дегідратації, спричиняє біль, підвищує внутрішньочерепний та внутрішньоочний тиск, збільшує ризик виникнення аспірації, може спричинити розходження швів, підшкірну емфізему та синдром Меллорі – Вейса [95]. У процесі проведення оцінювання виникнення ПОНБ за шкалою Apfel C et al. встановлено, що загальна сума балів була високою у всіх підгрупах без статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$). Більшість пацієнтів мали 2 та більше балів, тому вірогідність виникнення ПОНБ залишалася високою у всіх групах (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Прогнозування ризику виникнення ПОНБ за шкалою Apfel C et al.
у післяопераційному періоді, абс. (%)**

Ознаки шкали	Групи дослідження	
	1 (n = 29)	2 (n = 31)
Жіноча стать	11 (37,9 ± 9,1)	10(32,3 ± 8,4)
Закачування в транспорті або ПОНБ в анамнезі	5 (16,1 ± 6,6)	4 (12,9 ± 6,0)
Статус некурця	13 (44,8±9,2)	11 (35,5 ± 8,6)
Застосування в післяопераційному періоді опіоїдів	13 (44,9 ± 9,2)	6 (19,4 ± 7,1)*

Примітка: * — статистично достовірна різниця за критерієм χ^2 (Пірсона) ($p < 0,05$).

Ми встановили, що 20 пацієнтів групи 1 (65,5 ± 8,8%) не скаржилися на ПОНБ. Частота виникнення клінічно значущої ПОНБ склала 1 випадок

($5,3 \pm 5,1$ %), та ми не зафіксували виникнення клінічно значущої ПОНБ у групі 2 (табл. 5.4).

Ми встановили, що в пацієнтів групи 1 ризик виникнення ПОНБ збільшився в 3,6 раза, ніж у групі 2 (RR = 3,6; 95 % CI 1,1–8,3; $p < 0,001$).

Таблиця 5.4

Частота ПОНБ у післяопераційному періоді, абс. (%)

Ознаки шкали ПОНБ	Група 1	Група 2
	(n = 29)	(n = 31)
Відсутня нудота і/або блювання	20 ($74,0 \pm 8,2$)	28 ($74,2 \pm 7,9$)
Нудота	4 ($13,7 \pm 6,4$)	1 ($3,2 \pm 3,2$)
Позиви до блювання	2 ($6,9 \pm 4,7$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)
Блювання	5 ($17,2 \pm 7,0$)	2 ($6,5 \pm 4,4$)
Усього ПОНБ	11 ($37,9 \pm 9,0$)	3 ($9,7 \pm 5,3$)
Клінічно значуща ПОНБ	1 ($3,4 \pm 3,4$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)

Примітка: * — статистично достовірна різниця ($p < 0,001$);

** — статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Ми встановили, що у пацієнтів групи 1 ризик виникнення ПОНБ збільшився у 3,6 раза, ніж в групі 2 (RR = 3,6; 95 % CI 1,1–8,3; $p < 0,001$).

Отже, використання комбінованої анестезії СФ + ПВБ статистично достовірно зменшує ризики виникнення ПОНБ у періопераційному періоді.

Резюме до розділу 5

Дослідженням встановлено, що в пацієнтів, яким проводили хірургічне лікування щодо злоякісних новоутворень легень, досить часто реєстрували небажані ефекти та ускладнення анестезіологічного забезпечення як в умовах загальної анестезії зі СФ, так і в умовах комбінованої анестезії СФ + ПВБ.

Найчастіше у 1-й і 2-й групах інтраопераційно зазначили такі небажані ефекти, як артеріальну гіпертензію, тахікардію та фібриляцію передсердь. Встановлено, що ризик виникнення інтраопераційної тахікардії збільшується у 2,3 раза, ніж у групі 2, ризик розвитку артеріальної гіпертензії — у 3,6 раза, ризик виникнення фібриляції передсердь — у 4,8 раза, відповідно.

Виявлено, що найчастіше у 1-й і 2-й групах у ранньому післяопераційному періоді були такі небажані ефекти, як артеріальна гіпертензія, тахікардія, фібриляція передсердь та пневмонія. Встановлено, що в пацієнтів групи 1 ризик виникнення артеріальної гіпертензії збільшилося в 4,0 раза, ніж у групі 2, ризик розвитку пневмонії — у 2,6 раза, ризик виникнення фібриляції передсердь — у 4,1 раза, ризик виникнення ПОНБ збільшується в 3,6 раза, відповідно.

Найвищі показники ПОНБ зареєстровані в групі СФ — $37,9 \pm 9,0\%$, у порівнянні з групою СФ + ПВБ — $9,7 \pm 5,3\%$ випадків ($p < 0,001$). Не зафіксовано клінічно значущої ПОНБ у групі 2.

Отже, будь-який метод анестезіологічного забезпечення в разі хірургічного лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями легень, не є безпечним і супроводжується небажаними ефектами. Використання комбінованої анестезії СФ + ПВБ статистично достовірно зменшує ризики виникнення таких у періопераційному періоді.

Матеріали розділу оприлюднені в наукових працях:

Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада як метод знеболення при хірургічних втручаннях з приводу раку легень. *The 9 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”*.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Онкологічні захворювання залишаються однією з основних причин інвалідизації та смерті в усьому світі. В онкологічній патології значне місце належить злоякісним утворенням легень. Лікування хворих із зазначеною патологією і на сьогодні залишається серйозною проблемою. Поміж методів лікування хворих зі злоякісними утвореннями легень основне місце займають хірургічні втручання, метою яких є радикальне видалення пухлини з резекцією легені, аж до пульмонектомії та лімфодисекції. Після хірургічного лікування онкологічних захворювань легень і досі спостерігається велика частота післяопераційних ускладнень і летальних результатів, що зумовлено суттєвою травматичністю операцій, яка спричиняє розлади вітальних функцій організму. Така ситуація пов'язана з особливостями операцій на легенях: однолегенева штучна вентиляція, бічна позиція хворого, пневмоторакс тощо.

Усе зазначене ставить перед анестезіологом складні та важливі вимоги. Проблеми, що постають перед фахівцем під час та після оперативних втручань у хворих зі злоякісними утвореннями легень, вирішуються в різні способи, головне завдання яких полягає в максимально швидкому одужанні хворого та скороченні терміну стаціонарного лікування. Анестезіологічне забезпечення в торакальній хірургії є одним із найскладніших, що зумовлено тим, що об'єктом операції є орган, який забезпечує вітальну функцію. Важливою проблемою під час анестезії в разі торакальних операцій є моніторинг стану хворого, тому треба обирати найінформативніші методи спостереження. Другою, не менш важливою, проблемою є проблема вибору тактики анестезіологічного забезпечення та його компонентів. Зараз немає потреби в доказах, що жоден із наявних в арсеналі анестезіолога методів анестезії не є ідеальним, має свої переваги й недоліки, але питання щодо зв'язку методу анестезії з прогнозом хворих на злоякісні пухлини, а також вибору оптимального методу анестезії, залишається актуальним.

Вивчення літератури та власний досвід показали, що основними проблемами анестезіологічного забезпечення в разі операцій щодо онкологічних захворюваннях легень є такі.

Тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу не може забезпечити повну блокаду імпульсів із зони хірургічного втручання в процесі торакотомії. Неблоковані імпульси викликають збудження гіпоталамо-гіпофізарної та симпатoadреналової систем, наслідки чого виявляються в післяопераційному періоді, коли хворий знаходиться у свідомості та спроможній оцінити свій стан.

Різні анестетики мають різні антиноцицептивні властивості й різну здатність пригнічувати свідомість. Зокрема, пропофол не має антиноцицептивної активності, хоча і є сильним гіпнотиком, що примушує використовувати додаткові анальгетичні препарати. До того ж тривала загальна анестезія зі ШВЛ часто призводить до розвитку ателектазів і недостатності системи кровообігу.

Загальна анестезія із застосуванням гіпнотиків і наркотичних анальгетиків сприяє розвитку когнітивної дисфункції в післяопераційному періоді, водночас частота когнітивних порушень позитивно корелює з тривалістю анестезії.

Інгаляційна анестезія. Анестезія севофлураном забезпечує більш стабільні параметри кровообігу, незначно впливає на систему гемостазу, має тенденцію до забезпечення більш адекватного захисту від стрес-реакцій, спричинених операційною травмою. До того ж севофлуран пригнічує спричинений гіпоксією індукований ріст і метастазування ракових клітин легень унаслідок пригнічення чинника, а також системну запальну реакцію на однолегеневу вентиляцію легень.

Комбінована анестезія. При такому методі анестезіологічного забезпечення із загальною анестезією поєднуються регіонарні методи анестезії. Комбінована анестезія надійно блокує ноцицептивну імпульсацію, попереджаючи симпатoadреналові реакції. Серед поширених методів регіонарної анестезії відомі епідуральна та паравертебральна блокада (ПВБ).

ПВБ є ефективнішою, ніж епідуральна, бо вона здатна повністю блокувати больові нервові сигнали. Повна блокада нервових сигналів може усунути стимул для «центральної сенсibiлізації», що лежить в основі формування хронічних больових шляхів. Комбінація загальної анестезії з ПВБ забезпечує стабільність кровообігу, скорочує час відновлення спонтанного дихання та знижує інтенсивність болю в післяопераційному періоді. До того ж проведення ПВБ займає коротший час, ніж епідуральна анестезія.

У сучасній хірургії розповсюджується принцип швидкого хірургічного втручання. Для забезпечення цього принципу рекомендовано контролювати артеріальний тиск інвазивними (внутрішньоартеріальними) методами та серцевий викид, особливо в разі потенційної небезпеки різких змін гемодинаміки, концентрації гемоглобіну та газів крові. Стабільність зазначених показників можна забезпечити якісним знеболенням, особливо в разі таких травматичних операцій, як торакальні. Для цього їй необхідні такі інвазивні методи знеболення, як ПВБ.

Отже, на сьогодні оптимізація анестезіологічного забезпечення в періопераційному періоді є серйозною проблемою торакальної хірургії. Анестезіолог мусить обрати оптимальний метод анестезіологічного забезпечення на підставі оцінювання різноманітних чинників, які потенційно можуть впливати на безпосередні результати оперативного втручання (особливості перебігу основного захворювання, супутня патологія, стан дихальної функції та серця, обсяг і тривалість оперативного втручання тощо).

У сучасній спеціальній літературі відомі роботи, присвячені різним методам загальної, регіональної та післяопераційної анестезії в торакальній хірургії, а післяопераційна анестезія зазвичай розглядається як окрема проблема. Аналіз наукових публікацій показує, що до ведення пацієнтів під час хірургічного лікування злоякісних новоутворень є низка питань, які вимагають додаткового рандомізованого вивчення, аналізу та висвітлення. Вибір методу періопераційної аналгезії та анестезії на підставі комплексного оцінювання всіх чинників є перспективним напрямом досліджень з оптимізації

анестезіологічного забезпечення у хворих на онкопатологію легень, що свідчить про актуальність подальших досліджень.

Ми поставили за мету покращити безпосередні результати хірургічного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями легень унаслідок оптимізації анестезіологічного забезпечення. Для досягнення цієї мети ми дослідили частоту та структуру ранніх післяопераційних ускладнень у разі відкритих операцій щодо злоякісних утворень легень, вплив методу анестезіологічного забезпечення на ймовірність розвитку ускладнень, динаміку больового синдрому, стан системи кровообігу, газообміну та кислотно-основний стан у періопераційному періоді, динаміку біохімічних маркерів стресорних реакцій. Усе наведене вивчалось під час застосування загальної анестезії на основі севофлурану (СФ) та комбінованої анестезії, при якій проводилася паравертебральна блокада (ПВБ).

ПВБ значно та достовірно зменшувала інтенсивність больового синдрому впродовж всього дослідження — до 5-ї доби після операції. По пробудженню після анестезії інтенсивність болю, виміряна за ВАШ, при ПВБ складала 66,7 % від рівня, визначеного при СФ, на 1-у добу — 72,9 %, на 5-у — 73,7 %.

ПСТ до анестезії в групах обстежених пацієнтів (СФ і СФ+ПВБ), природно, не розрізнявся, але на подальших етапах дослідження виявилось, що ПВБ сприяла достовірно меншому ПСТ, хоча не так суттєво. Під час пробудження ПСТ склав у разі проведення ПВБ 95,6 % від рівня при СФ, на 1-у добу після операції — 96,9 %, на 5-у — 96,3 %. Але треба пам'ятати, що ПСТ є показником не стану системи кровообігу, а ефективності компенсації тих порушень, що виникають.

СІ при ПВБ достовірно не змінювався, при СФ на етапі пробудження він достовірно знизився, хоча на 5-у добу перестав достовірно відрізнятися від групи хворих, яким робили ПВБ. Отже, ПВБ сприяє більш стабільному СІ у ранньому післяопераційному періоді, водночас СІ є більш важливим показником роботи системи кровообігу, ніж ПСТ. Під час пробудження СІ в групі СФ+ПВБ склав 103,3 % від СІ у групі СФ, на 1-у добу — 105,4 %, на 5-у добу — 102,4 %.

ПКТ — не менш важливий показник функціонування системи кровообігу, ніж СІ. ПКТ визначає величину енергетичних витрат міокарда для забезпечення поточного СІ. За результатами нашого дослідження ПVB суттєво не впливала на ПКТ, але, зважаючи на різницю між групами в СІ, можна сказати, що ПVB забезпечує більшу енергетичну ефективність кровообігу в разі використання ПVB, тобто та ж ПКТ у групі СФ+ПVB забезпечує більший СІ.

Артеріовенозна різниця у вмісті кисню в крові ($C_{(a-v)O_2}$) вважається інформативним показником ступеня гіпоксії. Як і інші показники, до операції він був статистично однаковим в обох групах хворих, але надалі в групі СФ він виявився статистично вищим: при пробудженні в групі СФ+ПVB він склав 97,5 % від рівня групи СФ, на 1-у добу — 96,6 %, на 5-у — 95,7 %.

Рівень лактату впродовж дослідження в обох групах достовірно не змінювався, але різниця між групами, починаючи з етапу пробудження, була достовірною, і в групі СФ+ПVB лактатемія була нижчою. Під час пробудження концентрація лактату в разі застосування ПVB склала 97,5 % від рівня групи СФ, на 1-у добу — 96,6 %, на 5-у — 95,7 %.

Усі наведені показники є складовими інтегральної системи постачання енергії організму. Ці показники можна об'єднати за допомогою показників КР і ЦР. КР відбиває ефективність швидкості споживання кисню, а ЦР — загальну енергетичну ефективність кровообігу.

КР у групі СФ достовірно знизився на етапі пробудження, в групі СФ+ПVB — навпаки, достовірно підвищився. Далі в обох групах КР достовірно не змінювався, але впродовж дослідження залишався достовірно вищим у групі СФ+ПVB: під час пробудження в групі СФ+ПVB він складав 117,6 % від рівня групи СФ, на 1-у добу — 120,5 %, на 5-у — 110,7 %.

ЦР, як і всі інші показники, на 1-му етапі дослідження був однаковим в обох групах, надалі в групі СФ+ПVB достовірних змін не спостерігалось, а в групі СФ на етапі пробудження відбулося достовірне зниження ЦР, який достовірно підвищився тільки на 5-у добу, переставши відрізнятися від рівня

групи СФ+ПВБ. ЦР на етапі пробудження в групі СФ+ПВБ склав 115,5 % від рівня групи СФ, на 1-у добу — 122,5 %, на 5-у — 108,1.

Наведені дані подано в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

**Відмінності показників сили болю та гемодинамічних показників,
залежно від методу анестезії (% від рівня групи СФ)**

Показник	Група	Етап		
		Пробудження	1-а доба	5-а доба
Больовий синдром (бали ВАШ)	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	66,7*	72,9*	73,7*
ПСТ	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	95,6*	96,9*	96,3*
СІ	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	103,3	105,4*	102,4
ПКТ	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	98,3	102,2	95,1
$C_{(a-v)O_2}$	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	97,5*	96,6*	95,7*
Лактат	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	97,5*	96,6*	95,7*
КР	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	117,6*	120,5*	110,7
ЦР	СФ	100	100	100
	СФ+ПВБ	115,5*	122,5*	108,1

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами СФ та СФ+ПВБ ($p < 0,001$).

З табл. 6.1 випливає, що достовірні відмінності стосувалися больового синдрому, $C_{(a-v)O_2}$, лактату, КР і ЦР, але найбільші відмінності спостерігалися в рівнях ВАШ, КР та ЦР. За цими результатами можна дійти певних висновків. ПВБ більш надійно блокує ноцицептивні імпульси, причому — до операції. Це

доводить позитивну роль ПВБ у дії антистрессового захисту анестезії. До того ж ПВБ суттєво підвищує енергетичну ефективність кровообігу під час оперативного втручання у хворих зі злоякісними новоутвореннями легень.

Ми дослідили динаміку й біохімічних маркерів напруженості стресорних реакцій: рівень інсуліну (імунореактивний інсулін — ІРІ), глікемія та значення індексу НОМА.

Кортизол. Завдяки ПВБ напруженість стресорних реакцій достовірно знизилася, про що, зокрема, свідчить динаміка рівня кортизолу. На етапі пробудження кортизолемія в разі застосування ПВБ достовірно не змінилася, тоді як без неї кортизолемія значно й достовірно підвищилася. На 1-у добу після операції кортизолемія зменшилася достовірно в обох групах, але у хворих, яким застосовували ПВБ, вона була достовірно й суттєво меншою. Тільки на 5-у добу концентрація кортизолу не стала залежати від методу анестезії.

Інсулін. ПВБ забезпечила стабільність рівня ІРІ в крові впродовж усього дослідження, під час анестезії із застосуванням тільки СФ рівень ІРІ під час пробудження достовірно підвищився і далі не змінювався.

Глікемія. Попри підвищення рівня інсуліну на етапі пробудження без ПВБ глікемія теж достовірно підвищилася, що дає змогу говорити про підвищення інсулінорезистентності, яка, найімовірніше, зумовлена підвищеною напруженістю стресорних реакцій, про що свідчить зростання рівня кортизолу, який має контрінсулярні властивості. У хворих, яким застосовували ПВБ, глікемія залишалася стабільною і була достовірно нижчою, ніж у хворих, яким ПВБ проводили. Така ж ситуація спостерігалася і на 1-у добу після операції. Тільки на 5-у добу відмінності в глікемії між групами зникли.

Індекс НОМА. Цей показник, як відомо, відбиває ступінь інсулінорезистентності, яка, зі свого боку, визначається напруженістю стресорних реакцій, від якої залежить рівень кортизолу — контрінсулярного чинника. При пробудженні НОМА значно підвищився у хворих, яким ПВБ не робили, і не змінився при застосуванні ПВБ. ПВБ забезпечила й подальшу

стабільність цього показника. На 5-у добу після операції НОМА зрівнявся в обох групах.

Індекс НОМА та кортизолемія були тісно пов'язані з інтенсивністю болю, коли ПВБ не застосовували, у разі її застосування цей зв'язок значно слабшав, насамперед завдяки тому, що рівень болю був менший і не потребував сильної реакції з боку стрес-реалізуючих систем.

Застосування ПВБ під час загальної анестезії на основі севофлурану під час операцій у хворих зі злоякісними захворюваннями легень достовірно знижує частоту виникнення пневмонії, аритмії, артеріальної гіпертензії та ПОНБ в ранньому післяопераційному періоді.

Зважаючи на зазначене, ми дійшли висновків, які виклали в наступному розділі.

ВИСНОВКИ

1. Найчастіше після операцій у хворих зі злоякісними новоутвореннями легень під загальною анестезією на основі севофлурану виникають артеріальна гіпертензія, ПОНБ, пневмонія та аритмії (фібриляції передсердь).

2. Спосіб анестезіологічного забезпечення значно впливає на частоту розвитку післяопераційних ускладнень після операцій у хворих зі злоякісними новоутвореннями легень. Частота артеріальної гіпертензії в ранньому післяопераційному періоді у разі застосування паравертебральної блокади знижувалася з $27,6 \pm 8,3$ до $6,5 \pm 4,4$ ($p < 0,001$), пневмонії — з $10,3 \pm 5,7$ до $3,2 \pm 3,2$ ($p > 0,05$), ПОНБ — з $37,9 \pm 9,0$ % до $9,7 \pm 5,3$ % ($p < 0,001$), частота фібриляції передсердь — з $13,8 \pm 6,4$ до $0 \pm 0,000$ ($p < 0,05$).

3. Енергетична ефективність кровообігу при загальній анестезії на основі севофлурану під час хірургічного лікування злоякісних утворень легень значно підвищувалася в разі додаткового застосування паравертебральної блокади. Кисневий резерв (КР) до операції в обох групах не відрізнявся ($0,82 \pm 0,13$ і $0,79 \pm 0,08$, відповідно, у групах без застосування паравертебральної блокади (ПВБ) та з такою ($p > 0,3$)). На етапі пробудження КР складав $0,74 \pm 0,10$ і $0,87 \pm 0,24$ ($p = 0,06$), відповідно, а на 1-у добу після операції — $0,73 \pm 0,11$ і $0,88 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Тільки на 5-у добу після операції КР перестав розрізнятися між групами: $0,75 \pm 0,10$ і $0,83 \pm 0,23$ ($p > 0,1$), водночас у групі, де не застосували ПВБ, КР залишився достовірно нижчим проти вихідного рівня ($p < 0,04$), тоді як застосування ПВБ дало змогу повернути КР до початкового рівня ($p > 0,4$). Динаміка циркуляторного резерву (ЦР) була схожою. Відповідно до етапів дослідження (до операції, у процесі пробудження, на 1-у та 5-у доби після операції) у групах без застосування ПВБ та з такою ЦР складав $468,0 \pm 93,3$ та

451,0±57,3, відповідно ($p > 0,3$), 381,0±22,8 і 440,1±22,0 ($p < 0,03$), 389,6±70,8 і 477,1±122,1 ($p < 0,001$) і 448,0±82,4 та 484,3±138,3 мВт/м² ($p > 0,2$).

4. Рутинна загальна анестезія на основі севофлурану не забезпечує оптимального антистресорного захисту від оперативного втручання щодо злоякісних новоутворень легень. Цей захист значно покращується при додаванні паравертебральної блокади, що підтверджує динаміка рівнів маркерів напруженості стресорних реакцій, таких, як концентрація кортизолу та значення індексу НОМА. Під час пробудження рівень кортизолу був нижчим у разі застосування ПVB ($p = 0,05$), на 1-у добу після операції $p = 0,07$. На цих же етапах індекс НОМА теж був нижчим ($p = 0,06$).

5. Запропонована схема дає змогу знизити інтенсивність больового синдрому після операції та напруженість стресорних реакцій. Під час пробудження після анестезії ПVB знижує рівень болю з 2,1±0,7 до 1,4±0,5 балів за ВАШ ($p < 0,001$), на 1-у добу — із 4,8±0,8 балів до 3,5±1,1 ($p < 0,001$), на 5-у добу — з 1,9±0,4 до 1,4±0,4 балів ($p < 0,001$). У 1-у добу після операції використання ПVB зробило не потрібним застосування наркотичних анальгетиків, тоді як після загальної анестезії на основі севофлурану в 1-у добу доза морфіну склала 0,27±0,04 мг/кг/доба. Час першого введення морфіну після операції після загальної анестезії на основі севофлурану склав 65,5±10,3 хв, у разі застосування ПVB — 137,6 ± 85,2 хв. ПVB значно не вплинула на показники гемодинаміки та вмісту кисню в крові, але суттєво покращила енергетичну ефективність кровообігу. Це підтверджують показники кисневого та циркуляторного резервів. Перед операцією КР в обох групах не розрізнявся. Під час пробудження після загальної анестезії на основі севофлурану він склав 0,74±0,10, ПVB загальмувала його зниження, він склав 0,87±0,24 ($p < 0,001$). В 1-у добу після загальної анестезії на основі севофлурану був на рівні 0,73±0,11, у разі додавання ПVB — 0,88±0,19 ($p < 0,001$). На 5-у добу — 0,75±0,10 і 0,83±0,23, відповідно ($p > 0,1$). ЦР перед операцією теж в обох групах був однаковим. У разі

загальної анестезії на основі севофлурану на етапі пробудження він склав $381,0 \pm 65,8$ мВт/м², ПВБ дало змогу його зберегти на вищому рівні — $440,1 \pm 122,5$ мВт/м² ($p < 0,03$). Через добу рівні були $389,6 \pm 70,8$ і $477,1 \pm 122,1$ мВт/м², відповідно ($p < 0,001$), на 5-у добу рівні ЦР були $448,0 \pm 82,4$ та $484,3 \pm 138,3$ мВт/м², відповідно ($p > 0,2$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час операцій щодо злоякісних новоутворень легень і в ранньому післяопераційному періоді треба контролювати адекватність антистресорного захисту, рівень якого об'єктивно віддзеркалюють динамічні показники енергокисневого режиму, шкали ВАШ, маркерів стресу (імунореактивний інсулін, глікемія та індекс НОМА), концентрації лактату, кінетичні та енергетичні показники кровообігу (тиск крові, серцевий індекс, потужність кровотоку, газовий склад крові, кисневий та циркуляторний резерв).

2. Інтенсивність болю не має перевищувати 2,5 бали за ВАШ, серцевий індекс має бути в межах норми, потужність кровотоку — не нижчою за 506 мВт/м², кисневий резерв — не нижчим за 0,7, циркуляторний резерв — не нижчим за 400 мВт/м², кортизолемія — не вищою за 230 нг/мл, рівень імунореактивного інсуліну — не вищим за 25 мкОд/мл, індекс НОМА — не вищим за 2,5.

3. Виконання цих рекомендацій може бути досягнуто в разі комбінації загальної анестезії на основі севофлурану з паравертебральною блокадою за такою методикою. Положення пацієнта лежачі на протилежному боці від оперативного втручання з використанням УЗ навігація апаратом «LOGICQe». Після верифікації грудного паравертебрального простору виконати пункцію на рівні Th4-Th5 з введенням 0,25 % розчину лонгокаїну в об'ємі 15–20 мл болюсно з проведенням аспіраційної проби. Запропонована й реалізована методика досягнення адекватного антистресорного захисту дає змогу знизити ризик періопераційних кардіореспіраторних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Forde, P. M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M. M., Felip, E., Broderick, S. R., Brahmer, J. R., Swanson, S. J., Kerr, K., Wang, C., Ciuleanu, T. E., Saylor, G. B., Tanaka, F., Ito, H., Chen, K. N., Liberman, M., Vokes, E. E., Taube, J. M., CheckMate 816 Investigators (2022). Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, 386(21), 1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
3. Liu, S., Zhan, Y., Luo, J., Feng, J., Lu, J., Zheng, H., Wen, Q., & Fan, S. (2019). Roles of exosomes in the carcinogenesis and clinical therapy of non-small cell lung cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 111, 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.088>
4. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку легені: Наказ № 387 від 04.06.2014 р.
5. Sihoe A. D. L. (2020). Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 25 Suppl 2, 49–60. <https://doi.org/10.1111/resp.13920>
6. Крицак, В. (2020). Ускладнення після пневмонектомії та методи їх профілактики і лікування. *Експериментальна і клінічна медицина*, 75(2), 115-120. <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/532>
7. El Shora, H. A., El Beleeby, A. A., Abdelwahab, A. A., Ali, G. A., Omran, T. E., Hassan, E. A., & Arafat, A. A. (2020). Bilateral Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Pain Control Post-Cardiac Surgery:

- A Randomized Controlled Trial. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 68(5), 410–416. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668496>
8. Бойко, В.В., Павлов, А.А., Богун, Ю.В. В., & Гнеденкова, А.М. (2014). Удосконалення періопераційної анестезії в торакальній хірургії. *Харківська хірургічна школа*, 5(50), 74–80
 9. Novak-Janković, V., & Marković-Božić, J. (2019). REGIONAL ANAESTHESIA IN THORACIC AND ABDOMINAL SURGERY. *Acta clinica Croatica*, 58(Suppl 1), 96–100. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.14>
 10. Черній, В.І., & Євсєєва, В.В. (2018). Перспективи застосування протоколів eras у бариатричній хірургії. *Біль знеболення та інтенсивна терапія*. 1, 29-34. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(82\).2018.121954](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(82).2018.121954)
 11. Batchelor, T. J. P., Rasburn, N. J., Abdelnour-Berchtold, E., Brunelli, A., Cerfolio, R. J., Gonzalez, M., Ljungqvist, O., Petersen, R. H., Popescu, W. M., Slinger, P. D., & Naidu, B. (2019). Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 55(1), 91–115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
 12. Mitchell, J. D., Laurie, M., Xia, Q., Dreyfus, B., Jain, N., Jain, A., Lane, D., & Lenihan, D. J. (2023). Risk profiles and incidence of cardiovascular events across different cancer types. *ESMO open*, 8(6), 101830. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101830>
 13. Dobrev, D., Aguilar, M., Heijman, J., Guichard, J. B., & Nattel, S. (2019). Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature reviews. Cardiology*, 16(7), 417–436. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5>
 14. Sturgeon, K. M., Deng, L., Bluethmann, S. M., Zhou, S., Trifiletti, D. M., Jiang, C., Kelly, S. P., & Zaorsky, N. G. (2019). A population-based study

of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European heart journal*, 40(48), 3889–3897.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>

15. Herrmann J. (2019). From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *European heart journal*, 40(48), 3898–3900. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz781>
16. Taketa, Y., Irisawa, Y., & Fujitani, T. (2018). Comparison of analgesic efficacy between two approaches of paravertebral block for thoracotomy: A randomised trial. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 62(9), 1274–1279. <https://doi.org/10.1111/aas.13216>
17. Kammerer, T., Speck, E., & von Dossow, V. (2016). Anästhesie in der Thoraxchirurgie [Anesthesia in thoracic surgery]. *Der Anaesthesist*, 65(5), 397–412. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0173-4>
18. Славута, Г.Б., Дубров, С.О., Понятовський, П.Л., & Гавриленко, О.О. (2021). Вибір оптимального методу періопераційного знеболення при торакотоміях. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 1, 40–48 [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(94\).2021.230612](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230612)
19. Sen, Y., Xiyang, H., & Yu, H. (2019). Effect of thoracic paraspinal block-propofol intravenous general anesthesia on VEGF and TGF- β in patients receiving radical resection of lung cancer. *Medicine*, 98(47), e18088. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018088>
20. Zhao, N., Lu, C., Liu, L., Sun, P., & Han, J. (2020). Intercellular adhesion molecule-1 and S-100 β in sevoflurane combined with epidural anesthesia for radical resection of lung cancer. *Oncology letters*, 19(2), 1544–1550. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11245>
21. Tong, C., Zhu, H., Li, B., Wu, J., & Xu, M. (2019). Impact of paravertebral blockade use in geriatric patients undergoing thoracic surgery on postoperative adverse outcomes. *Journal of thoracic disease*, 11(12), 5169–5176. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.13>

22. Xu, Z. Z., Li, H. J., Li, M. H., Huang, S. M., Li, X., Liu, Q. H., Li, J., Li, X. Y., Wang, D. X., & Sessler, D. I. (2021). Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*, 135(3), 419–432.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003873>
23. Sun, H., Zhang, G., Ai, B., Zhang, H., Kong, X., Lee, W. T., Zheng, H., Yan, T., & Sun, L. (2019). A systematic review: comparative analysis of the effects of propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function in elderly patients with lung cancer. *BMC cancer*, 19(1), 1248.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-6426-2>
24. Wigmore, T. J., Mohammed, K., & Jhanji, S. (2016). Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*, 124(1), 69–79.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000936>
25. Sheybani, S., Attar, A. S., Golshan, S., Sheibani, S., & Rajabian, M. (2018). Effect of propofol and isoflurane on gas exchange parameters following one-lung ventilation in thoracic surgery: a double-blinded randomized controlled clinical trial. *Electronic physician*, 10(2), 6346–6353. <https://doi.org/10.19082/6346>
26. Zhou, Z. G., Liu, R., Tan, H. L., Ji, X. Y., Yi, X. L., & Song, J. F. (2019). The application of dexmedetomidine combined with dezocine in thoracoscopic radical resection of lung cancer and its effect on awakening quality of patients. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(17), 7694–7702.
https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18893
27. Lee, S. H., Kim, N., Lee, C. Y., Ban, M. G., & Oh, Y. J. (2016). Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial. *European journal of anaesthesiology*, 33(4), 275–282.

- <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000405>
28. Shi, Z. G., & Mi, W. D. (2020). Application of dexmedetomidine for lung injury in elderly patients undergoing one-lung ventilation. *Archives of medical science : AMS*, 19(5), 1262–1269.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94944>
 29. Choi, E. J., Yoon, J. P., Choi, Y. M., Park, J. Y., Kim, H. Y., & Byeon, G. J. (2019). Intravenous infusion of dexmedetomidine amplifies thoracic epidural analgesic effect after open thoracotomy: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Medicine*, 98(48), e17983.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017983>
 30. Oh, T. K., Kim, K., Jheon, S., Lee, J., Do, S. H., Hwang, J. W., & Song, I. A. (2018). Long-Term Oncologic Outcomes for Patients Undergoing Volatile Versus Intravenous Anesthesia for Non-Small Cell Lung Cancer Surgery: A Retrospective Propensity Matching Analysis. *Cancer control: Journal of the Moffitt Cancer Center*, 25(1), 1073274818775360.
<https://doi.org/10.1177/1073274818775360>
 31. Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia and analgesia*, 127(5), 1246–1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003668>
 32. Пилипенко, М.М., & Михайлов Б.В. (2021). Передумови для поєднання пропофолу та дексмедетомідину при планових процедурних седациях (огляд літератури та описання власного досвіду). *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*, 3(96), 9–27.
[https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(96\).2021.242135](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(96).2021.242135)
 33. Ali, J. M., Volpi, S., Kaul, P., & Aresu, G. (2019). Does the 'non-intubated' anaesthetic technique offer any advantage for patients undergoing pulmonary lobectomy?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 28(4), 555–558. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy312>
 34. Sun, H., Zhang, G., Ai, B., Zhang, H., Kong, X., Lee, W. T., Zheng, H., Yan, T., & Sun, L. (2019). A systematic review: comparative analysis of

- the effects of propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function in elderly patients with lung cancer. *BMC cancer*, 19(1), 1248. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6426-2>
35. Liang, H., Yang, C. X., Zhang, B., Wang, H. B., Liu, H. Z., Lai, X. H., Liao, M. J., & Zhang, T. (2015). Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1 α . *Journal of anesthesia*, 29(6), 821–830. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2035-7>
 36. de la Gala, F., Piñeiro, P., Reyes, A., Vara, E., Olmedilla, L., Cruz, P., & Garutti, I. (2017). Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 119(4), 655–663. <https://doi.org/10.1093/bja/aex230>
 37. Xu, Z. Z., Li, H. J., Li, M. H., Huang, S. M., Li, X., Liu, Q. H., Li, J., Li, X. Y., Wang, D. X., & Sessler, D. I. (2021). Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*, 135(3), 419–432. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003873>
 38. Wei, W., Zheng, X., & Gu, Y. (2022). Effect of general anesthesia with thoracic paravertebral block on postoperative delirium in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy: a randomized-controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 22(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01532-1>
 39. Zejun, N., Wei, F., Lin, L., He, D., & Haichen, C. (2018). Improvement of recovery parameters using patient-controlled epidural analgesia for video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy in enhanced recovery after surgery: a prospective, randomized single center study. *Thoracic cancer*, 9(9), 1174-1179
 40. Yeung, J. H., Gates, S., Naidu, B. V., Wilson, M. J., & Gao Smith, F. (2016). Paravertebral block versus thoracic epidural for patients

- undergoing thoracotomy. The Cochrane database of systematic reviews, 2(2), CD009121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009121.pub2>
41. Ren, P., Du, Y., He, G., & Jiang, D. (2022). Efficacy and safety of general anesthesia combined with paravertebral blockade on postoperative recovery in patients undergoing pulmonary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*, 14(2), 431–442. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-103>
 42. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 43. Niemi, G., & Breivik, H. (1998). Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 42(8), 897–909. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05348.x>
 44. Lederman, D., Easwar, J., Feldman, J., & Shapiro, V. (2019). Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. *Annals of translational medicine*, 7(15), 356. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.67>
 45. Ren, P., Du, Y., He, G., & Jiang, D. (2022). Efficacy and safety of general anesthesia combined with paravertebral blockade on postoperative recovery in patients undergoing pulmonary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*, 14(2), 431–442. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-103>
 46. Yeung, J. H., Gates, S., Naidu, B. V., Wilson, M. J., & Gao Smith, F. (2016). Paravertebral block versus thoracic epidural for patients

- undergoing thoracotomy. The Cochrane database of systematic reviews, 2(2), CD009121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009121.pub2>
47. Kelava, M., Alfirevic, A., Bustamante, S., Hargrave, J., & Marciniak, D. (2020). Regional Anesthesia in Cardiac Surgery: An Overview of Fascial Plane Chest Wall Blocks. *Anesthesia and analgesia*, 131(1), 127–135. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004682>
 48. Rodriguez-Aldrete, D., Candiotti, K. A., Janakiraman, R., & Rodriguez-Blanco, Y. F. (2016). Trends and New Evidence in the Management of Acute and Chronic Post-Thoracotomy Pain-An Overview of the Literature from 2005 to 2015. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 30(3), 762–772. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.07.029>
 49. Li, Y., Dong, H., Tan, S., Qian, Y., & Jin, W. (2019). 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*, 98(7), e14362. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014362>
 50. Hamilton, C., Alfille, P., Mountjoy, J., & Bao, X. (2022). Regional anesthesia and acute perioperative pain management in thoracic surgery: a narrative review. *Journal of thoracic disease*, 14(6), 2276–2296. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1740>
 51. Horlocker, T. T., Vandermeulen, E., Kopp, S. L., Gogarten, W., Leffert, L. R., & Benzon, H. T. (2018). Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Regional anesthesia and pain medicine*, 43(3), 263–309. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000763>
 52. Bialka, S., Copik, M., Daszkiewicz, A., Rivas, E., Ruetzler, K., Szarpak, L., & Misiolek, H. (2018). Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy-a randomized controlled trial. *Journal of thoracic disease*, 10(8), 4874–4882.

<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.88>

53. Xu, Q., Shi, N. J., Zhang, H., & Zhu, Y. M. (2017). Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: A comparative study. *Molecular medicine reports*, 16(4), 4445–4454. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7144>
54. Xu, Q., Shi, N. J., Zhang, H., & Zhu, Y. M. (2017). Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: A comparative study. *Molecular medicine reports*, 16(4), 4445–4454. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7144>
55. He, G., Yao, T., Zhao, L., Geng, H., Ji, Q., Zuo, K., & Luo, Y. (2020). Atrial fibrillation and alteration of heart rate variability after video-assisted pulmonary lobectomy versus thoracotomy pulmonary lobectomy. *Journal of cardiothoracic surgery*, 15(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01260-6>
56. Ghezel-Ahmadi, V., Ghezel-Ahmadi, D., Beck, G., & Bölükbas, S. (2023). Perioperative systemic magnesium sulfate minimizes the incidence of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection: a prospective observational study. *Journal of thoracic disease*, 15(9), 4648–4656. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-506>
57. Gaudino, M., Di Franco, A., Rong, L. Q., Piccini, J., & Mack, M. (2023). Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *European heart journal*, 44(12), 1020–1039. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad019>
58. Grandhi, R. K., Lee, S., & Abd-Elseyed, A. (2017). The Relationship Between Regional Anesthesia and Cancer: A Metaanalysis. *Ochsner journal*, 17(4), 345–361.
59. Zeng, X., Jiang, J., Yang, L., & Ding, W. (2017). Epidural Dexmedetomidine Reduces the Requirement of Propofol during Total

Intravenous Anaesthesia and Improves Analgesia after Surgery in Patients undergoing Open Thoracic Surgery. *Scientific reports*, 7(1), 3992.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04382-5>

60. Chalam, K. S., Patnaik, S. S., Sunil, C., & Bansal, T. (2015). Comparative study of ultrasound-guided paravertebral block with ropivacaine versus bupivacaine for post-operative pain relief in children undergoing thoracotomy for patent ductus arteriosus ligation surgery. *Indian journal of anaesthesia*, 59(8), 493–498. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.162988>
61. Yeap, Y. L., Wolfe, J. W., Backfish-White, K. M., Young, J. V., Stewart, J., Ceppa, D. P., Moser, E. A. S., & Birdas, T. J. (2020). Randomized Prospective Study Evaluating Single-Injection Paravertebral Block, Paravertebral Catheter, and Thoracic Epidural Catheter for Postoperative Regional Analgesia After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 34(7), 1870–1876. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.01.036>
62. Huang, Q. W., Li, J. B., Huang, Y., Zhang, W. Q., & Lu, Z. W. (2020). A Comparison of Analgesia After a Thoracoscopic Lung Cancer Operation with a Sustained Epidural Block and a Sustained Paravertebral Block: A Randomized Controlled Study. *Advances in therapy*, 37(9), 4000–4014. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01446-3>
63. Xu, D., & Luo, W. (2022). Effect of Ropivacaine Combined with Small Doses of Triamcinolone and Continuous Nerve Block of Unilateral Paravertebral Canal Guided by Ultrasound on Metastasis after Radical Treatment of Lung Cancer. *Journal of oncology*, 2022, 6310081. <https://doi.org/10.1155/2022/6310081>
64. Муризіна, О.Ю., & Клігуненко, О.М. (2017). Кардіопротективні властивості торакальної паравертебральної блокади в гострому періоді закритої торакальної травми різного ступеня тяжкості. *Медицина невідкладних станів*, 5(84), 73–78. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.10>

65. Mai, D., Rao, Y., Chen, D., Li, Q., He, W., Zeng, W., & Xing, W. (2022). *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 42(10), 1526–1531. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2022.10.12>
66. Ren, P., Du, Y., He, G., & Jiang, D. (2022). Efficacy and safety of general anesthesia combined with paravertebral blockade on postoperative recovery in patients undergoing pulmonary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*, 14(2), 431–442. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-103>
67. Alzahrani T. (2017). Pain relief following thoracic surgical procedures: A literature review of the uncommon techniques. *Saudi journal of anaesthesia*, 11(3), 327–331. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_39_17
68. Singh, N. P., Makkar, J. K., Kuberan, A., Guffey, R., & Uppal, V. (2022). Efficacy of regional anesthesia techniques for postoperative analgesia in patients undergoing major oncologic breast surgeries: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Efficacité des techniques d'anesthésie régionale pour l'analgésie postopératoire chez les patientes subissant des chirurgies mammaires oncologiques majeures: une revue systématique et une méta-analyse en réseau d'études randomisées contrôlées. Canadian journal of anaesthesia*, 69(4), 527–549. <https://doi.org/10.1007/s12630-021-02183-z>
69. Kim S. H. (2022). Anatomical classification and clinical application of thoracic paraspinal blocks. *Korean journal of anesthesiology*, 75(4), 295–306. <https://doi.org/10.4097/kja.22138>
70. Синицин, М.М. (2019). Вплив рівня протизапального гормону кортизолу в сироватці крові на частоту виникнення хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії залежно від застосованих методів післяопераційного знеболювання. *Медицина невідкладних станів*, 7, 33–41. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.102.2019.180356>

71. Lei, P., Gao, S., Wang, P., Fan, J., & Ai, X. (2018). Applications of nerve stimulator-guided thoracic paravertebral nerve block plus general anesthesia in small-incision lung cancer surgery. *Journal of cancer research and therapeutics*, 14(Supplement), S213–S217.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.188031>
72. Choi, E. J., Yoon, J. P., Choi, Y. M., Park, J. Y., Kim, H. Y., & Byeon, G. J. (2019). Intravenous infusion of dexmedetomidine amplifies thoracic epidural analgesic effect after open thoracotomy: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Medicine*, 98(48), e17983.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017983>
73. Fujii, T., Shibata, Y., Ban, Y., Shitaokoshi, A., & Nishiwaki, K. (2017). Catheterization in an ultrasound-guided thoracic paravertebral block using thoracoscopy. *Asian journal of anesthesiology*, 55(1), 24–25.
<https://doi.org/10.1016/j.aja.2017.05.004>
74. Haager, B., Schmid, D., Eschbach, J., Passlick, B., & Loop, T. (2019). Regional versus systemic analgesia in video-assisted thoracoscopic lobectomy: a retrospective analysis. *BMC anesthesiology*, 19(1), 183.
<https://doi.org/10.1186/s12871-019-0851-2>
75. Ueda, K., Hayashi, M., Murakami, J., Tanaka, T., Utada, K., & Hamano, K. (2020). Intercostal block vs. epidural analgesia in thoracoscopic lung cancer surgery: a randomized trial. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 68(3), 254–260. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01197-1>
76. Tong, C., Zhu, H., Li, B., Wu, J., & Xu, M. (2019). Impact of paravertebral blockade use in geriatric patients undergoing thoracic surgery on postoperative adverse outcomes. *Journal of thoracic disease*, 11(12), 5169–5176. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.13>
77. Jack, J. M., McLellan, E., Versyck, B., Englesakis, M. F., & Chin, K. J. (2020). The role of serratus anterior plane and pectoral nerves blocks in cardiac surgery, thoracic surgery and trauma: a qualitative systematic review. *Anaesthesia*, 75(10), 1372–1385.

<https://doi.org/10.1111/anae.15000>

78. Khalil, K. G., Boutrous, M. L., Irani, A. D., Miller, C. C., 3rd, Pawelek, T. R., Estrera, A. L., & Safi, H. J. (2015). Operative Intercostal Nerve Blocks With Long-Acting Bupivacaine Liposome for Pain Control After Thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*, 100(6), 2013–2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.08.017>
79. Mehran, R. J., Walsh, G. L., Zalpour, A., Cata, J. P., Correa, A. M., Antonoff, M. B., & Rice, D. C. (2017). Intercostal Nerve Blocks With Liposomal Bupivacaine: Demonstration of Safety, and Potential Benefits. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 29(4), 531–537. <https://doi.org/10.1053/j.semtevs.2017.06.004>
80. Rice, D. C., Cata, J. P., Mena, G. E., Rodriguez-Restrepo, A., Correa, A. M., & Mehran, R. J. (2015). Posterior Intercostal Nerve Block With Liposomal Bupivacaine: An Alternative to Thoracic Epidural Analgesia. *The Annals of thoracic surgery*, 99(6), 1953–1960. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.074>
81. Zu, B., Yang, Y., & Shi, S. (2022). Effects of Different Doses of Dexmedetomidine Combined with Thoracic Paravertebral Nerve Block Anesthesia on Agitation and Hemodynamics in Patients Undergoing Thoracotomy during Recovery. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 7804584. <https://doi.org/10.1155/2022/7804584>
82. Zheng, C., Wang, J., & Xie, S. (2021). Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Nerve Block on Postoperative Pain, Quality of Life, and Recovery in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *BioMed research international*, 2021, 6692815. <https://doi.org/10.1155/2021/6692815>
83. Yeung, J., Middleton, L., Tryposkiadis, K., Kerr, A., Daniels, J., Naidu, B., Melody, T., Goebel, A., Wilson, M., Kumar, S., Szentgyorgyi, L., Flanagan, S., Shah, R., Worrall, A., & Gao, F. (2019). Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and

- paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain (TOPIC): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*, 9(7), e023679. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023679>
84. Kosiński, S., Fryźlewicz, E., Wilkojć, M., Ćmiel, A., & Zieliński, M. (2016). Comparison of continuous epidural block and continuous paravertebral block in postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesiology intensive therapy*, 48(5), 280–287. <https://doi.org/10.5603/AIT.2016.0059>
 85. Gupta, R., Van de Ven, T., & Pyati, S. (2020). Post-Thoracotomy Pain: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Drugs*, 80(16), 1677–1684. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01390-0>
 86. Biçer, C., Ünal, E. N., Aksu, R., Önal, Ö., & Güneş, I. (2019). Adição de dexmedetomidina à bupivacaína em bloqueio paravertebral guiado por ultrassom potencializa o alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidos à toracotomia [Addition of dexmedetomidine to bupivacaine in ultrasonography-guided paravertebral blockade potentiates postoperative pain relief among patients undergoing thoracotomy]. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 69(2), 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.11.002>
 87. Yeung, J., Middleton, L., Tryposkiadis, K., Kerr, A., Daniels, J., Naidu, B., Melody, T., Goebel, A., Wilson, M., Kumar, S., Szentgyorgyi, L., Flanagan, S., Shah, R., Worrall, A., & Gao, F. (2019). Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain (TOPIC): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*, 9(7), e023679. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023679>
 88. Shim, J. G., Ryu, K. H., Kim, P. O., Cho, E. A., Ahn, J. H., Yeon, J. E., Lee, S. H., & Kang, D. Y. (2020). Evaluation of ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative management of video-assisted

thoracoscopic surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Journal of thoracic disease*, 12(8), 4174–4182.

<https://doi.org/10.21037/jtd-20-689>

89. Blichfeldt-Eckhardt, M. R., Andersen, C., Ørding, H., Licht, P. B., & Toft, P. (2018). From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response. *Journal of pain research*, 11, 1541–1548. <https://doi.org/10.2147/JPR.S161303>
90. Geng, C., Tong, C., Li, H., Shi, S., Yu, J., & Huang, L. (2022). Effects of Thoracic Paravertebral Block on Postoperative Anxiety and Depression for Patients Undergoing Thoracoscopic Lung Cancer Radical Surgery. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 7629012. <https://doi.org/10.1155/2022/7629012>
91. Yeung, J., Melody, T., Kerr, A., Naidu, B., Middleton, L., Tryposkiadis, K., Daniels, J., Gao, F., & TOPIC Study Investigators (2016). Randomised controlled pilot study to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain: TOPIC feasibility study protocol. *BMJ open*, 6(12), e012735. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012735>
92. Homma, T., Shimada, Y., Tanabe, K., Akemoto, Y., Ojima, T., Yamamoto, Y., Kitamura, N., & Yoshimura, N. (2021). Adverse factors and postoperative neuropathic pain in challenging video-assisted thoracoscopic surgery. *Annals of palliative medicine*, 10(3), 2849–2858. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1729>
93. Yeung, J. H., Gates, S., Naidu, B. V., Wilson, M. J., & Gao Smith, F. (2016). Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009121.pub2>
94. Homma, T., Doki, Y., Yamamoto, Y., Ojima, T., Shimada, Y., Kitamura, N., & Yoshimura, N. (2018). Risk factors of neuropathic pain after thoracic

- surgery. *Journal of thoracic disease*, 10(5), 2898–2907.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.25>
95. Abd-Elshafy, S. K., Abdallal, F., Kamel, E. Z., Edwar, H., Allah, E. A., Maghraby, H. H. M., Sayed, J. A., Ali, M. S., Elkhayat, H., & Mahran, G. S. K. (2019). Paravertebral Dexmedetomidine in Video-Assisted Thoracic Surgeries for Acute and Chronic Pain Prevention. *Pain physician*, 22(3), 271–280
96. Helander, E. M., Webb, M. P., Kendrick, J., Montet, T., Kaye, A. J., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2019). PECS, serratus plane, erector spinae, and paravertebral blocks: A comprehensive review. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 33(4), 573–581.
<https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.003>
97. Lee, E. K., Ahn, H. J., Zo, J. I., Kim, K., Jung, D. M., & Park, J. H. (2017). Paravertebral Block Does Not Reduce Cancer Recurrence, but Is Related to Higher Overall Survival in Lung Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesia and analgesia*, 125(4), 1322–1328.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002342>
98. Khoronenko, V., Baskakov, D., Leone, M., Malanova, A., Ryabov, A., Pikin, O., & Golovashchenko, M. (2018). Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 24(4), 180–186. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.18-00044>
99. Kang, K., Meng, X., Li, B., Yuan, J., Tian, E., Zhang, J., & Zhang, W. (2020). Effect of thoracic paravertebral nerve block on the early postoperative rehabilitation in patients undergoing thoracoscopic radical lung cancer surgery. *World journal of surgical oncology*, 18(1), 298.
<https://doi.org/10.1186/s12957-020-02071-8>

100. Tam J. K. C. (2023). Opioid prescription guideline is important to enhanced recovery after thoracic surgery protocol. *Journal of thoracic disease, 15*(10), 5275–5277. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1208>
101. Леванда, Л.І., Опанасенко, М.С., Терешкович, О.В., Конік, Б.М., Калениченко, М.І., Шамрай, М.О., Шалагай, С.М., & Лисенко, В.І. (2019). «FAST-TRACK SURGERY» — концепція при оперативному лікуванні фтизіопульмонологічних пацієнтів. *Український пульмонологічний журнал, 2*(Додаток), 53–56.
102. Jack, J. M., McLellan, E., Versyck, B., Englesakis, M. F., & Chin, K. J. (2020). The role of serratus anterior plane and pectoral nerves blocks in cardiac surgery, thoracic surgery and trauma: a qualitative systematic review. *Anaesthesia, 75*(10), 1372–1385. <https://doi.org/10.1111/anae.15000>
103. Георгіянц, М.А., Корсунов, В.А., Пушкар, М.Б. (2022). Внутрішньовенна неопіїдна аналгезія як компонент періопераційного знеболювання: літературний огляд використання ібупрофену для внутрішньовенного застосування. *Emergency Medicine, 18*(1), 21-27. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.145>
104. Tat Bang, H., Thu, T. T. A., Nghia, V. H., Huyen, T. K., Thanh Vy, T., & Tap, N. V. (2023). Efficacy of Enhanced Recovery After Surgery Program for Patients Undergoing Lobectomy for Lung Cancer: A Scoping Review and Single-Center Initial Result in Vietnam. *Cureus, 15*(8), e44084. <https://doi.org/10.7759/cureus.4408>
105. Piccioni, F., Droghetti, A., Bertani, A., Coccia, C., Corcione, A., Corsico, A. G., Crisci, R., Curcio, C., Del Naja, C., Feltracco, P., Fontana, D., Gonfiotti, A., Lopez, C., Massullo, D., Nosotti, M., Ragazzi, R., Rispoli, M., Romagnoli, S., Scala, R., Scudeller, L., AIPO, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri; SIAARTI, Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione Terapia Intensiva; SIC, Società Italiana di Chirurgia; SICT, Società Italiana di Chirurgia Toracica; SIET, Società Italiana di Endoscopia Toracica; SIP, Società Italiana di Pneumologia

- (2020). Recommendations from the Italian intersociety consensus on Perioperative Anesthesia Care in Thoracic surgery (PACTS) part 2: intraoperative and postoperative care. *Perioperative medicine (London, England)*, 9, 31. <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00159>
106. Anwar, S., & O' Brien, B. (2021). The Impact of Remifentanil Infusion During Cardiac Surgery on the Prevalence of Persistent Postsurgical Pain. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 35(2), 467–469. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.13>
107. Frauenknecht, J., Kirkham, K. R., Jacot-Guillarmod, A., & Albrecht, E. (2019). Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 74(5), 651–662. <https://doi.org/10.1111/anae.1458>
108. de Boer, H.D., Detriche, O., & Forget, P. (2017). Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31(4), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.00>
109. Dinges, H. C., Otto, S., Stay, D. K., Bäumllein, S., Waldmann, S., Kranke, P., Wulf, H. F., & Eberhart, L. H. (2019). Side Effect Rates of Opioids in Equianalgesic Doses via Intravenous Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*, 129(4), 1153–1162. <https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000038>
110. Swart, L. M., van der Zanden, V., Spies, P. E., de Rooij, S. E., & van Munster, B. C. (2017). The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs & aging*, 34(6), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0455-9>
111. Shanthanna, H., Paul, J., Lovrics, P., Vanniyasingam, T., Devereaux, P. J., Bhandari, M., & Thabane, L. (2019). Satisfactory analgesia with minimal emesis in day surgeries: a randomised controlled trial of morphine versus hydromorphone. *British journal of anaesthesia*, 122(6), e107–e113. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.036>

112. Синицин, М.М. (2019). Вплив різних методів післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії на адаптаційно-компенсаторні метаболічні реакції організму. *Медицина невідкладних станів*, 8(103), 144–145.
113. Oh, T. K., Kim, H. G., & Song, I. A. (2022). New, long-term opioid use after lung cancer surgery is associated with reduced 2-year survival: a retrospective population-based cohort study in South Korea. *Regional anesthesia and pain medicine*, rapm-2022-103769. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103769>
114. Ohashi, K., Suzuki, H., Sata, Y., Tanaka, K., Yamamoto, T., Sakairi, Y., Wada, H., Nakajima, T., Nozaki-Taguchi, N., Isono, S., Shiko, Y., Kawasaki, Y., & Yoshino, I. (2023). Postoperative pain and quality of life after lung cancer surgery: a prospective observational study. *Annals of palliative medicine*, 12(2), 346–355. <https://doi.org/10.21037/apm-22-207>
115. Pennefather, S.H., Quarterman, C.P.J., Klinger, R.Y., & Kanellakos, G.W. (2019). Pain Management After Thoracic Surgery. In: Slinger, P. (eds) *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00859-8_59
116. Brescia, A. A., Harrington, C. A., Mazurek, A. A., Ward, S. T., Lee, J. S. J., Hu, H. M., Brummett, C. M., Waljee, J. F., Lagisetty, P. A., & Lagisetty, K. H. (2019). Factors Associated With New Persistent Opioid Usage After Lung Resection. *The Annals of thoracic surgery*, 107(2), 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.057>
117. Piccioni, F., Segat, M., Falini, S., Umari, M., Putina, O., Cavaliere, L., Ragazzi, R., Massullo, D., Taurchini, M., Del Naja, C., & Droghetti, A. (2018). Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS Group: perioperative analgesia protocols. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 4), S555–S563. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.86>
118. Yeung, J. H., Gates, S., Naidu, B. V., Wilson, M. J., & Gao Smith, F. (2016). Paravertebral block versus thoracic epidural for patients

- undergoing thoracotomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009121.pub2>
119. El Shora, H. A., El Beleehy, A. A., Abdelwahab, A. A., Ali, G. A., Omran, T. E., Hassan, E. A., & Arafat, A. A. (2020). Bilateral Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Pain Control Post-Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 68(5), 410–416. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668496>
 120. Alzahrani T. (2017). Pain relief following thoracic surgical procedures: A literature review of the uncommon techniques. *Saudi journal of anaesthesia*, 11(3), 327–331. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_39_17
 121. Rodriguez-Aldrete, D., Candiotti, K. A., Janakiraman, R., & Rodriguez-Blanco, Y. F. (2016). Trends and New Evidence in the Management of Acute and Chronic Post-Thoracotomy Pain-An Overview of the Literature from 2005 to 2015. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 30(3), 762–772. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.07.029>
 122. Chapter 25: Anesthesia for Thoracic Surgery (2018). In: Butterworth JF IV, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6th edition. New York, NY: McGrawHill.
 123. Graff, V., & Grosh, T. (2018). Multimodal Analgesia And Alternatives To Opioids For Postoperative Analgesia. *APSF Journal (the Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation)*, 33(2), 33–68.
 124. Bendixen, M., Jørgensen, O. D., Kronborg, C., Andersen, C., & Licht, P. B. (2016). Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 17(6), 836–844. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00173-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00173-X)
 125. McGlory, G., Davis, A., & Kirksey, K. (2018). Multimodal analgesia in critical care. *Nursing Critical Care*, 13(2), 18–23. <https://doi.org/10.1097/01.CCN.0000527222.11558.c3>

126. Чубар, І.В., & Ніколенко, П.Є. (2019). Перші результати застосування мультимодальної анестезії при оперативних втручаннях на органах грудної клітки. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (2), 78–82. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.2.10422>
127. Wick, E. C., Grant, M. C., & Wu, C. L. (2017). Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA surgery*, 152(7), 691–697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
128. Wick, E. C., Grant, M. C., & Wu, C. L. (2017). Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA surgery*, 152(7), 691–697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
129. Homma, T., Doki, Y., Yamamoto, Y., Ojima, T., Shimada, Y., Kitamura, N., Akemoto, Y., Hida, Y., & Yoshimura, N. (2019). Efficacy of 50 mg pregabalin for prevention of postoperative neuropathic pain after video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy: a 3-month prospective randomized controlled trial. *Journal of thoracic disease*, 11(3), 694–701. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.77>
130. Sattari, H., Hashemian, M., Lashkarizadeh, M. R., & Jalalifard, H. (2018). Preoperative Oral Pregabalin Reduces Acute Pain after Thoracotomy. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(9), 1606–1610. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.334>
131. Matsoukis, S. G., Poeran, J., Zubizarreta, N., Cozowicz, C., Mörwald, E. E., Mariano, E. R., & Mazumdar, M. (2018). Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology*, 128(5), 891–902. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002132>
132. De Jong, R., & Shysh, A. J. (2018). Development of a Multimodal Analgesia Protocol for Perioperative Acute Pain Management for Lower

- Limb Amputation. *Pain research & management*, 2018, 5237040.
<https://doi.org/10.1155/2018/5237040>
133. Ніконов, В.В., Лизогуб, К.І., & Лизогуб, М.В. (2020). Застосування декскетопрофену в сучасних підходах до мультимодальної аналгезії. *Медицина невідкладних станів*, 16(5), 28–32.
<https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.5.2020.212221>
134. Eljezi, V., Biboulet, C., Boby, H., Schoeffler, P., Pereira, B., & Duale, C. (2017). The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery. *Pain physician*, 20(6), 509–520.
135. Gelir, İ. K., Güleç, S., & Ceyhan, D. (2016). Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain. *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 28(2), 67–71. <https://doi.org/10.5505/agri.2015.08379>
136. Nir, R. R., Nahman-Averbuch, H., Moont, R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pain (London, England)*, 20(7), 1025–1043.
<https://doi.org/10.1002/ejp.842>
137. Воротинцев, С. (2021). Періопераційна аналгезія у пацієнтів із ожирінням. *Екстрена медицина*, 17(5), 18–26.
<https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240702>
138. Brinck, E. C., Tiippana, E., Heesen, M., Bell, R. F., Straube, S., Moore, R. A., & Kontinen, V. (2018). Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD012033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012033.pub4>
139. Singh, P. M., Panwar, R., Borle, A., Mulier, J. P., Sinha, A., & Goudra, B. (2017). Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surgery for obesity and related diseases : official*

- journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 13(8), 1434–1446.
<https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.02.025>
140. Dong, C. S., Zhang, J., Lu, Q., Sun, P., Yu, J. M., Wu, C., & Sun, H. (2017). Effect of Dexmedetomidine combined with sufentanil for post-thoracotomy intravenous analgesia: a randomized, controlled clinical study. *BMC anesthesiology*, 17(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0324-4>
 141. Wang, Y., Wu, G., Liu, Z., Wei, X., Feng, H., Su, J., & Shi, P. (2023). Effect of oxycodone combined with ultrasound-guided thoracic paravertebral nerve block on postoperative analgesia in patients with lung cancer undergoing thoracoscopic surgery: protocol for a randomised controlled study. *BMJ open*, 13(10), e074416.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074416>
 142. Han, L., Su, Y., Xiong, H., Niu, X., Dang, S., Du, K., Li, Q., Liu, J., Zhang, P., & Li, S. (2018). Oxycodone versus sufentanil in adult patient-controlled intravenous analgesia after abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, multiple-center clinical trial. *Medicine*, 97(31), e11552.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011552>
 143. Li, Y., Dou, Z., Yang, L., Wang, Q., Ni, J., & Ma, J. (2021). Oxycodone versus other opioid analgesics after laparoscopic surgery: a meta-analysis. *European journal of medical research*, 26(1), 4.
<https://doi.org/10.1186/s40001-020-00463-w>
 144. Raff, M., Belbachir, A., El-Tallawy, S., Ho, K. Y., Nagtalon, E., Salti, A., Seo, J. H., Tantri, A. R., Wang, H., Wang, T., Buemio, K. C., Gutierrez, C., & Hadjiat, Y. (2019). Intravenous Oxycodone Versus Other Intravenous Strong Opioids for Acute Postoperative Pain Control: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pain and therapy*, 8(1), 19–39. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0122-4>
 145. Aravagiri, K., Ali, A., Wang, H. C., Candido, K. D., & Knezevic, N. N. (2022). Identifying molecular mechanisms of acute to chronic pain

- transition and potential drug targets. *Expert opinion on therapeutic targets*, 26(9), 801–810. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2137404>
146. Chen, N., Qiao, Q., Chen, R., Xu, Q., Zhang, Y., & Tian, Y. (2020). The effect of ultrasound-guided intercostal nerve block, single-injection erector spinae plane block and multiple-injection paravertebral block on postoperative analgesia in thoracoscopic surgery: A randomized, double-blinded, clinical trial. *Journal of clinical anesthesia*, 59, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.07.002>
147. Zhao, J., Cai, S., Zhang, L., Rao, Y., Kang, X., & Feng, Z. (2022). Progress, Challenges, and Prospects of Research on the Effect of Gene Polymorphisms on Adverse Reactions to Opioids. *Pain and therapy*, 11(2), 395–409. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00374-0>
148. Chiappini, S., Vickers-Smith, R., Guirguis, A., Corkery, J. M., Martinotti, G., Harris, D. R., & Schifano, F. (2022). Pharmacovigilance Signals of the Opioid Epidemic over 10 Years: Data Mining Methods in the Analysis of Pharmacovigilance Datasets Collecting Adverse Drug Reactions (ADRs) Reported to EudraVigilance (EV) and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(6), 675. <https://doi.org/10.3390/ph15060675>
149. Zhang, Y., Yan, W., Chen, Y., Fan, Z., & Chen, J. (2021). Lower Background Infusion of Oxycodone for Patient-Controlled Intravenous Analgesia, Combined with Ropivacaine Intercostal Nerve Block, in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Drug design, development and therapy*, 15, 3535–3542. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S316583>
150. Diaz, S. E., Dandalides, A. M., & Carlin, A. M. (2022). Hospital opioid use predicts the need for discharge opioid prescriptions following laparoscopic bariatric surgery. *Surgical endoscopy*, 36(8), 6312–6318. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09035-x>

151. Blackshaw WJ, Bhawnani A, Pennefather SH, et al. Propensity score-matched outcomes after thoracic epidural or paravertebral analgesia for thoracotomy. *Anaesthesia* 2018;73:444– Blackshaw, W. J., Bhawnani, A., Pennefather, S. H., Al-Rawi, O., Agarwal, S., & Shaw, M. (2018). Propensity score-matched outcomes after thoracic epidural or paravertebral analgesia for thoracotomy. *Anaesthesia*, 73(4), 444–449. <https://doi.org/10.1111/anae.14205>
152. Xu, D., & Luo, W. (2022). Effect of Ropivacaine Combined with Small Doses of Triamcinolone and Continuous Nerve Block of Unilateral Paravertebral Canal Guided by Ultrasound on Metastasis after Radical Treatment of Lung Cancer. *Journal of oncology*, 2022, 6310081. <https://doi.org/10.1155/2022/6310081>
153. Chou, R., Gordon, D. B., de Leon-Casasola, O. A., Rosenberg, J. M., Bickler, S., Brennan, T., Carter, T., Cassidy, C. L., Chittenden, E. H., Degenhardt, E., Griffith, S., Manworren, R., McCarberg, B., Montgomery, R., Murphy, J., Perkal, M. F., Suresh, S., Sluka, K., Strassels, S., Thirlby, R., Wu, C. L. (2016). Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The journal of pain*, 17(2), 131–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
154. Qiu, Y., Lu, X., Liu, Y., Chen, X., & Wu, J. (2022). Efficacy of the intraoperative opioid-sparing anesthesia on quality of patients' recovery in video-assisted thoracoscopic surgery: a randomized trial. *Journal of thoracic disease*, 14(7), 2544–2555. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-50>
155. An, G., Zhang, Y., Chen, N., Fu, J., Zhao, B., & Zhao, X. (2021). Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized

controlled study. *PloS one*, 16(9), e0257279.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257279>

156. Lei, P., Wang, J., Gao, S., Du, B., Wang, H., Li, W., Shi, F., & Shan, A. (2020). Impacto da analgesia pós-toracotomia com dexmedetomidina e morfina em imunócitos: estudo randomizado [Impact of post-thoracotomy analgesia with dexmedetomidine and morphine on immunocytes: a randomized clinical trial]. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 70(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.12.017>
157. Habibi, V., Kiabi, F. H., & Sharifi, H. (2018). The Effect of Dexmedetomidine on the Acute Pain After Cardiothoracic Surgeries: A Systematic Review. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 33(4), 404–417. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0253>
158. Zeng, X., Jiang, J., Yang, L., & Ding, W. (2017). Epidural Dexmedetomidine Reduces the Requirement of Propofol during Total Intravenous Anaesthesia and Improves Analgesia after Surgery in Patients undergoing Open Thoracic Surgery. *Scientific reports*, 7(1), 3992. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04382-5>
159. Alwatari, Y., Vudatha, V., Scheese, D., Rustom, S., Ayalew, D., Sevdalis, A. E., Julliard, W., & Shah, R. D. (2022). Utilization of Supplemental Regional Anesthesia in Lobectomy for Lung Cancer in the United States: A Retrospective Study. *Journal of chest surgery*, 55(3), 225–232. <https://doi.org/10.5090/jcs.21.152>
160. Sudheshna, K. D., Gopinath, R., Ayya, S. S., Kar, P., & Kumar, R. V. (2019). High vs mid thoracic epidural analgesia - A comparative study on the ease of insertion and effects on pain, hemodynamics, and oxygenation in patients undergoing thoracotomies. *Annals of cardiac anaesthesia*, 22(4), 383–387. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_169_18
161. Guerra-Londono, C. E., Privorotskiy, A., Cozowicz, C., Hicklen, R. S., Memtsoudis, S. G., Mariano, E. R., & Cata, J. P. (2021). Assessment of Intercostal Nerve Block Analgesia for Thoracic Surgery: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 4(11), e2133394. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33394>
162. Rav, P. R., & Jaiswa, P. (2017). Thoracic epidural analgesia for breast oncological procedures: A better alternative to general anesthesia. *J Mar Med Soc*, 19, 91–5. https://doi.org/10.4103/jmms.jmms_57_17
163. Neerja Bharti, Shweta N Pokale, Indu Bala & Vikas Gupta (2018) Analgesic efficacy of dexmedetomidine versus fentanyl as an adjunct to thoracic epidural in patients undergoing upper abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 24:1, 16–21. <https://doi.org/10.1080/22201181.2018.1433599>
164. Shaikh, S. I., & Mahesh, S. B. (2016). The efficacy and safety of epidural dexmedetomidine and clonidine with bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 32(2), 203–209. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.182104>
165. Elsabeeny, W. Y., Ibrahim, M. A., Shehab, N. N., Mohamed, A., & Wadod, M. A. (2021). Serratus Anterior Plane Block and Erector Spinae Plane Block Versus Thoracic Epidural Analgesia for Perioperative Thoracotomy Pain Control: A Randomized Controlled Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 35(10), 2928–2936. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.12.047>
166. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації (2010). *Морфологія*, 2, 65–68.
167. Михневич, К.Г., Волкова, Ю.В., Хартанович, М.В., & Лизогуб, М.В. (2020). Енергетичні аспекти кровообігу. Харків: «Планета-Принт».

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Suprun, A., & Lysenko, V. (2022). Evaluation of the efficacy of paravertebral blockade as a component of combined anesthesia in the surgical treatment of pulmonary cancer. *ScienceRise. Medical Science*, 5(50), 4–7.
<https://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.265238> (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)
2. Супрун, А. С. (2023). Вплив паравертебральної блокади на перебіг раннього післяопераційного періоду при оперативному втручанні з приводу злоякісних новоутворень легень в умовах інгаляційної анестезії севофлураном. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 47–55.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.45>
3. Супрун, А. С. (2023). Перебіг інгаляційної анестезії севофлураном за хірургічного лікування хворих зі злоякісними утвореннями легень. *Харківська хірургічна школа*, 4-5, 9–14.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відбивають наукові результати праці

4. Супрун, А. С. (2021). Дослідження впливу стрес-протекторних ефектів різних методів анестезії при хірургічному лікуванні хворих зі злоякісними утвореннями легень на перебіг раннього післяопераційного періоду. Матеріали VII національного конгресу анестезіологів України. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*.

5. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада як метод знеболення при хірургічних втручаннях з приводу раку легень. *The 9 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”*.
6. Супрун, А. С. (2022). Паравертебральна блокада – ефективний метод вибору знеболення при хірургічному лікуванні раку легень. *The 1 st International scientific and practical conference “Eurasian scientific discussions*.
7. Супрун, А. С. (2022). Ефективність паравертебральної блокади при оперативних втручаннях з приводу раку легень. *The 7 th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects”*.
8. Супрун, А. С. (2022) Паравертебральна блокада задля попередження розвитку постторакального больового синдрому при хірургічному лікуванні раку легень». *The 9 th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”*.

Наукові праці, які додатково відбивають наукові результати дисертації

9. Лисенко, В. Й., & Супрун, А. С. (2021). Сучасні методи анестезіологічного забезпечення в онкопульмонології. *Медицина невідкладних станів*, 17(8), 24–32. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245570> (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, підготовка матеріалів до друку).

Підписувачі

Підписувач

Супрун Андрій Сергійович

П.І.Б.

Супрун Андрій Сергійович

Країна

Україна

РНОКПП

3272006077

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача)

10:19:48 19.12.2023

Сертифікат виданий

"Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер

382367105294AF970400000069A90D001FFDC001

Тип носія особистого ключа

ЗНКІ криптомодуль ІТ Гряда-301

Алгоритм підпису

ДСТУ-4145

Тип підпису

Кваліфікований

Тип контейнера

Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису

З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат

Кваліфікований