

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОВСІЄНКО ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.6-089.819-089.5]-042.2

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ
ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА НИРКАХ

Спеціальність: 222 Медицина
(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Т.В. Овсієнко

Науковий керівник: Бондар Михайло Володимирович, к. мед. наук, доцент

КИЇВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Овсієнко Т.В. *Оптимізація мультимодальної анестезії лапароскопічних оперативних втручань на нирках.* – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2023.

Метою даної роботи було підвищити ефективність анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в урології, шляхом вибору оптимальної за складом компонентів мультимодальної малоопіїдної загальної анестезії, яка попереджує розвиток операційного стресу, виникнення побічних ефектів наркотичних анальгетиків, явищ післяопераційної гіпералгезії, наркотичної залежності, і буде сприяти прискореній реабілітації пацієнтів.

Дослідження було побудовано на аналізі використання загальноприйнятих рутинних доз опіїдів та використання мультимодальної малоопіїдної анестезії з додаванням лідокаїну, або дексмететомідину, як анестетичних компонентів, під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Ми вивчали гормональні маркери стресу, зміни гемодинаміки, частоти серцевого ритму, маркерів запалення, інтенсивності болю, перебігу післяопераційного періоду, вплив досліджуваних різновидів загальної анестезії на показники водно-електролітного обміну з позиції оцінки антистресової активності досліджуваних методик знеболювання та оцінювали наявність ускладнень досліджуваних методик.

У ході проспективного відкритого рандомізованого дослідження було обстежено 90 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова» Національної Академії Медичних Наук

України з 2019 по 2022 рік, та відповідали критеріям включення (вік більше 18 років, наявність патології нирок або сечовивідних шляхів, що підлягають лапароскопічним оперативним втручанням, хронічна ниркова недостатність 0-I ст, згода пацієнта на участь в дослідженні).

В залежності від різновиду анестезії всі пацієнти були методом випадкової вибірки розподілені на три дослідні групи по 30 пацієнтів. В групі 1 (контрольній) проводилась стандартна багатокомпонентна анестезія, де основним аналгетичним компонентом були рутинні, високі дози опіоїдів (фентанілу). В групі 2 (лідокаїну) хворим проводилась мультимодальна малоопіодна анестезія з використанням лідокаїну, як анестетичної компоненти, та субнаркотичних доз кетаміну. В групі 3 (дексмедетомідину) хворим проводилась мультимодальна малоопіодна анестезія з використанням, як анестетичної компоненти, дексмедетомідину.

Обстеження проводили в динаміці: до операції, перед оперативним втручанням, інтраопераційно, після операції, та в першу добу післяопераційного періоду.

Всі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала в застосуванні декскетопрофену в дозі 50 мг внутрішньовенно (в/в) за 30 хвилин до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась в/в пропофолу в дозі 2 мг/кг, фентанілу в дозах 1,5-2 мкг/кг, атракуріуму в дозі 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії здійснювалась інгаляцією севофлюрану (мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) – $1,44 \pm 0,25$ об.%). У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1 мг/кг.

Для контролю глибини анестезії у хворих досліджуваних груп використовувався BIS моніторинг, показники якого підтримувались в межах $44 \pm 3,4\%$.

За 30 хв. до закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг. Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг.

Протокол підтримання анестезії у хворих першої (контрольній) групи. У першій групі (контрольній) аналгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався

в/в введенням фентанілу в дозі $3,99 \pm 0,43$ мкг/кг/год.

Протокол підтримання анестезії в групі мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії з використанням лідокаїну. У цій групі застосовувалась мультимодальна малоопіоїдна анестезія з в/в використанням фентанілу в дозі $2,00 \pm 0,24$ мкг/кг/год та в/в лідокаїну (під час інтубації трахеї болюсне введення 1 мг/кг, далі для підтримання анестезії безперервна інфузія зі швидкістю 1,5 мг/кг/год) і субнаркоотичних доз кетаміну – 0,5 мг/кг (перед розрізом шкіри на початку операції).

Протокол підтримання анестезії в групі мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії з використанням дексмететомідину. В цій групі використовувалась мультимодальна малоопіоїдна анестезія з фентанілом в дозі $2,34 \pm 0,18$ мкг/кг/год з додаванням дексмететомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексмететомідину починали відразу після постановки венозного доступу).

Після завершення операції пацієнтів переводили до відділення інтенсивної терапії. В подальшому післяопераційне знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8 годин при слабкому болю, і в комбінації з парацетамолом 1000мг в/в при помірному болю. Якщо за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) рівень болю перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіоїдні препарати (омнопон 1 мл 1% розчину чи морфін 1 мл 1% розчину в/м).

Для оцінки якості досліджуваних методик загальної анестезії ми вивчали гормональні маркери стресу, зміни гемодинаміки, частоти серцевого ритму, маркерів системного запалення, інтенсивність болю, особливості перебігу післяопераційного періоду, вплив досліджуваних різновидів загальної анестезії на показники водно-електролітного обміну з позиції оцінки антистресової активності досліджуваних методик знеболювання.

Також вивчали динаміку концентрації циркулюючого цитокіна ІІ-6, як ключового маркера системної запальної відповіді, до та після операції.

Оцінка перебігу раннього післяопераційного періоду здійснювалась протягом доби під час перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії. Оцінка

ступеню післяопераційного болю визначалась за ВАШ. Основною метою було недопущення рівня післяопераційного болю вище 4 балів. Якщо біль був сильнішим, то пацієнти для додаткового знеболення отримували опіоїди.

В результаті проведеного дослідження було показано, що у хворих всіх дослідних груп після оперативних втручань зареєстрований приріст плазматичної концентрації кортизолу: в контрольній групі – в середньому на 62,19% від вихідного рівня – з $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л до $576,56 \pm 30,41$ нмоль/л; в групі інтранаркозного в/в використання лідокаїну – в середньому на 59,95% - з $528,87 \pm 36,81$ нмоль/л до $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л; в в групі інтранаркозного застосування дексмететомідину – на 15,76% - з $401 \pm 25,29$ нмоль/л до $446,2 \pm 35,14$ нмоль/л. Таким чином, якщо розглядати кортизол, як один із ключових стресорних гормонів, то максимальною антистресовою активністю під час проведення лапароскопічних втручань в урології володіє методика мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії (ММЗА) з використанням як анальгетичної компоненти дексмететомідину.

Кортизол продукується під дією другого регуляторного стресового гормону – АКТГ. Статистично достовірне підвищення концентрації АКТГ плазми крові після оперативного втручання спостерігалось у хворих контрольної групи на 111,86%, у хворих дослідної групи лідокаїну – на 122,02%, а у хворих дослідної групи застосування дексмететомідину – всього на 78,59%. Таким чином, із досліджуваних різновидів загального знеболення найбільшою антистресовою активністю, визначеною за концентрацією ключових стресових гормонів, володіє методика ММЗА, де використовувався дексмететомідин.

Наступною ознакою хірургічного/операційного стресу може бути стресорна гіперглікемія. Рівень глікемії був досліджений у хворих всіх дослідних груп перед операцією, безпосередньо після операції і через день після операції. У хворих всіх дослідних груп в процесі дослідження рівня глікемії зареєстрована однотипна динаміка рівня глікемії, а саме: статистично достовірне підвищення рівня глікемії безпосередньо після оперативного втручання і помірне зниження рівня глюкози крові через день після операції, але цей рівень залишався статистично достовірно

вищим вихідного рівня, що сприймалося абсолютно природньо, оскільки після операції хворі мали післяопераційну травму з ноцицептивною аферентацією різного ступеня.

Моніторинг гемодинаміки та частоти серцевих скорочень на різних етапах анестезій і оперативних втручань не показав наявності стресової стимуляції активності симпатичної нервової системи ні при одному із досліджуваних різновидів загальної анестезії, що може свідчити про повноцінний антиноцицептивний захист від операційної травми при всіх застосованих різновидах анестезіологічного забезпечення. За результатами наших досліджень обидва досліджувані різновиди малоопіюдної анестезії за рівнем знеболення не поступалися традиційній класичній мультимодальній загальній анестезії з використанням стандартних доз фентанілу.

Наступним етапом дослідження стресової перебудови метаболізму у відповідь на операційну травму в умовах трьох досліджуваних методик загальної анестезії під час лапароскопічних оперативних втручань на нирках, було дослідження показників водно-електролітного обміну. Було встановлено, що досліджувані методики ММЗА, захищаючи організм від операційного/хірургічного стресу, оберігають гормональну регуляцію водно-електролітного обміну від стресорної перебудови, а саме: від надмірної продукції АДГ і альдостерону, і, таким чином, негативно не впливають на електролітвидільну і водовидільну функцію нирок.

Дослідження динаміки змін концентрації креатиніну плазми показало, що до оперативного втручання пацієнти всіх трьох дослідних груп мали концентрації креатиніну плазми в межах фізіологічної норми без статистично достовірної різниці. Через день після оперативного втручання в кожній дослідній групі спостерігалось статистично достовірне зростання концентрації креатиніну плазми: в контрольній групі в середньому на 10,5%, в групі застосування лідокаїну як компоненти ММЗА – в середньому на 20% і групі застосування дексмететомідину – в середньому на 16,5%, без статистично достовірної різниці при порівнянні показників креатиніну плазми груп між собою ($P > 0,05$). Таким чином, можна

стверджувати, що за динамікою змін концентрації креатиніну плазми досліджувані різновиди загальної анестезії не впливають на азотвидільну функцію нирок.

Дослідження концентрації сечовини плазми перед оперативним втручанням та через 24 години після, показало, що досліджувані різновиди ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливають на азотвидільну функцію нирок.

Дослідження показників системи згортання крові, таких як протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване співвідношення до операцій, в процесі оперативного втручання, і в ранньому післяопераційному періоді, показало зниження коагуляційного потенціалу в післяопераційному періоді у хворих, де як компонент ММЗА використовувався дексмететомідин, що можна розглядати як позитивну динаміку, яка полягає в зниженні ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. Але в плані профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень за результатами, проведених нами досліджень, певні переваги демонструє дексмететомідин.

Одним з головних моментів, які можуть свідчити про якість періопераційного знеболення, є саме визначення якості післяопераційного знеболення та потреби в додатковому знеболенні опіоїдами, що ми і досліджували. Дослідження інтенсивності больового синдрому в ранньому післяопераційному (п/о) періоді проводилось за допомогою оцінки інтенсивності болю за ВАШ. Про якість періопераційного знеболення також може свідчити наявність ускладнень в п/о періоді, одним з них є післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ).

Оцінюючи виразність п/о больового синдрому в першу добу, ми бачимо достовірну різницю між контрольною групою та двома досліджуваними групами ($p < 0,01$), що може свідчити про те, що додавання до програми анестезіологічного забезпечення лідокаїну або дексмететомідину дає кращу якість знеболення у п/о періоді.

Порівнявши частоту виникнення ПОНБ у хворих всіх дослідних груп, було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів достовірно сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ ($p < 0,05$), що підвищує безпеку анестезіологічної допомоги.

Отже, мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання може знизити частоту виникнення ПОНБ за рахунок зменшення дози опіоїдів. А використання комбінованої терапії є безпечним і ефективним варіантом для лікування гострого болю з метою зниження споживання опіоїдів і, отже, обмеження їх побічної дії.

Таким чином, проведений аналіз ефективності досліджуваних методик анестезії продемонстрував переваги малоопіоїдної анестезії, в порівнянні з анестезією із використанням опіоїдних анальгетиків у звичайних дозах.

Проведене дослідження дозволило розробити ефективну методику мультимодальної малоопіоїдної анестезії, запропонувати нові підходи щодо проведення анестезіологічного забезпечення у пацієнтів із захворюваннями нирок, яким проводились лапароскопічні операції на нирках, що дозволяє знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнтів та попередити ризик прогресування ниркової недостатності.

Ключові слова: анестезіологія, анестезія, лідокаїн, малоопіоїдна анестезія, нестероїдні протизапальні препарати, лапароскопія, післяопераційний біль, дексмететомідин, опіоїдний анальгетик, біль, ВАШ, післяопераційна нудота та блювання, післяопераційний період, ускладнення, хронічна ниркова недостатність.

ANNOTATION

Ovsiienko T.V. Optimization of multimodal anesthesia of laparoscopic surgical interventions on the kidneys. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of doctor of philosophy in the field of knowledge 22 Health care in the specialty 222 Medicine (scientific specialty "anesthesiology and intensive care"). – PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The study aim was to improve the effectiveness of anesthesiological support for laparoscopic surgeries in urology by selecting an optimal composition of components for multimodal low-opioid general anesthesia. This approach prevents the development of surgical stress, the occurrence of side effects induced by opioid pain relievers, postoperative hyperalgesia phenomena, substance addiction, and contributes to the accelerated patient aftercare.

The study was based on the analysis of the use of commonly accepted routine opioid doses and the use of multimodal low-opioid anesthesia with adding lidocaine or dexmedetomidine as anesthetic components during laparoscopic renal surgeries. We studied stress hormones, hemodynamic changes, heart rate frequency, inflammatory markers, pain intensity, postoperative course, the impact of the investigated types of general anesthesia on fluid and electrolyte balance indicators from the perspective of assessing the anti-stress activity of the studied pain relief techniques, and evaluated the complications, associated with the techniques studied.

Within a prospective open randomized study, 90 patients, hospitalized at the State-Owned Enterprise "Institute of Urology named after academician O.F. Vozyanov of the National Academy of Medical Sciences" of Ukraine from 2019 to 2022, were examined and met the inclusion criteria (age over 18 years, kidney or urinary tract disease

demanding laparoscopic surgery, chronic renal insufficiency stage 0-I, patient's consent to participate in the study).

Depending on the type of anesthesia, all patients were randomly assigned to three experimental groups of 30 patients each. Standard multimodal anesthesia, involving routine high opioid doses (fentanyl), as the principal pain reliever components, was performed in Group 1 (control group). In Group 2 (lidocaine group), patients received multimodal low-opioid anesthesia with the use of lidocaine as an anesthetic component and sub-narcotic doses of ketamine. In Group 3 (dexmedetomidine group), patients received multimodal low-opioid anesthesia involving dexmedetomidine as an anesthetic component.

The examination was conducted dynamically: before the operation, prior to the surgical intervention, intraoperatively, after the operation, and within the first day of the postoperative period.

Endotracheal anesthesia was implied in all patients who underwent surgery. Premedication involved dexketoprofen at a dose of 50 mg intravenously (IV) 30 minutes prior to the operation. Induction of general anesthesia was performed by intravenous administration (IV) of propofol at a dose of 2 mg/kg, fentanyl at doses of 1.5-2 mcg/kg, and atracurium at a dose of 0.6 mg/kg. Anesthesia maintenance was achieved by means of inhalation of sevoflurane (minimum alveolar concentration (MAC) - $1.44 \pm 0.25\%$). If necessary, to enhance neuromuscular blockade, additional intravenous administration (IV) of atracurium was given at a dose of 0.1 mg/kg.

BIS monitoring was used to control the depth of anesthesia in patients of the groups studied, with the values maintained within the range of $44 \pm 3.4\%$.

30 minutes before the end of the operation, nefopam 20 mg was injected intramuscularly. Patients received paracetamol intravenously at a dose of 1000 mg for postoperative pain relief in the early postoperative period after the operation completion.

Anesthesia maintenance protocol for patients in the first (control) group. In the first (control) group, the painkilling effect of general anesthesia was provided by intravenous injection of fentanyl at a dose of $3.99 \pm 0.43 \mu\text{g/kg/h}$.

Anesthesia maintenance protocol for the group receiving multimodal low-opioid general anesthesia with lidocaine. In this group, multimodal low-opioid anesthesia was applied by means of IV fentanyl at a dose of 2.00 ± 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and IV lidocaine (bolus dose of 1 mg/kg simultaneously with intubation, followed by continuous infusion at a rate of 1.5 mg/kg/h) and subanesthetic doses of ketamine - 0.5 mg/kg (before skin incision at the beginning of the operation).

Anesthesia maintenance protocol for the group receiving multimodal low-opioid general anesthesia with dexmedetomidine. In this group, multimodal low-opioid anesthesia was utilized with fentanyl at a dose of 2.34 ± 0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ combined with dexmedetomidine at a dose of 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (dexmedetomidine infusion started immediately after placing venous access). After the operation completion, patients were transferred to the intensive care unit. Subsequently postoperative pain management involved 50 mg dexketoprofen intramuscularly every 8 hours for mild pain, and in combination with IV 1000 mg paracetamol for moderate pain. Patients received opioid medications (1 ml of Omnopon 1% solution or 1 ml of morphine 1% solution intramuscularly) for pain relief, if the pain level exceeded 4 points on the visual analog scale (VAS).

For quality assessment of the general anesthesia techniques, we studied stress hormones, hemodynamic changes, heart rate, systemic inflammatory markers, pain intensity, postoperative period features, and the impact of general anesthesia types on fluid and electrolyte balance values in terms of assessing the pain relieving and stress-reducing activity of the studied techniques.

The shifts in circulating cytokine IL-6 concentration, as a key marker of systemic inflammatory response, were also studied before and after the surgery.

The assessment of the early postoperative period was carried out within the first 24 hours of the patient stay in the intensive care unit. The intensity of postoperative pain was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS). The main goal was to prevent the pain level from exceeding 4 points. If the pain was more severe, patients received opioids for additional pain relief.

The study revealed the growth of cortisol plasma levels in patients of all experimental groups after surgical interventions: by 62.19%, on average, from the baseline level - from 373.83 ± 28.22 nmol/L to 576.56 ± 30.41 nmol/L in the control group; by 59.95%, on average, in the group with IV lidocaine - from 528.87 ± 36.81 nmol/L to 790.43 ± 45.79 nmol/L; by 15.76% in the group implying IV dexmedetomidine, - from 401 ± 25.29 nmol/L to 446.2 ± 35.14 nmol/L. Thus, considering cortisol as one of the key stress hormones, the MMGA technique with dexmedetomidine as an analgesic component demonstrates the highest anti-stress activity during laparoscopic interventions in urology.

Cortisol production is induced by another regulatory stress hormone, ACTH. A statistically significant increase in postoperative plasma ACTH level was observed in the control group patients by 111.86%, in lidocaine-using experimental group by 122.02%, and dexmedetomidine-using experimental group by only 78.59%. Thus, among the types of general anesthesia, the MMGA method with dexmedetomidine faced the highest anti-stress activity, according to the key stress hormones levels detected.

Another sign of the stress response to surgery/operation can be stress-induced hyperglycemia. The level of glycemia was examined in patients from all experimental groups before the surgery, immediately after the surgery, and one day after the surgery. In all experimental groups, consistent glycemia dynamics was observed during the study, namely, a statistically significant increase in glycemia level instantly after the surgical intervention and a slight decrease in blood glucose level a day after the surgery. However, this level remained statistically significantly higher than the initial level, which was considered natural since patients had postoperative trauma with varying degrees of nociceptive afferentation.

Hemodynamics and heart rate Monitoring at different stages of anesthesia and surgical interventions revealed no evidence of stress-induced stimulation of sympathetic nervous system activity in any of general anesthesia types. This suggests a comprehensive antinociceptive protection focused on surgical injury with all the anesthesia techniques applied. According to the results of our study, both investigated types of minimal-dose

opioid anesthesia were not inferior to the conventional standard multimodal general anesthesia using typical fentanyl doses in terms of pain control level.

The next stage of the study on stress-induced metabolic changes in response to surgical injury during laparoscopic kidney surgeries involved investigating the indicators of fluid and electrolyte balance in the context of three investigated types of general anesthesia, including the early postoperative period. It was found that the investigated types of MMGA, while protecting the body from surgical stress, preserve the hormonal regulation of fluid and electrolyte balance from stress-induced disturbances. Specifically, they prevent excessive production of ADH and aldosterone, thus not negatively affecting the electrolyte and fluid excretion kidney functions.

The study of plasma creatinine dynamics evinced that prior to the surgery, patients in all three experimental groups had plasma creatinine levels within normal limits without any statistically significant differences. A day after the surgical intervention, each experimental group showcased a statistically significant increase in plasma creatinine levels: the control group showed an average increase of 10.5%, the group using lidocaine as a component of MMGA displayed a 20% average increase, and the group using dexmedetomidine showed a 16.5% average increase. There were no statistically significant differences when comparing the plasma creatinine levels between the groups ($p > 0.05$). Thus, based on the shifts in plasma creatinine levels, it worth concluding that the general anesthesia types do not affect the renal nitrogen excretion function.

The investigation of plasma urea concentration prior to the surgical intervention and 24 hours after, evidenced that the studied types of MMGA involving lidocaine and dexmedetomidine do not significantly affect the nitrogen excretion kidney function.

In patients exposed to the studied variations of general anesthesia, the investigation of shifts in blood coagulation system parameters, such as prothrombin time, prothrombin index, and international normalized ratio during the surgical procedure and early postoperatively showcased a coagulation potential decline postoperatively in patients who received dexmedetomidine as a component of MMGA. This can be considered as a positive trend, indicating a reduced risk of postoperative thromboembolic complications.

Thus, the use of MMGA techniques with lidocaine and dexmedetomidine did not significantly affect the coagulation potential. However, in terms of preventing postoperative thromboembolic complications, our research findings suggest certain pros of dexmedetomidine.

One of the key factors, investigated by us, that can indicate the quality of perioperative anesthesia is assessing the quality of postoperative pain control and the demand for additional opioid analgesia. The intensity of pain in the early postoperative period was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS). Complications in the postoperative period, such as postoperative nausea and vomiting (PONV), can also indicate the quality of perioperative anesthesia.

When assessing the severity of postoperative pain syndrome in the first day, we can trace a significant difference between the control group and two experimental groups ($p < 0.01$), indicating that lidocaine or dexmedetomidine, added to the anesthetic management program, provides better pain relief quality in the postoperative period.

By comparing the frequency of PONV occurrence in patients from all experimental groups, it was determined that reducing the perioperative use of opioids significantly contributes to a decrease in the frequency of PONV development ($p < 0.05$), thereby enhancing the safety of anesthetic care.

Therefore, a multimodal approach to postoperative analgesia can reduce the frequency of PONV occurrence by reducing the opioid dose. The use of combination therapy is a safe and effective option for treating acute pain with the aim of reducing opioid consumption and, consequently, limiting their side effects.

Thus, the analysis of the effectiveness of investigated anesthesia techniques demonstrated the pros of low-opioid anesthesia compared to anesthesia with routine opioid doses.

The research, conducted, allowed for the development of an effective technique of multimodal low-opioid anesthesia and proposed new approaches to anesthesia management in patients with kidney disease being previously exposed to laparoscopic kidney surgery. This enables reducing the level of complications in this patient cohort and mitigating the risk of progressive kidney failure.

Keywords: anesthesiology, anesthesia, lidocaine, low-opioid anesthesia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, laparoscopy, postoperative pain, dexmedetomidine, opioid analgesic, pain, VAS, postoperative nausea and vomiting, postoperative period, complications, chronic renal failure.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації, в яких відображені основні наукові результати дисертації:

1. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Мультиmodalьна малоопіодна анестезія: компоненти й механізми формування. Медицина невідкладних станів. – 2020. – №2. – Том 16. – С. 15-24. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203136> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
2. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Мультиmodalьна малоопіодна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Патолофізіологічні аспекти виникнення цього ускладнення. Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. –№1(29). – Том 6. – С. 101-106. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.101> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
3. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Вплив малоопіодної анестезії на частоту виникнення післяопераційної нудоти та блювання при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. – 2021. –№2. – Том 17. –С. 42-48. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230636> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
4. Овсієнко Т.В. Використання дексмедетомідину в програмі мультиmodalьної малоопіодної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. –2022. – №2. – Том 18. –С. 58-65.

- <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1476> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
5. Овсієнко Т.В. Дексмететомідин у програмі мультимодальної малоопіюдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології. Здоров'я чоловіка. –2022. – №1-2. –С. 62-67. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.1-2.2022.264034> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
 6. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2022. – №4(76). –С. 51-61. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(76\).2022.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07) (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Використання мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Конгрес анестезіологів України 19-21 вересня 2019 року, Київ. – С. 78-79.
8. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Досвід використання мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «Тріщинські читання» 16-19 жовтня 2019 м. Київ. – С. 139-140.
9. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Мультимодальна малоопіюдна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 м. Київ.

10. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. «Мультимодальна малоопіюдна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання» Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю “Young science 2.0” (20 листопада 2020 року, Київ).
11. Овсієнко Т.В., Лоскутов О.А., Бондар М.В. Порівняння антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної анестезії при проведенні лапароскопічних хірургічних втручань на нирках. Збірник матеріалів Британ.-укр. симп. (БУС-13) Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії. 21-24 квітня 2021 м. Київ. – С. 39-41.
12. Овсієнко Т.В. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюдної загальної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тріщинські читання» 20-22 жовтня 2021 м. Київ.
13. Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O. Comparison of analgesic efficacy of varieties of multimodal anesthesia in renal laparoscopic surgery / *European Journal of Anaesthesiology*. – 2021. Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 31
14. Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O. Assessment of antinociceptive efficacy of dexmedetomidine in multimodal anesthesia during laparoscopic renal surgery / *European Journal of Anaesthesiology*. – 2022. Volume 39 (e-Supplement 60). – P. 5

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ		22	
ВСТУП		24	
РОЗДІЛ 1	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31	
	1.1	Механізми формування мультимодальної малоопіодної загальної анестезії	31
		1.1.1 Механізми формування, проведення та модуляції ноцицептивної/больової імпульсації	31
		1.1.2 Механізм дії наркотичних анальгетиків/опіатів	34
		1.1.3 Механізм анальгетичної дії нестероїдних протизапальних препаратів	39
		1.1.4 Механізми анальгетичної дії кетаміну та магнію сульфату	41
		1.1.5 Механізми анальгетичної дії дексмедетомідину і клонідину	43
		1.1.6 Механізм анестетичної дії лідокаїну	43
	1.2	Патофізіологія хірургічної стрес-відповіді та її значимість	44
		1.2.1 Патофізіологія секреції кортизолу у відповідь на хірургічне втручання	46
	1.3	Хірургічний стрес і загальна анестезія	48
	1.4	Обґрунтування вибору препаратів для мультимодальної малоопіодної загальної анестезії	54
	1.5	Механізми виникнення післяопераційної нудоти та блювання, індукованої опіоїдами	62
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	65	

	2.1	Характеристика пацієнтів	65
	2.2	Анестезіологічне забезпечення в групах дослідження	68
	2.3	Методи дослідження	70
	2.4	Архівація, статистична обробка та представлення результатів	74
Висновки до розділу 2.			75
РОЗДІЛ 3	ОЦІНКА АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АНТИСТРЕСОРНОЇ АКТИВНОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРОГРАМ МУЛЬТИМОДАЛЬНИХ МАЛООПІЇДНИХ ЗАГАЛЬНИХ АНЕСТЕЗІЙ		76
	3.1	Динаміка рівня кортизолу плазми, як показника стресової перебудови метаболізму організму пацієнтів в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення	76
	3.2	Динаміка рівня адренокортикотропного гормону плазми, як показника стресової перебудови метаболізму організму пацієнтів в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення	78
	3.3	Динаміка рівня глюкози плазми, як показника стресової перебудови метаболізму організму в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення	80
	3.4	Порівняльна характеристика змін артеріального тиску залежно від програми анестезіологічного забезпечення у пацієнтів	83
	3.5	Порівняльна характеристика змін частоти серцевих скорочень залежно від програми анестезіологічного забезпечення у пацієнтів	85

	3.6	Вплив досліджуваних різновидів загальної анестезії на показники водно-електролітного обміну з позиції оцінки антистресової активності досліджуваних методик знеболювання	88
	3.7	Дослідження наявності і ступеня виразності змін коагуляційного статусу під час проведення досліджуваних програм загального знеболення з метою оцінки повноцінності антиноцицептивного захисту під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології	89
	3.8	Оцінка виразності системної запальної реакції організму до і після оперативних втручань в умовах досліджуваних різновидів загального знеболення	94
Висновки до розділу 3			96
РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК, ЗАЛЕЖНО ВІД ДОСЛІДЖУВАНОВОГО РІЗНОВИДУ ПРОГРАМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ		98
	4.1	Динаміка показників функціонального стану нирок залежно від програми анестезіологічного забезпечення	98
Висновки до розділу 4			100
РОЗДІЛ 5	ВПЛИВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА РЕАБІЛІТАЦІЮ ХВОРИХ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОГРАМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ		101

	5.1	Аналіз ефективності післяопераційного знеболення залежно від схеми анестезіологічного забезпечення	101
Висновки до розділу 5			105
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		107
ВИСНОВКИ			129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ			133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ			136
ДОДАТКИ			151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АДГ – антидіуретичний гормон

АКТГ – адренкортикотропний гормон

АТд – діастолічний артеріальний тиск

АТс – систолічний артеріальний тиск

АЧТЧ - активований частковий тромбoplastиновий час

в/в – внутрішньовенно

в/м – внутрішньом'язово

ВАШ – візуально аналогова шкала

ГАМК – гамма – аміномасляна кислота

ГГНС – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система

ДВСЗК – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові

ЕКГ – електрокардіограма

ЕНД – ендорфіни

ЕНК – енкефаліни

ЕОП – ендогенні опіюїдні пептиди

ЕОС – ендогенні опіюїдні системи.

ЛПС – лапароскопія

МАК – мінімальна альвеолярна концентрація

ММЗА - мультимодальна малоопіюїдна загальна анестезія

МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення

МСС – мисково-сечовідний сегмент

НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати

ОР – опіатні рецептори

ПІТ – палати інтенсивної терапії

ПОНБ – післяопераційна нудота та блювання

ПСНС – парасимпатична нервова система

ПТІ – протромбіновий індекс

САТ – середній артеріальний тиск

СЗР – системна запальна реакція

СНС – симпатичний відділ автономної нервової системи
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХРТЗ – хеморецептор тригерної зони
ЦНС - центральна нервова система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
BIS – біспектральний індекс
FiO₂ - фракція кисню у повітрі, що вдихається
IL₁ – інтерлейкін
NMDA – N-метил-ди-аспартатні - рецептори
PetCO₂ – вміст вуглекислого газу у повітрі, що видихається
Pg - простагландини
SpO₂ – рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем
TNF – фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Актуальність теми. Основною передумовою появи концепції малоопіоїдної загальної анестезії було зафіксоване явище формування наркотичної залежності у пацієнтів, які були прооперовані з різного приводу під загальною багатокомпонентною анестезією з використанням рутинних доз наркотичних анальгетиків: фентанілу, альфентанілу, суфентанілу, реміфентанілу [1]. Вірогідність розвитку наркотичної залежності різко зростає в перші дні терапії опіоїдами (особливо після 5 днів) та після 1 місяця прийому наркотичних анальгетиків. Тому згідно рекомендацій CDC лікування гострого болю наркотичними анальгетиками повинно бути максимально коротким. Призначення опіоїдів менше 7 діб, а в ідеалі менше 3 діб, може знизити вірогідність розвитку наркотичної залежності від опіоїдів [2]. По даним дослідження за 2017 рік, 49 тис. американців померли від передозування опіоїдів [2-5].

Першим кроком до вирішення проблеми післяопераційного звикання до наркотиків стало суттєве обмеження дози інтраопераційних опіоїдів і їх заміна на комбінації нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), лідокаїну, нефопаму, парацетамолу, дексмедетомідину. Така методика загальної анестезії отримала назву – мультимодальна малоопіоїдна загальна анестезія (ММЗА) [6, 7].

Концепція мультимодальної аналгезії, має на увазі застосування ліків з різноманітними механізмами дії для зняття болю, які діють на різні ланки більпровідної системи, та мінімізують використання наркотичних анальгетиків [7]. Мультимодальна аналгезія доповнює принцип профілактичного знеболювання, в якому пацієнти отримували ненаркотичні анальгетики до та під час операції, щоб звести до мінімуму ноцицептивну стимуляцію та подальшу центральну сенситизацію, яка може розвинути після травми тканин [3, 8, 9].

Другою передумовою необхідності впровадження вищевказаного різновиду загальної анестезії стало явище синдрому гіпералгезії, який розвивається в ранньому післяопераційному періоді після інтраопераційного використання високих доз опіоїдів [10-13].

І третьою передумовою використання ММЗА були випадки розвитку центральної опіатної депресії дихання в ранньому післяопераційному періоді, що іноді закінчувались гіпоксичною зупинкою кровообігу. Ці питання стають особливо актуальними при анестезії у пацієнтів з ожирінням [14], геріатричних хворих, та у тих, хто має синдром обструктивного апное сну [15, 16]. Незважаючи на те, що критичні стани пов'язані з опіоїд-індукованим порушенням вентиляції легень не є частими, однак гіпоксемія, пов'язана з опіоїдною аналгезією є досить високою 12,5-20% [17-19].

Методика ММЗА дуже швидко набула популярності і стала досить широко використовуватись в різних областях хірургії, починаючи від абдомінальної хірургії [20, 21], до кардіохірургії [22-24].

Серед цих побічних ефектів з точки зору авторів наукових публікацій найбільш життєво небезпечними вважаються сонливість, депресія дихання і м'язева ригідність (ригідність дихальної мускулатури) [25-28].

Необхідно відмітити, що інтраопераційне застосування рутинних доз наркотичних анальгетиків зумовлює цілий ряд інших побічних (іноді життєво небезпечних) ефектів, особливо у пацієнтів зі скомпрометованими нирками, через які здійснюється виведення опіатів і їх метаболітів, після їх трансформації в печінці шляхом метилювання і глюкуронізації [29].

Більшість опіоїдів перетворюється в полярні метаболіти, які екскретуються нирками. У хворих з нирковою недостатністю відбувається накопичення активних метаболітів опіатів в організмі. Під дією опіатів знижується функція нирок і, ймовірно, що на фоні зниження їх перфузії, може збільшуватися виділення антидіуретичного гормону (АДГ), підвищуватися тонус сечоводів, сечового міхура, сфінктера сечівника (спазм сфінктера сечового міхура) [30-32].

З причини множинних побічних ефектів різного ступеня тяжкості, опіоїди для післяопераційної аналгезії слід використовувати з обережністю. Стратегії зниження споживання опіоїдів можуть допомогти обмежити негативні наслідки застосування останніх та підвищити комфорт пацієнтів [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Це когортне проспективне дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724 терміни виконання 2019–2023 рр.

Мета дисертаційної роботи: підвищити ефективність анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в урології, шляхом вибору оптимальної за складом компонентів мультимодальної малоопієдної загальної анестезії, яка буде попереджувати розвиток операційного стресу, виникнення побічних ефектів наркотичних анальгетиків, явищ післяопераційної гіпералгезії, наркотичної залежності, і буде сприяти прискореній реабілітації пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив класичного ведення анестезії та мультимодальної малоопієдної анестезії при проведенні лапароскопічних операцій на нирках на вираженість операційного стресу і післяопераційного болю.
2. Визначити антиноцицептивну/антистресову ефективність додавання лідокаїну та дексмететомідину, як компонентів мультимодальної малоопієдної анестезії при проведенні лапароскопічних операцій в урології на основі визначення основних показників стресорної перебудови метаболізму, а саме: основних стресових гормонів: адренкортикотропного гормону і кортизолу плазми, рівня глікемії; основних показників периферичної гемодинаміки, біохімічних показників водно-електролітного обміну.
3. Визначити антиноцицептивну/антистресову ефективність додавання лідокаїну та дексмететомідину, як компонентів мультимодальної малоопієдної анестезії при проведенні лапароскопічних операцій в урології на основі визначення змін післяопераційного/післятравматичного коагуляційного статусу та виразності запальної відповіді.
4. Порівняти ефективність різних варіантів мультимодальної малоопієдної анестезії в плані адекватності інтра- та післяопераційної антиноцицептивної

активності/знеболення, захисту від операційного стресу, впливу на функції нирок, наявності небажаних побічних ефектів.

5. Розробити та впровадити в практичну діяльність оптимальну в плані антиноцицептивного захисту методику анестезіологічного забезпечення при лапароскопічних операціях на нирках.

Об'єкт дослідження: анестезіологічне забезпечення при лапароскопічних операціях на нирках.

Предмет дослідження: мультимодальна малоопіюдна загальна анестезія, як метод анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій на нирках.

Методи дослідження:

1. Клінічні спостереження (анамнез життя, анамнез хвороби, фізикальні, антропометричні дослідження, клінічний огляд);
2. Інструментальні методи дослідження (пульсоксиметрія, вимір частоти серцевих скорочень (ЧСС), АТс, АТд, САТ, BIS);
3. Візуальна аналогова шкала (ВАШ).
4. Аналіз біохімічних показників, які відображають водовидільну, електролітну і азотвидільну функцію нирок, визначення концентрації біохімічних показників крові, які характеризують реакцію організму на операційний/хірургічний стрес, концентрацію кортизолу плазми, адренкортикотропного гормону, глюкози.
5. Для узагальнення результатів проведеного дослідження та визначення їх достовірності використовували математико-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнено дані щодо впливу схем анестезіологічного забезпечення на основні маркери стресу, розвиток запальної відповіді, коагуляційний потенціал при проведенні лапароскопічних операцій на нирках. Уточнені дані щодо частоти небажаних ефектів та ускладнень різних методик анестезіологічного забезпечення цих операцій.

Доведено, що обидва досліджувані різновиди ММЗА за рівнем знеболення не поступаються традиційній класичній багатокomпонентній загальній анестезії з

використанням високих доз наркотичного анальгетика фентанілу. Найбільшою антистресовою активністю, визначеною за концентрацією ключових стресових гормонів, володіє методика ММЗА, де використовувався дексмететомідин (приріст плазматичної концентрації кортизолу та АКТГ в цій групі складає 15,76% ($p < 0,001$) та 78,59% ($p < 0,01$), що достовірно менше ніж в досліджуваних групах).

Доведено, що застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. Незначне зниження коагуляційного потенціалу ($p < 0,05$) в післяопераційному періоді у хворих, де як компонента ММЗА використовувався дексмететомідин, можна розглядати як позитивний ефект, суть якого полягає в зниженні ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень.

Доповнено дані, що досліджувані різновиди ММЗА, захищаючи організм від операційного/хірургічного стресу, запобігають стресорній перебудові гормональної регуляції водно-електролітного обміну і, таким чином, негативно не впливають на електролітвидільну, водовидільну та азотвидільну функцію нирок.

Доведено, що додаткове введення у схему анестезії лідокаїну або дексмететомідину, на фоні інтраопераційного введення нефопаму та інфузії парацетамолу забезпечують адекватне знеболення у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжувалося розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу добу після операції ($p < 0,05$), а також зменшення дози періопераційного використання опіоїдів, що достовірно сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ ($p < 0,05$), що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

Доповнені та уточнені дані, що додаткове введення в схему анестезії лідокаїну знижує запальну відповідь, про що свідчить достовірне зниження плазматичної концентрації IL-6 з $8,59 \pm 2,03$ пг/мл до $3,96 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$) до та після операції.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначений в процесі проведених дисертаційних досліджень оптимальний різновид ММЗА з використанням як анальгетичної компоненти дексмететомідину,

впроваджений в роботу відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДУ "Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова" Національної Академії Медичних Наук України, роботу базових відділень анестезіології та інтенсивної терапії кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача

Планування та здійснення всіх досліджень реалізовано в проміжку від 2018 до 2023 року. Дисертант – автор головної ідеї роботи. Одержана інформація – результат самостійної роботи здобувача. Автор самостійно здійснив аналіз сучасних зарубіжних і вітчизняних наукових джерел із окреслених проблем, напрацював методологію й дизайн дослідження, визначив мету й завдання дослідження.

Автор розробив спеціальну програму спостережень, що ґрунтувалася на результатах персонально здійсненого аналізу медичної документації 90 пацієнтів урологічного профілю, котрим провели лапароскопічні оперативні втручання на нирках. Клініко-параклінічні обстеження пацієнтів, утворення клінічних груп, лабораторні, інструментальні дослідження здійснювалися персонально чи за прямої участі дисертанта. Автор особисто систематизувала одержані результати, здійснила статистично-математичний аналіз інформації з використанням комп'ютерних програм, пристосованих до медичних досліджень. Аналіз та узагальнення результатів клінічних, параклінічних, а також лабораторних досліджень, визначення головних положень дисертації та висновків проведені автором особисто. Здобувач особисто написала усі розділи дисертаційної роботи, самостійно підготувала до друку наукові праці, дисертаційну роботу до захисту. В наукових працях, які опубліковані в співавторстві, дисертанту належить переважна частина здійсненої роботи. Автором не запозичувалися ідеї й розробки співавторів публікацій.

Співавторами наукових праць є науковий керівник - к.мед.н., доцент Бондар М.В. та співавтори, з котрими були виконані дослідження; д.мед.н., проф. Лоскутов О.А. В наукових працях, що опубліковані в співавторстві, дисертанту належить

дизайн дослідження, фактичний матеріал, дисертант особисто виконувала дослідження відповідно до запропонованої методики.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародних науково-практичних форумах: Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 16-19 жовтня 2019 р. м. Київ, Україна; Молодіжна анестезіологічна конференція (МАК-6) «Тріщинські читання» 20-22 жовтня 2021 р. м. Київ, Україна; Virtual Congress Euroanaesthesia 2021 17-19 december (Munchen); Virtual Congress Euroanaesthesia 2022 4-6 June (Milan).

Публікації за темою дисертації.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, із них: 3 – у спеціалізованих фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 статті у журналах, що входять до наукометричної бази Scopus (Q3). Опубліковані тези в матеріалах конференцій. Опубліковано 2 наукові роботи одноосібно.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту, і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 139 посилань (2 – кирилицею, 137 – латиною) та 2 додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями і 4 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Механізми формування мультимодальної малоопіючої загальної анестезії

1.1.1 Механізми формування, проведення та модуляції ноцицептивної/больової імпульсації

Наразі у методиках мультимодальної анестезії з метою одержання снодійного/гіпнотичного ефекту найбільш часто застосовують наступні в/в загальні анестетики: пропофол, кетамін та інгаляційний анестетик севофлюран. В основному зазначений ефект гарантується через пригнічення активності коркових структур [33]. Переважна частина загальних анестетиків значно знижують спонтанну та спричинену активність нейронів кори головного мозку. Кожен нейрон кори має на своїй поверхні від 2 до 10 тисяч синапсів від інших нейронів. Кожен синаптичний контакт формується з пресинаптичного закінчення (ним є ділянка аксона нейрона, від якого надходить імпульс), синаптичної щілини й постсинаптичної мембрани (ділянки мембрани нейрона кори) [34].

В аксонах пресинаптичних нейронів утворюються потенціали дії, що спричиняють вивільнення в синаптичну щілину певного медіатора з активацією певних рецепторів, які містяться на постсинаптичній мембрані. Потенціал дії та вивільнення нейромедіатора виконується через входження в нейрон іонізованого кальцію по потенціал-залежних каналах кальцію клітинної мембрани. Коли нейромедіатором, що вивільняється в синаптичну щілину, є глутамінова кислота (глутамат), то після її взаємодії з глутаматними рецепторами клітинної мембрани нейрону кори в ній утворюється збуджуючий постсинаптичний потенціал. У випадку вивільнення із пресинаптичного закінчення гамма - аміномасляної кислоти (ГАМК), після її взаємодії з ГАМК-ергічними рецепторами клітинної мембрани нейрону кори, в останньому продукується гальмівний постсинаптичний потенціал [35].

Глутамат активізує рецептори постсинаптичної мембрани двох класів, а саме іонотропні глутаматні рецептори, що з'єднані з іонними каналами мембрани нейрона кори, та метаботропні глутаматні рецептори, котрі з'єднані з так званим G-білком [36].

Наразі є відомими два різновиди іонотропних глутаматних рецепторів, зокрема *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid* - AMPA-каїнатні та N-метил-ди-аспартатні - NMDA-рецептори. Активізація зазначених рецепторів постсинаптичної мембрани зумовлює продукування в нейронах кори збуджуючого постсинаптичного потенціалу та деполяризацію клітинної мембрани через входження в клітину іонів натрію і кальцію та вихід із клітини іонів калію.

ГАМК активує іонотропні ГАМК-альфа та метаботропні ГАМК-бета рецептори. Після того, як зв'яжуться ГАМК з ГАМК-альфа-рецепторами постсинаптичної мембрани, у мембранах нейронів кори розкриваються мембранні канали хлору, в наслідок чого в нейроні скупчується надлишок хлору, прогресує гіперполяризація клітинної мембрани нейрона та в постсинаптичній мембрані продукується гальмівний струм [35].

Інгаляційні анестетики на зразок галотану, ізофлюрану, енфлюрану, севофлюрану діють шляхом пригнічення потенціалу дії в пресинаптичних нейронах за рахунок закриття каналів натрію та відкриття каналів калію, в наслідок чого гальмується утворення потенціалу дії та розвивається гіперполяризація мембрани пресинаптичного нейрона. Також названі анестетики сповільнюють пресинаптичне вивільнення глутамату та активують ГАМК-альфа-рецептори постсинаптичної мембрани нейронів кори [37].

Кетамін, закис азоту, ксенон, іони магнію інгібують NMDA-рецептори постсинаптичної мембрани нейронів кори [7].

Отже, перелік молекулярних ефектів в різних анестетиків різниться один із одним, проте гіпнотичний ефект всіх анестетиків базується на тимчасовому зворотньому порушенні внутрішньоклітинного іонного гомеостазу нейронів кори та пресинаптичних нейронів, в наслідок чого гальмується генерація потенціалу дії, розвивається тимчасова гіперполяризація їхніх мембран та нечутливість до

пошкоджуючих імпульсів, що надходять із операційного поля, та, отже, індукується загальна анестезія.

Головні біль-провідні тракти в організмі людини – спиноталіамічний та спиноретикулярний, кожний з котрих формується із трьох нейронів. Перші нейрони зазначених трактів локалізуються у спинномозкових гангліях. Ноцицептивні імпульси (зокрема й больові) рухаються по дендритах та аксонах цих нейронів та скеровуються у складі заднього корінця в спинний мозок, де в задніх рогах переключаються на другі нейрони. Цитоархітектоніка заднього рогу спинного мозку – це вісім прошарків нервових клітин, що неоднакові за своєю будовою та функціональним значенням. Процедура передавання збудження з першого більсприймаючого нейрона на другий вважається доволі непростою. Частина других нейронів, котрі розташовані у поверхневих прошарках заднього рогу (I-III прошарки), прямо контактує з аксонами перших нейронів, проте в переважній частині спинальних нейронів заднього рогу, котрі розміщені в значно глибших прошарках, не має моносинаптичного входу з периферії та збудження на них передається за допомогою міцно контактуючих тіл нейронів сусідніх прошарків [36]. Структури заднього рогу спинного мозку розпочинають головні біль-провідні тракти - спиноталіамічний та спиноретикулярний. Спиноталіамічний тракт переважно формується аферентними волокнами клітин V прошарку та меншим чином I, I V і VI прошарків. Початок спиноретикулярного тракту пов'язують з нейронами VII і VIII прошарків заднього рогу спинного мозку. Аксони переважного числа зазначених нейронів переходять через передню комісуру та долучаються до системи спиноталіамічних трактів. Периферична аферентна інформація надходить на нейрони VII та VIII прошарків через конвергенцію з більш дорзально розміщених клітин задніх рогів спинного мозку. Визначено, що нейрони VII та VIII прошарків активуються в основному пошкоджуючими стимулами. Аксони других нейронів больової чутливості просуваються через білу спайку одного-двох-трьох сегментів вище, потрапляють у передній та боковий канатики протилежної сторони спинного мозку, утворюючи передній та латеральний спиноталіамічні тракти. Наступні спиноталіамічні тракти

скеровуються в дорзальні відділи стовбуру головного мозку та в складі медіальної петлі досягають вентро-латеральних ядер таламусу. Тут розміщені треті нейрони больової чутливості. Потім імпульси больової чутливості рухаються по волокнах таламічного пучка та завершуються у постцентральной звивині тім'яної долі великого мозку (рис. 1.1) [36].

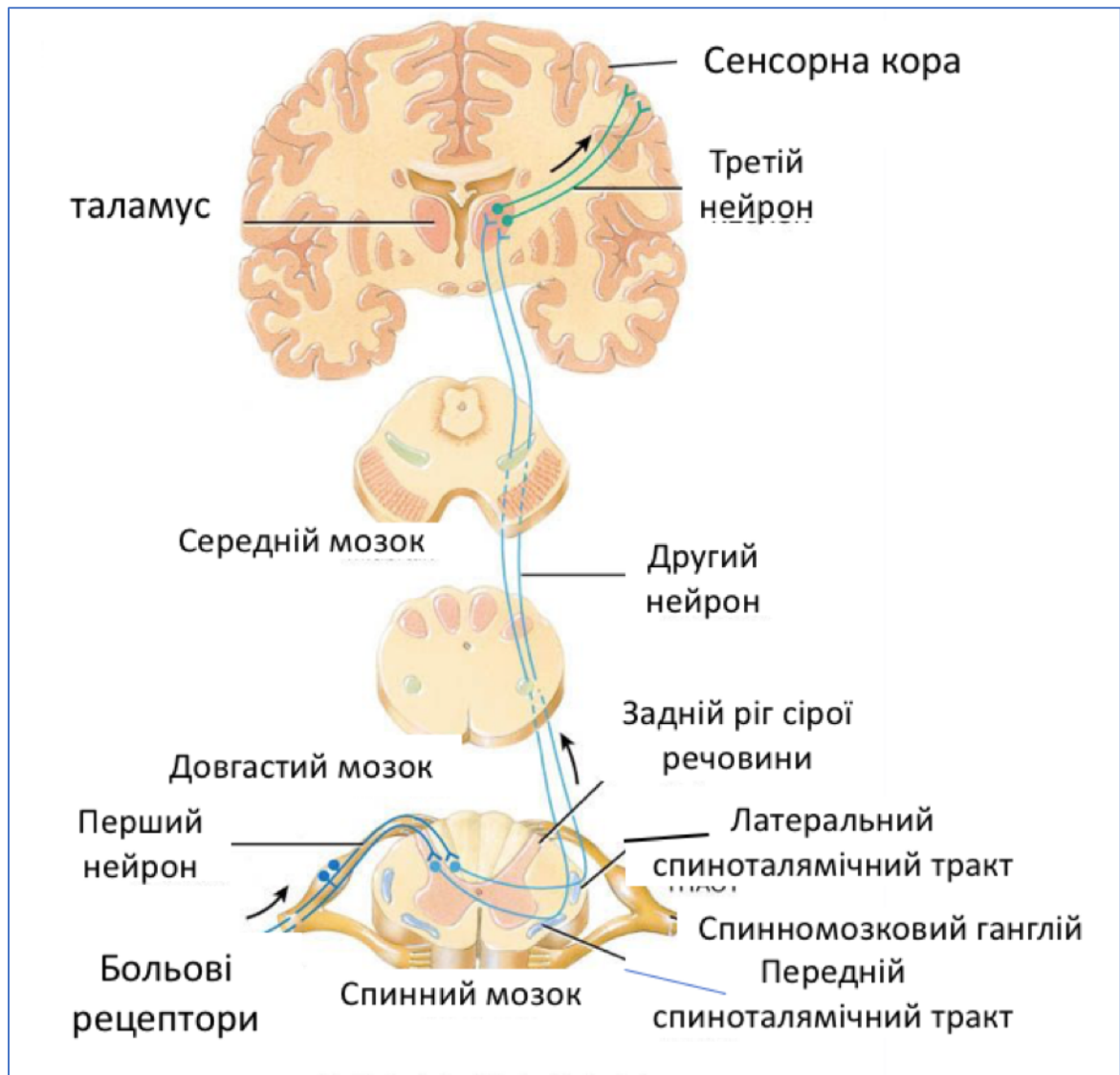


Рисунок 1.1 Схематичне зображення спиноталамічного біль-провідного тракту (2011 Pearson Education, Inc).

1.1.2 Механізм дії наркотичних анальгетиків/опіатів

Наразі механізм дії наркотичних анальгетиків трактують з погляду вчення про ендogenousні опіоїдні системи (ЕОС). Визначено, що в організмі є чотири незалежні опіоїдні системи, зокрема енкефалінова, ендорфінова, динорфінова і

система не пептидного морфіноподібного чинника [38]. Головними морфофункціональними складовими опіоїдної системи вважаються специфічні опіатні рецептори (ОР) та специфічні ендogenous опіоїдні пептиди (ЕОП), котрі виокремлюються на закінченнях названих рецепторів чи взаємодіють з ними, спричиняючи відповідні фізіологічні ефекти та передусім ендogenous знеболювання. В ЕОС специфічними опіоїдними пептидами вважаються ендорфіни (ЕНД)- альфа-, бета-, гамма-ЕНД. В енкефаліновій опіоїдній системі специфічними опіоїдними пептидами вважаються енкефаліни (ЕНК) - метіонін-ЕНК, лейцин-ЕНК, метоморфамід. В динорфіновій опіоїдній системі специфічні опіоїдні пептиди – це динорфін-А, динорфін-Б, альфа-неоендорфін, бета-неоендорфін, лейморфін. Едogenous опіоїдні системи локалізуються в структурах центральної та периферичної нервової системи та, крім того, майже в усіх органах (шлунку, кишківнику, печінці, нирках, наднирниках). Лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, тромбоцити теж переміщують на своїй поверхні ОР.

Наразі сімейство ЕОП складається з приблизно 30 активних сполук, загальна особливість хімічної будови котрих – це те, що вони всі неодмінно мають у власній структурі так звану «опіатну» послідовність амінокислот: тирозин- гліцин-гліцин-фенілаланін-метіонін чи лейцин [38]. Зазначену послідовність амінокислот в молекулі речовини можливо назвати також енкефаліновою, тому що подібна структура існує і в самих простих ЕОП метіонін-ЕНК та лейцин-ЕНК, котрі є у певних структурах як самостійні сполуки. Всім ЕОП властивий тієї чи іншою мірою фармакологічний ефект морфіну. Всі ЕОП генеруються з одного гормона-попередника – білка аденогіпофіза проопіомеланокортина, з котрого теж продукуються меланоцитстимулюючий гормон і АКТГ.

Опіоїдні рецептори локалізуються у структурах ЦНС, котрі несуть відповідальність за сприйняття, проведення та модуляцію так званої ноцицептивної, зокрема й больової імпульсації. Це такі структури як дендрити та аксони перших нейронів біль провідних трактів, *substantia gelatinosa* заднього рогу спинного мозку, вентролатеральні ядра таламусу, ретикулярні гігантоклітинне та парагігантоклітинне ядра, вентромедіальні відділи довгастого мозку, сіра

речовина, що огортає третій шлуночок, синя пляма, кортикомедіальні відділи мигдалика [39]. Через таке розміщення опіоїдних рецепторів агоністи ОР чинять прямий гальмівний вплив на клітинні складові, що задіяні в сприйнятті та здійсненні ноцицептивної імпульсації. До того ж агоністи ОР активізують нейрони ядер шва, ретикулярного гігантоклітинного ядра, центральної сірої речовини, котрі починають гальмівні бульбоспинальні шляхи, стимуляція котрих спричиняє утворення стану аналгезії через модуляцію больової аферентації на рівні спинного мозку. Названі шляхи є енкефалінергічними та серотонінергічними [40].

Наразі Міжнародний союз фармакологів для того, щоб уніфікувати класифікації ОР, класифікував опіоїдні рецептори на 3 головні типи: ОР1 (дельта-ОР), ОР2 (каппа-ОР) і ОР3 (мю-ОР) [41].

Відповідно до нинішнього розуміння, стимуляція мю- опіоїдних рецепторів зумовлює розвиток супраспинальної та спинальної аналгезії, респіраторної депресії, брадикардії, ейфорії, міозу, психологічної залежності, інгібіції барорецепторів, артеріальної гіпотензії, гіпотермії, закріпів, каталепсії [39]. Стимуляція дельта-рецепторів зумовлює в основному супраспинальну аналгезію, скорочує фізичну залежність, пригнічення дихання та гальмування роботи травного тракту, хоч здатна спричиняти нудоту, ейфорію чи дисфорію. Активація каппа-рецепторів спричиняє спінальну аналгезію, седацію, дисфорію, міозу, пригнічення апетиту [42].

Завдяки аналізу аналгетичної активності агоністів ОР можна дійти висновку, що в здійсненні зазначеної якості беруть участь в основному мю-ОР, насамперед на супраспинальному рівні. На це вказує й значна щільність мю-ОР в сфері неспецифічних ядер таламусу [39]. Аналгетичну дію наркотичних анальгетиків в області задніх рогів спинного мозку можна здійснювати як за допомогою мю-ОР, так і за допомогою каппа-ОР. Агоністи дельта-ОР потенціюють аналгетичну дію агоністів мю-ОР. Також у випадку розвитку толерантності до морфіну агоністи дельта-ОР продовжують зберігати свою аналгетичну активність. З'ясувалося, що бензодіазепіни мають здатність активувати дельта-ОР. До агоністів дельта-ОР відносяться лей-енкефалін і бета-ендорфін. Зрештою вважають визначеним те, що

опіоїди мають здатність спричиняти аналгезію через активацію ОР, що локалізовані поза структурами ЦНС на всіх нейронах периферичних нервових гангліїв та сплетень і через активацію ОР внутрішніх органів [43].

Зважаючи на спорідненість різних видів ОР з наступними їхніми активацією чи пригніченням, умовно численне сімейство природних та синтетичних опіоїдів можна класифікувати на чотири групи [42]. Перша група – це агоністи мю- і каппа-ОР чи їх також називають і просто – справжні агоністи ОР. До зазначеної групи належать такі препарати: морфін, фентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, меперидин (петідин, демерол), метадон (долофін), гідроморфон (ділаудид), трамадол, дипідолор, омнопон, промедол, фенаридин, кодеїн, оксикодон, леворфанол, героїн, пропоксифен (дарвон). Друга група – це агоністи каппа-ОР та водночас антагоністи мю-ОР або їх також просто називають агоністи-антагоністи. До наведеної групи відносяться такі препарати: налбуфін (нубайн), пентазоцин (лексир, фортрал), циклазоцин, налорфін, буторфанол (стадол, морадол) [42]. Третя група – це антагоністи мю- і каппа-ОР. До цієї групи належать налоксон і налтрексон. Є ще одна група опіатів - так званих парціальних агоністів мю- і каппа-ОР. До неї належать бупренорфін, дезоцин, мептазинол. Названі препарати активують і мю-, і каппа-ОР, проте меншою мірою, ніж справжні агоністи. Характерна ознака фармакокінетики бупренорфіна – це міцне зв'язування з мю-ОР та повільне від'єднання від них. Зважаючи на це, налоксон не постійно повною мірою усуває ефекти бупренорфіну, приміром, пригнічення дихання.

Відповідно до сучасного поняття, аналгетичний та антиноцицептивний ефекти морфіну й морфіноподібних речовин виступають через взаємодію опіатів з ОР ендогенних антиноцицептивних систем спинного і головного мозку. Аналгетичний ефект морфіну й інших справжніх агоністів утворюється з супраспинальної дії та безпосереднього інгібуючого впливу на ноцицептивні структури спинного мозку - дендрити й аксони чутливих нейронів спинномозкових гангліїв, нейрони I, I V, V, VI прошарків заднього рогу [39]. Супраспинальний вплив зводиться до зростання нисхідного гальмування з антиноцицептивних структур стовбуру головного мозку на нейрони спинного мозку, котрі перебувають у зв'язку

з ноцицептивною аферентацією. В гальмівному впливі опіатів на рівні спинного мозку виокремлюють пресинаптивний та післясинаптичний складові. Пресинаптичне гальмування насамперед виконується через блокаду виокремлення аксонів перших біль сприймаючих нейронів біль провідної речовини Р та, крім того, звільнення ГАМК із ГАМК-ергічних закінчень. Післясинаптична складова гальмування зводиться до зменшення темпу зростання збуджуючих постсинаптичних потенціалів в нейронах I, I V, V, VI прошарків заднього рогу спинного мозку [42]. А це, як загальновідомо, другі нейрони біль провідних трактів (рис. 1.2) [7].

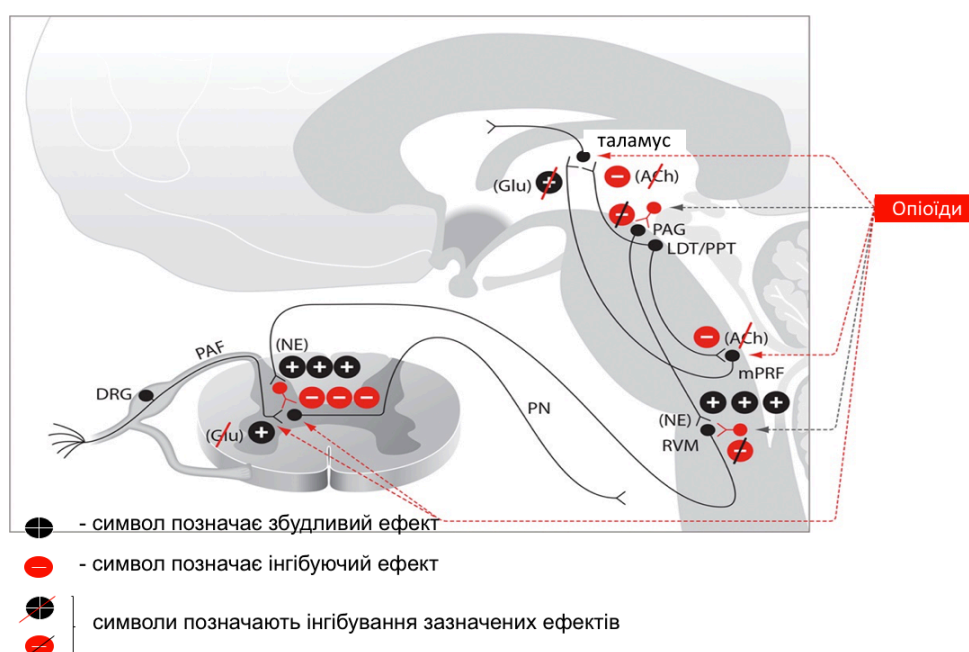


Рисунок 1.2 Механізми опіоїд-індукованої антиноцицепції.

Механізми опіоїд-індукованої антиноцицепції зумовлюються зв'язуванням опіоїдів з опіоїдними рецепторами в стовбурі мозку і спинному мозку. Опосередковане опіоїдами зменшення збудження зумовлюється блокадою холінергічних проєкцій збудження від стовбура мозку до таламуса і кори. (ACh-ацетилхолін; DRG-ганглії дорсальних корінців; Glu-глутамат; LDT-латеродорзальное ядро покривки; mPRF - медіальна ретикулярна формація мосту; NE - норепінефрин; PAF - периферичне аферентне волокно; PAG - біляводопровідна сіра речовина; PN - проєкційний нейрон; PPT - педункулопонтінне ядро покривки; RVM - вентромедіальне ядро спинного мозку) [7].

1.1.3 Механізм аналгетичної дії нестероїдних протизапальних препаратів

Впродовж багатьох років існувало переконання, що аналгетичний ефект нестероїдних протизапальних препаратів викликаний винятково зворотнім пригніченням синтезу периферичних простагландинів, насамперед PgE₂, що має головну роль під час утворення периферичної сенситизації, через блокаду циклооксигенази -1 (ЦОГ-1) [44].

Патофізіологічним базисом периферичної сенситизації (первинної гіпералгезії) є зростання чутливості больових рецепторів до дії пошкоджуючих стимулів. Загально визнано, що тканинна травма супроводжується вивільненням простагландинів симпатичними постгангліонарними нейронами та, крім того, субстанції P та низки інших алгогенних пептидів (брадикініну, нейрокініну А, кальцитонін-ген-спорідненого пептиду, біогенних амінів), котрі після того, як взаємодіяли з певними рецепторами біляпровідних нервів, збільшують чутливість останніх до механічних та термічних стимулів [44]. Брадикінін має здатність впливати як прямо, так і чинити непряму дію на чутливі нервові закінчення. Прямий збуджуючий ефект брадикініну на чутливі нервові закінчення опосередковується бета-адренорецепторами та має зв'язок із активацією мембранної фосфоліпази С. Непряма збуджуюча дія брадикініну спричинена його впливом на різного роду тканинні складові (ендотеліальні клітини, фібробласти, тучні клітини, макрофаги та нейтрофільні гранулоцити) зі стимуляцією синтезу в них медіаторів запалення, котрі співдіють із певними рецепторами на чутливих нервових закінченнях, активуючи їхню мембранну аденілатциклазу з накопиченням в них циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Своєю чергою цАМФ і фосфоліпаза С стимулюють формування ферментів, котрі фосфорилують білки іонних каналів. У наслідок зазначеного зазнає змін проникливість мембран нейронів для іонів так, що зростає збудливість нервових закінчень та спроможність породжувати больові нервові імпульси. Назване явище одержало назву «периферична сенситизація» [44].

Патофізіологічним базисом центральної сенситизації (вторинної гіпералгезії) є підвищена збудливість нейронів задніх рогів спинного мозку (других нейронів біль провідних шляхів) через активацію їхніх N-метил-D-аспартатних (NMDA)-рецепторів та розвиток явища «розширення активності» з розширенням рецепторних полів. В клінічному аспекті ділянці вторинної гіпералгезії характерне зростання больової чутливості до сильних механічних стимулів поза зоною пошкодження та можливе розміщення на достатній віддаленості від місця пошкодження, зокрема й на протилежному боці тіла [10]. На сьогодні значну роль у процесах сенситизації ноцицептивних нейронів задніх рогів спинного мозку відіграють збуджуючі амінокислоти та нейропептиди. Шляхом імуногістохімічних методів дослідження вдалося визначити, що синаптичні терміналі багатьох тонких високопорогових аферентних волокон включають як нейромедіатор глутамат, аспартат та низку нейропептидів, а саме субстанцію Р, нейрокінін А, кальцитонін-ген-родинний пептид і чимало інших, котрі вивільняються із пресинаптичних терміналей, потрапляючи під дію ноцицептивних імпульсів [45]. Звільнення глутамату із пресинаптичних терміналей здійснюється при будь-якій ноцицептивній дії. Вважається, що проведення коротких фізіологічних больових реакцій у випадку звільнення глутамату опосередковуються за допомогою AMPA-рецепторів, тоді як NMDA-рецептори гарантують тривалу, зокрема й патологічну гіперактивність ноцицептивних нейронів. Отже, індуковане ноцицептивною стимуляцією вивільнення глутамату та нейропептидів із центральних терміналей чутливих волокон-С зумовлює сталі зміни збудливості ноцицептивних нейронів, нарощення їхньої спонтанної активності, зростання тривалості післярозрядів та збільшення рецептивних полів.

Потрібно зауважити, що сенситизація ноцицептивних нейронів, що утворилася, коли тканина пошкоджена, здатна протягом декількох годин чи днів зберігатися після того, як припиняється надходження ноцицептивних імпульсів з периферії, тобто, у разі, коли вже здійснилася гіперактивація ноцицептивних нейронів, їй не потрібне додаткове підживлення імпульсами з місця пошкодження.

Окрім сенситизації ноцицептивних нейронів заднього рогу спинного мозку,

пошкодження тканин зумовлює, до того ж, зростання збудливості та реактивності ноцицептивних нейронів розміщених вище центрів, включно з ядрами таламуса та сомато-сенсорною корою великих півкуль головного мозку [45].

Отже, периферичне пошкодження вводить в дію цілу низку патофізіологічних та регуляторних процесів, що охоплюють усю ноцицептивну систему від тканинних рецепторів до нейронів кори.

Через це аналгетичного ефекту можна добитися через блокаду больової імпульсації на кожній стадії її передачі.

Нестероїдні протизапальні препарати, насамперед інгібітори ЦОГ-1, блокують утворення больової імпульсації на рівні травмованих тканин через запобігання продукування PGE₂ та запобігання зростанню периферичної та центральної сенситизації.

1.1.4 Механізми аналгетичної дії кетаміну та магнію сульфату

Деякі перспективи зростання якості інтраопераційної та післяопераційної анестезії мають зв'язок із застосуванням препаратів, котрі активні щодо NMDA-рецепторів. До таких препаратів належать кетамін і магнію сульфат [46].

Головні антиноцицептивні ефекти кетаміну спричинені блокуванням глутаматних NMDA-рецепторів мембран нейронів заднього рогу спинного мозку (другі нейрони ноцицептивних і біль провідних шляхів). Блокування ноцицептивних входів на зазначеному рівні запобігає надходженню ноцицептивної імпульсації в структури спинного мозку з периферії. Кетамін блокує NMDA-рецептори мембран коркових нейронів і ноцицептивних нейронів стовбуру мозку, завдяки чому зростають його антиноцицептивні ефекти й викликається снодійний ефект [47].

У малих дозах кетамін здійснює блокування NMDA-рецепторів інтернейронів, що супроводжується пригніченням ГАМК-ергічних структур з розгальмуванням пірамідних нейронів і дифузною збудженістю нейронів кори. На електроенцефалограмі цей процес виражається у формі гамма-хвиль з амплітудою 25-30 Гц, а клінічно виражається через галюцинації. У значно більших дозах

кетамін блокує збуджуючі NMDA-рецептори мембран нейронів пірамідних шляхів, нейронів висхідної частини ретикулярної формації, що викликає глибоку втрату свідомості, глибокі повільні дельта-хвилі з амплітудою 0,1-4 Гц на електроенцефалограмі, котрі чергуються з гама-коливаннями (рис. 1.3) [7,48].

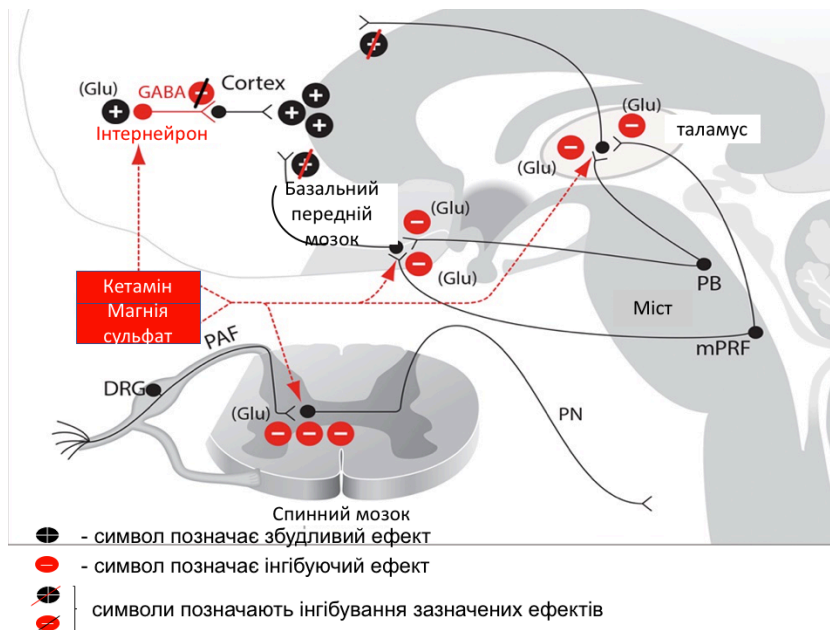


Рисунок 1.3 Механізми антиноцицепції, зумовленої кетаміном і магнієм.

Механізми антиноцицепції, спричиненої кетаміном і магнієм, зумовлюються переважно через блокаду глутаматергічних рецепторів в спинному мозку і в проєкціях збудження, що переміщуються із стовбура мозку. Кетамін у малих дозах блокує ГАМК-ергічні інтернейрони. (DRG-ганглії дорсальних корінців; Glu-глутамат; mPRF - медіальна ретикулярна формація мосту; PAF - периферичне аферентне волокно; PN - проєкційний нейрон; GABA - ГАМК; PB - парабрахіальні ядра; cortex - кора головного мозку) [7].

Магній вважають неспецифічним блокатором NMDA-рецепторів. Зважаючи на це, в/в інфузію розчину магнію сульфату можна застосовувати у програмах мультимодальної загальної анестезії з метою зменшення дози інших антиноцицептивних препаратів. Крім того, магній збільшує ефекти снодійних препаратів. У випадку, якщо магній застосовується як компонент мультимодальної загальної анестезії, потрібно зважати на його гіпотензивний та міорелаксуючий

ефекти. Потрібно не забувати, що великі дози препаратів магнію здатні викликати порушення атріо-вентрикулярної провідності, А-V блокаду [48].

1.1.5 Механізми аналгетичної дії дексмететомідину і клонідину

Антиноцицептивний ефект дексмететомідину та клонідину викликається зростанням нисхідної бульбоспинальної гальмівної імпульсації на ноцицептивні структури заднього рогу спинного мозку [49]. Загально визнано, що нейрони ядер шва, ретикулярного гігантоклітинного ядра, центральної сірої речовини починають гальмівні бульбоспинальні шляхи, стимуляція котрих зумовлює утворення стану аналгезії через модуляцію больової аферентації на рівні спинного мозку. Отже, дексмететомідин та клонідин активують зазначені вище структури. Седація і втрата свідомості, спричинені дексмететомідином, викликаються норадреналін-опосередкованим гальмуванням преоптичної зони гіпоталамусу та зменшенням норадренергічної передачі імпульсації в таламусі. У випадку застосування дексмететомідину чи клонідину як складових ММЗА, потрібно не забувати, що механізм дії дексмететомідину і клонідину зводиться до активації альфа-2-адренорецепторів базальних відділів головного мозку та клінічно виражається через брадикардію, артеріальну гіпотензію чи гіпертензію (в залежності від швидкості введення), міоз, сухість шкіри та слизових оболонок [50,51].

1.1.6 Механізм анестетичної дії лідокаїну

Механізм анестетичної дії лідокаїну зводиться до запобігання деполяризації мембрани нейрону, утворення потенціалу дії, а також поширення нервового імпульсу шляхом блокади натрієвих каналів клітинної мембрани [7]. Цілісність клітини, а також її метаболізм не зазнають змін, а реалізація електричного імпульсу блокується через перешкоджання проникненню натрію до клітини, що в звичайній ситуації зумовлює потенціал дії та деполяризацію клітинної мембрани. Місцевий анестетик не діє на реполяризацію, котра залежить від переміщення калію всередину клітин. Через це внутрішньо венне введення лідокаїну, зумовлюючи блокаду нейропровідності на рівні більсприймаючих і більпровідних нейронів, має мембраностабілізуючу дію на інші клітини організму, підтримує в них потенціал спокою та сприяє нагромадженню внутрішньоклітинної енергії через

внутрішньоклітинне нагромадження іонів калію [53].

Внутрішньовенна інфузія місцевого анестетика лідокаїну в програмах ММЗА застосовується з метою скорочення інтраопераційної ноцицепції. До того ж лідокаїн блокує NMDA-рецептори мембран нейронів стовбуру мозку та мигдалика. Отже, лідокаїн послаблює силу ноцицептивної імпульсації та збільшує седативний ефект [54].

Нині остаточно не розроблена стратегія вибору оптимальних комбінацій лікувальних препаратів задля гарантування адекватної ММЗА.

Через це вивчення внеску кожної складової ММЗА в гарантування результативності/адекватності названої вище анестезії в різних певних областях хірургії не втрачають актуальності та вкрай потрібні.

1.2 Патофізіологія хірургічної стрес-відповіді та її значимість

Під терміном «хірургічний стрес» розуміють сукупність патофізіологічних змін, викликаних системною (запальною) реакцією організму, яка виникає у відповідь на операційне травмування тканин, активацією СНС і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [55].

Активація СНС і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової систем може бути результатом недостатнього загального знеболення і супроводжуватися клінічними ефектами гіперактивації СНС, а саме: артеріальною гіпертензією, тахікардією, централізацією кровообігу, порушенням перфузії тканин, підвищенням рівня АКТГ і кортизолу плазми, та гіперглікемією. Кортизол разом з рівнем глікемії традиційно відносять до стресових гормонів, концентрація яких зростає пропорційно тяжкості операційної травми.

Оперативне втручання неминує супроводжується травмуванням тканин, що в свою чергу супроводжується больовою і ноцицептивною імпульсацією із місця операції в ЦНС по спіноталамічним і спіноретикулярним трактам з формуванням так званого операційного стресу. Хірургічне травмування тканин супроводжується звільненням із травмованих тканин біологічно активних речовин, таких як серотонін, гістамін, брадикінін, прозапальних цитокінів TNF-альфа, ІЛ-6, ІЛ-1,

PgE2, PgI2, TxA2. У разі неадекватності анестезії в крові підвищується вміст катехоламінів, активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем з підвищенням продукції і вивільненням АКТГ, ендорфінів, АДГ, тироксину, кортизолу, що призводить до стресової перебудови системи кровообігу у вигляді підвищення загального периферичного судинного опору, артеріальної гіпертензії (за рахунок продукції ендотелінів в 1 чергу ендотеліну-1), тахікардії, та до прозапальної перебудови метаболізму судинного ендотелію з запуском дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВСЗК) і системи фібринолізу. Таким чином, чим більш травматична операція і чим більш неадекватний анестетичний захист, тим більша вираженість хірургічного оперативного стресу, який в кінцевому результаті призводить до тканинної гіпоксії з розвитком тотального енергетичного дефіциту всіх тканин організму, і, в першу чергу, кори головного мозку, гіпокампу і епітелію ниркових каналців [56].

На сьогоднішній день кожне оперативне втручання супроводжується розвитком в організмі оперованого пацієнта СЗР, дія якої направлена на зменшення проявів операційної травми, на зменшення крововтрати, зменшення набряку травмованих тканин, успішну реваскуляризацію тромбованих судин, заживлення операційної травми і одужання оперованого пацієнта в цілому.

На ступінь виразності СЗР впливають тривалість і травматичність оперативного втручання, а також адекватність/неадекватність анестетичного захисту. Неадекватна анестезія супроводжується цілим рядом ендокринно-метаболічних зрушень, які в кінцевому результаті призводять до тканинної гіпоксії, яка в свою чергу посилює вираженість патологічних порушень, що клінічно проявляються централізацією кровообігу з розвитком ішемії нирок (шокова нирка), ішемії легень (шокова легеня), централізацією метаболізму з розвитком амінокислотного дисбалансу, з розвитком гіперкоагуляції і ДВСЗК–синдрому, активації фібринолізу, розвитком системної запальної реакції з підвищенням концентрації білків гострої фази запалення (С-реактивного білка, феритину, TNF-а, ІЛ-6, фібриногену, фібрину та інших) і, нарешті, формуванням операційного

стресу з максимальним напруженням антиоксидантних систем організму (глутатіону і церулоплазміну) [57].

Тому, адекватна анестезія і повноцінний антиноцицептивний захист мають велике значення.

Не менш важливим завданням, важливою проблемою є визначення адекватності загальної анестезії. Складність цієї проблеми може бути пояснено великою кількістю патофізіологічних змін, які відбуваються в організмі пацієнтів під час оперативного втручання, під час нанесення операційної травми. Тому перелік критеріїв адекватності анестезії під час проведення оперативного втручання може бути дуже великим і не завжди можливим до використання в практичній охороні здоров'я. Досвідчений кваліфікований анестезіолог під час проведення загальної анестезії орієнтується в 1-у чергу на показники периферичної гемодинаміки (відсутність черезмірної тахікардії і суттєвої артеріальної гіпертензії), оцінку стану мікроциркуляції (швидкість кровонаповнення капілярів нігтьового ложе, швидкість сечовиділення), рівень глікемії, рівень лактату артеріальної крові, показники кислотно-лужного стану, оцінку глибини анестезії).

1.2.1 Патофізіологія секреції кортизолу у відповідь на хірургічне втручання

Хірургічне втручання викликає контрольовану системну реакцію на стрес, яка включає широкий спектр ендокринних, імунних та серцево-судинних ефектів. Первинний механізм, відповідальний за гіперсекрецію кортизолу у відповідь на стрес, реалізується аферентними нервовими сигналами, що надходять з місця хірургічного втручання, які, в свою чергу, стимулюють гіпоталамус до вивільнення кортикотропін-релізінг-гормону та аргінін-вазопресину [58].

Ці два пептиди потім стимулюють секрецію АКТГ передньою часткою гіпофіза, який стимулює секрецію кортизолу корою надниркових залоз. Хірургічне втручання можна вважати стандартизованою моделлю для оцінки реакції організму на стрес у вигляді продукції кортизолу [55].

Кортизол виробляється наднирниками після стимуляції АКТГ. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система регулюється механізмом негативного

зворотного зв'язку, в якому кортизол пригнічує вивільнення як кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), так і АКТГ. Кортизол - це катаболічний глюкокортикоїдний гормон, який мобілізує запаси енергії, щоб підготувати організм до адекватної реакції на стресові фактори. Він сприяє глюконеогенезу у печінці, що призводить до підвищення рівня глюкози у крові. Гіперглікемія знижує швидкість загоєння ран і пов'язана зі збільшенням інфекцій та інших супутніх захворювань, включаючи ішемію, сепсис та смерть [59].

Під час та після операції механізми негативного зворотного зв'язку не працюють, і в крові зберігаються високі рівні як АКТГ, так і кортизолу. За наявності підвищених рівнів кортизолу при реакції на виражений стрес, швидкість розпаду білка перевищує швидкість синтезу білка, що призводить до катаболізму м'язових білків для забезпечення субстратів для глюконеогенезу. Подальші субстрати для глюконеогенезу надаються з допомогою розщеплення жиру. Тригліцериди катаболізуються до жирних кислот та гліцерину, глюконеогенного субстрату [55].

Стимулюють секрецію кортизолу [60]:

- -Психо-емоційне напруження (стрес);
- - пошкодження тканин (операційна травма);
- -звільнення прозапальних цитокінів (в результаті системної запальної реакції, як відповідь на операційну травму, крововтрату);
- -гіпоксія;
- -артеріальна гіпотензія;
- -гіпоглікемія;
- -інфекція (наприклад під час оперативного втручання на нирках розвиваються інфекційно-зумовлені спайки, сполучнотканинні тяжі з пошкодженням патологічно зумовлених захисних бар'єрів, тромбованих судин на фоні тривало існуючого гнійно-запального процесу - хронічного пієлонефриту на фоні самої різноманітної ниркової патології).

Названі чинники активують гіпоталамус з продукцією та вивільненням кортикотропін-релізінг-фактора і вазопресину, що своєю чергою стимулює

продукування АКТГ передньою долею гіпофізу, котрий стимулює продукування та вивільнення кортизолу, альдостерону і андрогенів із трьох прошарків кори наднирників [59,60].

В процесі психоемоційного стресу, операційної травми, інтраопераційної інфекції в організмі оперованого зростає концентрація кортикотропін-релізінг-гормону, АКТГ, кортизолу з утворенням адекватної стрес-відповіді.

90-95 % циркулюючого в крові кортизолу зв'язані з альфа-глобуліном, і зазначена сполука називається транскортин.

Середня загальна концентрація кортизолу в плазмі крові в нормі складає 375 нмоль/літр (з них вільна фракція складає 5-10 %).

В нормі максимальна концентрація транскортину може досягати 700 нмоль/літр. Підвищення вмісту кортизолу вище вказаних рівнів відбувається за рахунок незв'язаної вільної фракції. Цей надлишок кортизолу найбільш активний/мобільний, може відразу потрапляти в тканини (наприклад, травмовані тканини) і там здійснювати свої фізіологічні функції (протизапальні і протинабрякові).

1.3 Хірургічний стрес і загальна анестезія

Під час проведення загальної анестезії повинен здійснюватись адекватний анестетичний захист організму від хірургічного операційного стресу, який являє собою складний комплекс неспецифічних реакцій організму у відповідь на операційну травму. До цих неспецифічних захисних адаптаційно-компенсаторних реакцій організму відноситься [61]:

- Системна запальна реакція
- Активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи
- Активації системи згортання крові і системи фібринолізу
- Активація ноцицептивної та антиноцицептивної системи організму
- Централізація кровообігу і централізація метаболізму
- Перебудова метаболізму ендотелію на прозапальний лад

- Ендокринна перебудова організму зі стимуляцією синтезу і споживання тиреотропного, адренкортикотропного гормонів, тироксину і кортизолу, стимуляція і звільнення ендогенних опіоїдів ендорфінів і енкефалінів.

Адекватний анестетичний захист повинен оберегати хворого від впливу стресових факторів в такій мірі, щоб не виникла стресова перебудова системи кровообігу і були попереджені клінічно значимі зрушення гуморального гомеостазу [61].

Звичайно, ідеальний анестетичний захист повинен повністю захищати організм хворого від факторів операційного стресу, але не зважаючи на рівень наших знань і можливостей цього досягти не завжди вдається. У часовому вимірі операційний стрес може бути розділений на етапи які якісно відрізняються один від одного:

- Доопераційний
- Введення в наркоз
- Безпосередньо операційний
- Ранній післяопераційний

На кожному з цих етапів є необхідним специфічний анестетичний захист.

Доопераційний етап у разі планових операцій може бути самим різним за часом - від декількох місяців і навіть років, до декількох днів. У разі термінових операцій цей етап скорочується до кількох годин. На цьому етапі переважають два різновиди операційного стресу -психоемоційна напруга і саме захворювання або травма, з приводу яких проводиться операція.

Як відомо психоемоційна напруга може бути настільки сильною, що може стати причиною психічного і енергетичного виснаження ще задовго до операції.

Метаболічні і структурні порушення під дією психоемоційного фактора зазвичай не вдається виявити відомими клінічними методами діагностики, але теоретично можна уявити що ці порушення все ж мають місце [59].

Другий провідний фактор стресу в доопераційному періоді - це хронічний перебіг хвороби - змінює характер регуляторних процесів і змінює їх взаємодію. На

сьогоднішній день хронічний перебіг захворювання відображає виразність системної запальної реакції організму з усіма витікаючими з цього наслідками.

Зміни регуляції можуть бути специфічними і неспецифічними. Існує ряд захворювань (виразкова хвороба шлунку, 12 палої кишки, жовчокам'яна хвороба) для яких є характерним переважання холінергічної регуляції - так звані ваготоніки, у яких переважає тонус парасимпатичного відділу вищої нервової системи.

В той же час більшість захворювань супроводжується таким неспецифічним симптомом як біль. Тривало стимулюючи симпато-адреналову систему, біль в кінцевому результаті може призводити до превалювання цієї системи в регуляції функцій організму. В тяжких випадках у разі вираженого больового синдрому на протязі тривалого часу може наступати виснаження адаптаційно-компенсаторних реакцій організму. У випадках термінових операцій з приводу гострих захворювань або травм, стресовий фактор може бути надмірно сильним, що хворий може померти на цій стадії стресу ще до операції, яка була запланована [59].

Тому в задачу анестетичного захисту до операції входить:

- Зменшення або повна ліквідація дії вищеперерахованих несприятливих факторів.
- Підвищення загальної реактивності організму, підвищення адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Ці завдання вирішуються призначенням адекватної повноцінної премедикації.

Клінічні прояви неповноцінної премедикації:

- Психоемоційна неврівноваженість.
- Відчуття страху.
- Вегетативні реакції - підвищення артеріального тиску, тахікардія, підвищена пітливість, периферичний спазм, нудота, блювання, діарея, гіперглікемія, які вважаються проявами функціональної активності симпатичних або парасимпатичних структур, які регулюють і підтримують гомеостаз.

Індукція в наркоз розпочинається введенням внутрішньовенно або інгаляційного анестетика і закінчується насиченням організму наркотичною речовиною до рівня який дозволяє розпочати саму операцію.

Відна анестезія досягається внутрішньовенним введенням анестетику надкороткої дії - пропофолом, який підвищує тонус парасимпатичного відділу автономної нервової системи.

Введення недеполяризуючого релаксанта атракуріуму пригнічує нервово-м'язову передачу збудження і спричиняє розслаблення скелетної мускулатури. Міорелаксантий ефект атракуріуму розвивається впродовж 1-2 хв після внутрішньовенного введення.

Також введення опіоїдного анальгетика фентанілу, який виявляє виражену анальгетичну дію, що істотно перевищує морфін, для зменшення стимуляції СНС при інтубації трахеї.

Проведення ларингоскопії та інтубація трахеї супроводжується подразненням рефлексогенних зон блукаючого нерва. Безперервний аналіз ритму серця під час здійснення цих маніпуляцій дозволяє зареєструвати сильне подразнення обох відділів вищої нервової системи.

У кінці кінців на цьому етапі операційного стресу розпочинається насичення організмом тими наркотичними препаратами (фентаніл), які повинні підтримувати необхідний рівень глибини анестезії під час виконання оперативного втручання.

Серед цих препаратів є засоби, які стимулюють симпатичний або парасимпатичний відділ ВНС. Майже всі наркотичні препарати в більшій або меншій мірі пригнічують окисно-відновювальні процеси. За умови кваліфікованого проведення цього відповідального етапу всі небажані ефекти можуть бути зведені до мінімуму [62].

Звертає на себе увагу те, що практично всі препарати які застосовуються з метою анестетичного захисту на цьому етапі, самі викликають суттєві зміни в регуляції фізіологічних функцій і адаптаційно-компенсаторних реакцій організму, які в світовій літературі отримали спеціальну назву «стрес наркотизація».

Парадоксальний факт - заходами захисту організму від одного різновиду стресу, викликається формування іншого різновиду стресу.

Майстерність анестезіолога полягає в тому, щоб з урахуванням індивідуальних особливостей регуляції і реактивності організму пацієнта

підібрати такі комбінації медикаментозних препаратів для забезпечення анестезії і в таких дозах (за винятком режимів їх застосування), які б не викликали клінічно значимих порушень гомеостазу і дозволили б запобігти розвитку стресу на всіх етапах операції.

Операційний етап вважається основним і найбільш вираженим етапом операційного стресу. А його часові межі можуть бути чітко визначеними тривалістю самої операції від розрізу шкіри до накладання швів на шкіру.

Крім дії анестетиків на цьому етапі з'являється новий потужний фактор операційного стресу - потік ноцицептивних імпульсів із пошкоджених тканин. Операційне пошкодження тканин супроводжується викидом в кров великої кількості біологічно активних речовин: серотонін, гістамін, катехоламіни, тканинний фактор, фактори згортання крові, компоненти фібринолізу, активація ендотелію та інші. У разі адекватного анестетичного захисту глибина анестезії забезпечує блокаду аферентної больової імпульсації із зони операційного втручання [63].

В умовах неадекватної анестезії (тяжка операційна травма і поверхневий наркоз) в крові різко підвищуються вміст катехоламінів, кортизолу, гістаміну, серотоніну та інших біологічно активних речовин, що призводить до стресової перебудови системи кровообігу і спазму периферичних судин. Розвивається гіпоксія периферичних тканин, активація судинного ендотелію, гіперкоагуляція, активація фібринолізу, ДВСЗК-синдром, морфологічні зміни в клітинах і в органах [63].

В післяопераційному періоді серед стресових факторів найбільше значення має аферентний потік імпульсів із зони операції, больові відчуття, післядія анестетичних препаратів, а в результаті відновлення свідомості і психоемоційне напруження (що можна вважати попередником розвитку післяопераційного делірію).

Вираженість стресу в цілому і на кожному етапі анестезії та хірургічного втручання може бути різною. Якщо вдається досягти адекватності анестетичного захисту на всіх етапах, то операційний стрес виражений слабо і хворий найбільш

безпечно переносить оперативне втручання, зберігаючи сили для подальшого одужання [64].

У разі недостатнього анестетичного захисту на всіх етапах розвивається різко виражений операційний стрес - на сьогоднішній день це черезмірно виражена системна запальна реакція з гіперпродукцією прозапальних цитокінів/медіаторів, з порушенням балансу між прозапальними і протизапальними медіаторами, що може завершитися розвитком поліорганної недостатності і можливої смерті хворого в післяопераційному періоді [55].

Однак, між цими крайніми станами можуть спостерігатися змішані форми перебігу операційного стресу.

Так анестетичний захист в доопераційному періоді може бути адекватним, на наступних етапах неадекватним. Або навпаки недостатня підготовка до операції може бути нівельована кваліфікованим/адекватним/раціональним введенням наступних етапів.

Найчастіша помилка - це недостатня увага до ведення післяопераційного періоду. Компонентами формування стресу в цей період можуть бути:

- Неадекватність післяопераційного знеболення
- Неадекватність волемічної підтримки
- Неадекватність корекції електролітних розладів
- Недостатнє енергетичне забезпечення
- Надниркова недостатність
- ДВСЗК- синдром
- ТромбоеMBOLічні ускладнення та інші.

Таким чином, мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання здатний зменшити частоту утворення низки ускладнень в періопераційному веденні пацієнтів і вважається безпечним та дієвим способом для лікування гострого болю для зменшення споживання опіоїдів та, відтак, ліквідації їх побічної дії.

1.4 Обґрунтування вибору препаратів для мультимодальної малоопієдної загальної анестезії

Пропофол є короткодійним в/в загальним анестетиком, котрий широко застосовується з метою індукції, а також підтримки загальної анестезії. В переважного числа пацієнтів загальна анестезія настає 30 - 60 с після того, як введено препарат. Тривалість анестезії в залежності від дози й супутніх препаратів становить від 10 хвилин до 1 години. Найбільш вагома перевага пропофолу – це його швидкий метаболізм (людина швидко й повністю прокидається), завдяки чому пропофол є найкерованішим в/в гіпнотиком з погляду фармакокінетики [65]. Унікальні фармакокінетичні особливості пропофолу спричинені передусім його значною ліпофільністю й швидким метаболізмом (в десять разів швидше, порівнюючи з тіопенталом, здійснюється в основному в печінці, проте існують докази також і позапечінкового метаболізму пропофолу), через це пропофол можливо використовувати у хворих, що мають ниркову й незначну печінкову недостатність [66]. Завдяки йому забезпечується швидке засинання, приємний сон і швидке просинання з відновленням захисних рефлексів. Анестезії пропофолом характерне дозозалежне пригнічення ЦНС, зменшення внутрішньочерепного тиску, швидкий вихід із наркозу, відсутність страшних сновидінь, нудоти та блювання [67].

Пропофол знижує мозковий кропоплин прямо пропорційно до дози препарату, також знижується споживання кисню мозковою тканиною та інтенсивність метаболізму глюкози [68].

Пропофол не має анегетичних властивостей тому він найчастіше використовується у поєднанні з фентанілом [65].

Внутрішньовенний гіпнотик пропофол в експериментальних роботах також продемонстрував низку протизапальних властивостей. На клітинному рівні пропофол інгібує перекисне окиснення ліпідів, збільшує вивільнення ендотелією оксиду азоту, захищає ендотелій від дії вільних радикалів, що пошкоджує, знижуючи реперфузійні пошкодження. К. Мікава та ін. показали, що пропофол у клінічних дозуваннях може пригнічувати хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз та

утворення вільних радикалів [69]. Він потужний антиоксидант, має протизапальні властивості та є бронхолітиком [70].

Під час введення пропофолу ймовірні такі побічні ефекти [70]: - біль у вені, що може зменшуватися в наслідок поєднання з лідокаїном або введення в одну з великих вен передпліччя,

- гіпотензія, пропофол гальмує активність симпатичної нервової системи,

- брадикардія. В пацієнтів під час використання пропофолу можуть прослідковуватися симпатолітичні реакції, брадикардія, навіть асистолія. Подібним реакціям можливо запобігти в/в введенням антихолінергічних засобів перед початком анестезії та під час її підтримки. Це має особливе значення під час використання разом із пропофолом препаратів, які також викликають брадикардію, та, крім того, у випадку станів, що супроводжуються переважанням тонуусу вагуса.

- транзиторне апное при індукції (дозозалежне).

- нудота й блювання (рідко).

- головний біль (нечасто). - тромбози й флебіти (нечасто).

- мимовільні рухи, які часом прослідковуються при введенні пропофолу, подібно до деяких інших анестетиків (метогекситу, оксибутирату), його можна пояснити впливом на ГАМК-ергічні, гліцинергічні та глутаматні рецептори, їхній механізм - не корковий, дистонічні рухи можна пояснити дисбалансом між середнім мозком та стовбуром, а опістотонус - дисбалансом на рівні спинного мозку [65].

Севофлюран. Інгаляційне використання препарату для вступного наркозу зумовлює швидку втрату свідомості, котра повертається швидко після того, як закінчилася анестезія. Вступний наркоз супроводжується найменшим збудженням чи особливостями подразнення верхніх дихальних шляхів та не викликає підвищеної секреції у трахеобронхіальному дереві, а також стимуляції ЦНС. Севофлюран зумовлює дозозалежне пригнічення дихальної функції, а також зниження артеріального тиску. Севофлюран дуже мало впливає на внутрішньочерепний тиск і не знижує реакцію на CO₂. Севофлюран клінічно значним чином не впливає на функцію печінки чи нирок та не зумовлює підсилення

ниркової та печінкової недостатності. Навіть під час тривалого наркозу севофлуран не чинить вплив на концентраційну функцію нирок.

В основному імуномодуюча дія севофлурану ґрунтується на ефекті прекодиціонування. Застосування севофлурану спроможне гарантувати захист організму від ендотоксинемії та ішемічно-реперфузійних ушкоджень міокарда й інших органів [71]. Севофлуран скорочує активацію нуклеарного фактору каппа-Б та наступну експресію прозапальних медіаторів за допомогою толл-подібних рецепторів (англ. Toll-like receptor, TLRs) [72]. Зазначений ефект значно вираженіший у севофлурану, порівнюючи з ізофлураном та енфлураном. До того ж севофлуран запобігає дисфункції судинного ендотелію, викликаній окислювальними процесами й запаленням як реакція на дисрегуляцію функції ендотеліальної синтази оксиду азоту [69].

В клінічних дослідженнях продемонстровано, що під час лапароскопічних процедур з невисоким ступенем стресу застосування анестезії севофлураном зменшує вивільнення АКТГ, кортизолу й гормону росту, проте посилює вивільнення пролактину, порівнюючи з ізофлураном [73].

Кетамін. Кетамін є анестезуючим засобом, що має виражену знеболювальну дію. Препарат зумовлює так звану дисоціативну анестезію, котру визначають як функціональну дисоціацію між таламо-неокортикальною й лімбічною системами. Аналгезивна дія лікарського препарату виражається вже в разі субдисоціативної дози й продовжується довше, порівнюючи з анестезією. Седативна та гіпнотична дії виявляються у меншій мірі. В ділянці спинного мозку та периферичних нервів лікарський засіб має місцевоанестезуючу дію. Під час використання кетаміну м'язовий тонус залишається незмінним чи може збільшуватися. Через це захисні рефлекси зазвичай не порушуються. Судомний поріг не знижується. В разі спонтанного дихання може зростати внутрішньочерепний тиск, щоб цього уникнути, треба застосовувати кероване дихання. Зважаючи на те, що кетамін зумовлює симпатикотонію, то артеріальний тиск і частота серцевих скорочень можуть зростати; разом зі збільшенням коронарного кровотоку в міокарді зростає необхідність у кисні. Кетаміну властивий від'ємний інотропний ефект й

антиаритмічна дія (прямий кардіальний ефект). Зважаючи на антагоністичній дії, периферичний судинний опір не зазнає змін. Після використання кетаміну прослідковується виражена гіпервентиляція без суттєвих відхилень в параметрах газів крові. Кетамін має здатність розслабляти мускулатуру бронхів [74].

Кетамін є антагоністом NMDA-рецепторів, що виявляють імуномодулюючі властивості на різних рівнях запалення [75]. Вперше на цей ефект кетаміну звернули увагу після ранніх спостережень, що описують сприятливі результати у тяжких хворих, які отримували кетамін, та експериментальних робіт, що вивчали септичний шок [76]. Протизапальні властивості кетаміну пов'язують із його впливом на імунокомпетентні клітини, продукцію цитокінів та інших медіаторів запалення [77]. У одному з досліджень цей ефект частково пояснюється здатністю пригнічувати транскрипцію фактора активатора протеїну-1 та нуклеарного фактора каппа Б (НФ-кБ), що регулюють продукцію низки протизапальних медіаторів [78]. Так, в експериментальних роботах, що моделювали сепсис у щурів, при використанні кетаміну спостерігали зниження смертності та концентрації фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) [75]. При цьому кетамін у терапевтичних дозуваннях знижував ліпополісахарид індуковане пошкодження печінки, зменшуючи продукцію циклооксигенази (ЦОГ-2), індуковану синтазою оксиду азоту (NO-синтазу) та взаємодіючи з НФ-кВ. У великих дозуваннях кетамін пригнічує продукцію супероксидного радикалу та впливає на фагоцитоз нейтрофілів та моноцитів [79]. Окрім робіт, що демонструють протизапальний ефект кетаміну *in vitro*, існують і клінічні підтвердження цього ефекту. Так, у низці досліджень кетамін знижував вираженість підвищення концентрації ІЛ-6 та С-реактивного білка (СРБ) під час та після коронарного шунтування, а також нейтрофільну інфільтрацію міокарда в ході ішемії та реперфузії [69].

Кетамін помітно впливає на вироблення кортизолу, це було описано в дослідженні N Khalili-Mahani, де здоровим добровольцям вводились субнаркотичні дози кетаміну (0,29 мг/кг/год протягом 1 години, потім 0,57 мг/кг/год протягом ще однієї години), які викликали дозозалежне підвищення рівня кортизолу [80].

Лідокаїн. Лідокаїн, аміноамідний анестетик, вже давно використовується як місцевий анестетик, оскільки він зупиняє ініціацію та передачу імпульсу в аксонах, блокуючи потенціал-залежні натрієві канали. При внутрішньовенному (в/в) введенні, клінічне застосування лідокаїну розширюється і включає післяопераційний біль, невропатичний біль, постгерпетичну невралгію, гіпералгезію, вісцеральний біль, центрально-опосередкований біль та аритмію.

Ян та його колеги опублікували огляд, присвячений переважно доклінічному дослідженню, в якому описувався механізм центральної знеболювальної дії лідокаїну [81]. Лідокаїн діє на потенціалзалежні іонні канали, включаючи натрієві, калієві та кальцієві канали, а також на лігандзалежні канали, включаючи рецептори N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA) у центральній нервовій системі. Крім того, лідокаїн націлений на рецептори, пов'язані з G-білком, та бере участь у процесах передачі клітинних сигналів у моделях на тваринах. Таким чином, механізм знеболювання лідокаїном, ймовірно, є мультимодальним і може залежати від типу болю, який лікують [82].

Лідокаїн діє на потенціалзалежні іонні канали і лігандні потенціалзалежні іонні канали в нейронах спинного мозку або верхніх відділів спинного мозку, регулює концентрацію іонів всередині і поза клітинами, змінює трансмембранний потенціал, регулює збудливість нейронів, і впливає на частоту розряду і швидкість проведення потенціалу дії по нервовим волокнам. Крім того, лідокаїн впливає на GPCR (G-protein-coupled receptors) і бере участь у багатьох процесах передачі клітинних сигналів, що не тільки пояснює механізм його анальгетичної та антигіпералгезуючої дії, але також може пояснювати деякі інші клінічні ефекти лідокаїну, такі як його нейропротекторна та протизапальна дія [81,83].

Дексмететомідин. Дексмететомідин – селективний агоніст $\alpha 2$ -адренорецепторів із широким спектром фармакологічних властивостей. Експериментальні та клінічні дослідження демонструють зниження дексмететомідином рівня прозапальних цитокінів. Приблизні механізми протизапального впливу дексмететомідину пояснюються впливом на макрофаги та моноцити, опосередковане стимуляцією $\alpha 2$ -адренорецепторів, пригніченням

апоптозу, центральним симпатолітичним ефектом та антиноцицептивною дією. Дексмететомідин достовірно знижував концентрацію СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF та рівень лейкоцитів у критичних та післяопераційних хворих [69].

Дексмететомідин – потужний, універсальний та високоселективний агоніст альфа-2-рецепторів короткої дії, що має седативну, анксиолітичну, періопераційну симпатолітичну та снодійну дію [49].

Дексмететомідин – високоліпофільний препарат та є відповідним двокомпонентній моделі, що відзначається швидким розподілом і перерозподілом. Після того, як його ввели внутрішньовенно, дексмететомідин швидко розподіляється з інтервалом напіврозподілу ($T_{1/2}$) 6 хвилин, за котрим настає кінцевий період напіврозподілу ($T_{1/2}$) 2 години. Початок дії після в/в введення навантажувальної дози, як правило, триває 5-10 хвилин, а пік ефекту сягає на 15-30 хвилину [49].

Дексмететомідин міцно зв'язується із білками. Практично 94% зв'язується з альбуміном й альфа-1-глікопротеїном з широким обсягом розподілу та, встановлено, вільно проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри [49].

Біотрансформація – головний шлях виведення дексмететомідину, в той же час менше 1% виводиться в незмінній формі. Ниркова недостатність не впливає на дозування дексмететомідину, проте седативна дія може продовжуватися довше. Це може пов'язуватися з вищим вмістом незв'язаного препарату [49].

Дексмететомідину властива двофазна гемодинамічна відповідь. Болюсне введення великих доз дексмететомідину може зумовити тахікардію, а також зростання артеріального тиску, тоді як болюсне введення низьких доз здатне зменшити артеріальний тиск і знизити серцевий викид, проте зберегти ударний об'єм. Це має зв'язок з опосередкованою альфа-2 вазоконстрикцією, котра врешті-решт спричиняє опосередковану барорецепторами брадикардію та підвищену активність блукаючого нерва, що зумовлює гіпотензію. Дексмететомідин, крім того, зумовлює зменшення циркулюючих катехоламінів, зважаючи на його симпатолітичну дію [49].

У разі невисоких концентрацій в плазмі 2,4 нг/мл дихальний драйв і вентиляційна реакція на CO₂ продовжують зберігатися. При збільшенні дози прослідковується незначне зменшення дихального об'єму. Навіть в разі надтерапевтичних концентрацій 14,9 нг/мл дихальний драйв не змінюється [49].

Позитивні ефекти під час застосування дексметомідину включають: менше застосування летючих газів, меншу необхідність в опіодах з більш якісним контролем болю й меншу потребу в протиблювотних засобах [84].

Нефопам. Гідрохлорид нефопаму (5-метил-1-феніл-3,4,5,6,-тетрагідро-1Н-2,5-бензоксаціну гідрохлорат), неморфіновий анальгетик, який показаний для лікування інтенсивного післяопераційного болю або окремо, або в поєднанні з іншими препаратами [85]. Нефопам не чинить респіраторно-депресивної дії. Його небажані побічні ефекти минуці та середньої тяжкості, тобто тахікардія, пітливість, нудота, сонливість, запаморочення, астенія та біль у місці ін'єкції. Баланс між знеболюючими властивостями та відомими потенційними побічними ефектами робить цю молекулу потенційно корисною для пацієнтів із нирковою недостатністю, тому що препарат виводиться в основному шляхом печінкового метаболізму [86,87].

Декскетопрофен. Декскетопрофен є синтетичним препаратом, який відповідно до хімічної структури – похідний пропіонової кислоти й відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів. Відповідно до свого хімічного складу – правообертальний (S(+)) ізомер кетопрофену [88]. Механізм дії лікарського засобу, як й решти представників групи нестероїдних протизапальних препаратів, зводиться до інгібування ферменту циклооксигенази, котра гарантує перетворення арахідонової кислоти в простагландини, у тому числі у вогнищі запалення. Декскетопрофен має більш виражений знеболювальний ефект порівняно з рацемічним кетопрофеном. Декскетопрофен пригнічує ЦОГ-1 і ЦОГ-2, блокує синтез запальних агентів простагландинів, перешкоджає розвитку запального процесу, який викликає біль [89]. Декскетопрофену трометамол забезпечує аналогічну анальгетичну ефективність до інгібіторів ЦОГ-2 у лікуванні гострого болю (післяопераційний біль), має швидкий початок дії, добре

переноситься та має опіоїд-зберігаючий ефект при мультимодальному режимі [90]. Застосування декскетопрофену перед оперативним втручанням дозволяє знизити інтраопераційне споживання фентанілу й перервати патологічний каскад, на який не впливають препарати традиційної аналгезії. Але у хворих зі скомпроментованою функцією нирок його слід застосовувати в менших добових дозуваннях [91].

Парацетамол. Відповідно до результатів Кокранівського огляду, парацетамол – ефективний анальгетик, який використовують для того, щоб усунути гострий біль. Комбінація парацетамолу та НПЗП покращує ефективність знеболення (рівень доказів I) [92,93].

Внутрішньовенний парацетамол – ефективний препарат для лікування середньотяжкого й інтенсивного болю в комбінації з опіатами та монопрепарат для лікування болю слабкої й середньої інтенсивності. Крім того, парацетамол – препарат вибору в післяопераційному періоді для всіх пацієнтів [94].

Порівнюючи з опіоїдами та НПЗП, парацетамол, таким чином, не містить ендогенних рецепторів та майже не пригнічує активність циклооксигенази на периферії. Стають доступними щораз більше доказів центрального антиноцицептивного ефекту парацетамолу. Можливі механізми його містять: пригнічення активності ЦОГ-2 в ЦНС (профілактика утворення вторинної гіпералгезії; пригнічення активності ЦОГ-3 (існування котрої очікується та котрій, очевидно, властива селективна чутливість до парацетамолу); зростання активності низхідних гальмівних серотонінергічних шляхів. Також парацетамол гальмує продукування простагландину на рівні клітинної транскрипції, іншими словами, незважаючи на рівень активності ЦОГ; вважається ефективним анальгетиком, можливості котрого тільки не суттєво поступаються таким стандартним дозам морфіну чи НПЗП [95].

На противагу НПЗП парацетамол для в\в введення не посилює кровоточивість, не завдає шкоди слизовій оболонці шлунка, не спричиняє диспепсію та ушкодження нирок, а на відміну від опіоїдів не зумовлює респіраторну депресію, нудоту та блювання, запор, затримку сечі та седацію [96,97].

Новітні дослідження демонструють, що комбінація парацетамолу з НПЗП може покращувати ефективність анальгезії, порівнюючи з ізольованим застосуванням зазначених препаратів (С. К. Ong et al., 2010) [98]. Крім того, парацетамол можна з ефективною комбінувати з опіоїдною анальгезією, що дає змогу зменшити необхідність у наркотичних лікарських засобах на 20-30% під час звичайного режимі дозування (Romsing et al., 2002) [99,100].

1.5 Механізми виникнення післяопераційної нудоти та блювання, індукованої опіоїдами

Вважається, що опіоїди зумовлюють післяопераційну нудоту й блювання (ПОНБ), зважаючи на центральні та периферичні механізми. Досліджені механізми містять три з чотирьох висхідних шляхів, які сходяться в центрі блювоти: 1) опіоїдна стимуляція вестибулярного апарату (центральна), 2) опіоїдна стимуляція хеморецепторів тригерної зони (ХРТЗ) (центральна), 3) опіоїдне гальмування моторики кишечника (периферична) [101].

Опіоїдна стимуляція вестибулярного апарату

Вестибулярним апаратом є частина внутрішнього вуха, що здійснює три головні функції: а) має важливе значення в суб'єктивному відчутті рухів та просторової орієнтації голови; б) здійснює регуляцію м'язової активності й положення тіла для підтримки постави; в) забезпечує стабілізацію в місці точки фіксації очей під час руху голови, гарантуючи сталі зображення на сітківці [102].

Опіоїди здатні прямо стимулювати вестибулярний апарат, хоч механізм дії до цього часу є невідомим. Висловлювалася гіпотеза, що морфін та синтетичні опіоїди покращують вестибулярну чутливість через активацію μ -опіоїдних рецепторів (MOR), розміщених у вестибулярному епітелії [103]. Підтипи опіоїдних рецепторів дельта- (DOR) і каппа- (KOR) ідентифікували у внутрішньому вусі щура [104]. Завдяки вестибулярному апарату гарантується безпосередній зв'язок із блювальним центром через гістамінергічні (H1) й холінергічні шляхи [105].

Опіїдна стимуляція тригерної зони хеморецепторів (ТЗХР)

Проникність гематоенцефалічного бар'єра спричиняє вплив ліків, метаболітів та токсинів на рецептори ХРТЗ. Механізм утворення ПОНБ, зазнаючи дії ендогенних опіїдних пептидів, містить стимуляцію μ -і дельта-опіїдних рецепторів ХРТЗ блювального центру. Блювання, спричинене через стимуляцію ХРТЗ, скорочується під час повторного введення опіїдів. Ймовірно, розвиток толерантності до ПОНБ залежить від виду опіїду та можна пояснити фармакокінетичними чи фармакодинамічними особливостями опіїду [106].

Опіїдне пригнічення моторики кишечника

Розтягнення кишечника, зростання тривалості пасажу вмісту шлунково-кишкового тракту та закріп здатні стимулювати механорецептори. Стимуляція вісцеральних механорецепторів та хеморецепторів найбільш часто зумовлює нудоту та блювання у пацієнтів, котрі одержують опіїдні лікарські засоби. Серотонінергічні шляхи також задіяні у передачі блювального імпульсу з шлунково-кишкового тракту. Під час хронічного вживання опіїдів активація μ -опіїдних рецепторів у слизових і підслизових сплетеннях здатна спричинити неузгоджену діяльність кишечника, що викличе опіїд-індуковану дисфункцію кишечника [22]. Екзогенні опіїди знижують секрецію шлунково-кишкового тракту та розслаблюють поздовжні м'язи товстої кишки, в такий спосіб знижуючи перистальтику, тоді як скорочення кругових м'язів зростають. Відсутність просування дає змогу кишковому вмісту висохнути та затвердіти, тоді як збільшена активність кругових м'язів посилює тонус кишечника, що зумовлює порушення моторики шлунково-кишкового тракту й спазми [107]. Пригнічення моторики кишечника через опіїди спричиняє розтягнення кишечника, зростання періоду випорожнення шлунково-кишкового тракту, в наслідок чого здійснюється стимуляція вісцеральних механорецепторів і хеморецепторів.

У великій кількості досліджень стверджується, що опіїди – головний чинник ризику розвитку ПОНБ та один із найбільш простих методів обмеження використання опіїдів у післяопераційному періоді - це призначення ацетамінофену, НПЗП, щоб покращити післяопераційну анальгезію та зменшити

застосування системних опіоїдів та їх дозозалежні побічні ефекти [108]. Зважаючи на те, що в/в введення ацетамінофену понижує біль та зменшує необхідність в опіоїдах, можна сподіватися, що в\в введення ацетамінофену супроводжуватиметься меншою частотою побічних ефектів, порівнюючи із використанням опіоїдів, включно з ПОНБ [109,110].

Однак навіть, коли зовсім не можна обійтися без опіоїдів, допускається, що зниження дози опіоїдів супроводжуватиметься меншим числом побічних ефектів, що пов'язані з їхнім застосуванням.

Приміром, систематичні огляди та метааналізи застосування НПЗП й прегабаліну в складі мультимодальної аналгезії показали зменшення ПОНБ, орієнтовно на 30%, що можливо порівняти з ефективністю від звичайних протиблювальних препаратів [111,112].

Останніми роками в міжнародних посібниках щодо запобігання ПОНБ пропонують мультимодальний підхід, котрий здатний ефективно запобігти виникненню ПОНБ. Засоби з неоднаковими механізмами дії, що впливають на різні рецептори, здатні оптимізувати й покращити профілактичний ефект ПОНБ [28,113,114].

Також відповідно до рекомендацій ERAS, застосування мультимодальної малоопіоїдної анестезії в пацієнтів знижує післяопераційну нудоту та блювання, а також гарантує швидше відновлення [115].

Таким чином, мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання здатний зменшити частоту виникнення ПОНБ через зниження дози опіоїдів. А застосування комбінованої терапії – безпечний та результативний варіант для того, щоб лікувати гострий біль, для зменшення використання опіоїдів та, відтак, обмеження їхньої побічної дії [27].

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія: компоненти й механізми формування. Медицина невідкладних станів. – 2020. – №2. – Том 16. – С. 15-24. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203136>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Характеристика пацієнтів

Представлена робота є проспективним відкритим рандомізованим клініко-лабораторним дослідженням спрямованим на підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в урології, шляхом вибору оптимального методу загальної анестезії та зменшення проявів післяопераційного болю з подальшим прискоренням реабілітації пацієнтів, виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Наведені в роботі дослідження, здійснені на базисі ДУ "Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова" Національної Академії Медичних Наук України (Директор - академік НАМН України, професор Возіанов С.О.) протягом 2018-2022 років із додержанням головних біоетичних засад Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень при участі людини.

Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 04.03.2019).

Дизайн дослідження.

За період дослідження обстежено 90 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ "Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова" Національної Академії Медичних Наук України.

Критерії включення:

- пацієнти які погодились брати участь в дослідженні;
- пацієнти з хворобами нирок та сечовивідних шляхів (наявність новоутворень, кіст нирок, стриктури піело-уретральних сегментів);

- вік пацієнтів більше 18 років.
- ступінь хронічна ниркова недостатність (ХНН) 0-1 ст.
- інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії невключення:

- використання опіоїдів за 24 год до дослідження
- зловживання наркотиками чи алкоголем
- алергія на будь-який досліджуваний препарат
- наявний хронічний біль чи больовий синдром, коли оцінка болю буде оцінена як ненадійна через неврологічне захворювання
- ступінь ХНН 2-5 ст.
- вік пацієнтів до 18 років.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

- відмова пацієнта від подальшого включення в дослідження
- конверсія оперативного втручання.



Рисунок 2.1. Дизайн та етапи дослідження.

Досліджувані пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи.

Група 1 (контрольна) включала 30 пацієнтів (жінок - 16, чоловіків - 14), віком $53,96 \pm 2,59$ р., середня маса тіла становила $79,3 \pm 3,00$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 15 пацієнтів, ЛПС резекція нирки - 5, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (МСС) – 7, ЛПС пієлолітотомія - 3. Середня тривалість оперативного втручання – $88,16 \pm 8,2$ хв., середня тривалість анестезії – $120,66 \pm 8,08$ хв.

Група 2 включала 30 пацієнтів (жінок - 12, чоловіків - 18), середнім віком $50,3 \pm 2,34$ р., середня маса тіла становила $79,16 \pm 2,5$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 10 пацієнтів, ЛПС резекція нирки - 11, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту – 8, ЛПС пієлолітотомія - 1. Середня тривалість оперативного втручання – $109,5 \pm 9,23$ хв., середня тривалість анестезії – $140,83 \pm 9,45$ хв.

Група 3 включала 30 пацієнтів (жінок - 14, чоловіків - 16), середнім віком $47,66 \pm 2,61$ р., середня маса тіла становила $74,4 \pm 3,24$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 9, ЛПС резекція нирки - 11, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту – 8, ЛПС пієлолітотомія - 2. Середня тривалість оперативного втручання – $113,0 \pm 8,70$ хв., середня тривалість анестезії – $146,17 \pm 9,02$ хв.

Таким чином, групи були співставимі за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії, оскільки за цими параметрами достовірних розбіжностей між досліджуваними групами не виявлено (табл. 2.1, $p > 0,05$).

Таблиця 2.1.

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

№	Назва показника		Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
						Контрольна/Лідокаїн	Контрольна/Дексмететомідин	Лідокаїн/Дексмететомідин
1	Стать	Жінки (абс) %	(16) $53,33 \pm 9,11$	(12) $40,00 \pm 8,94$	(14) $46,67 \pm 9,11$	1,04 $p > 0,05$	0,52 $p > 0,05$	0,52 $p > 0,05$
		Чоловіки (абс) %	(14) $46,67 \pm 9,11$	(18) $60,00 \pm 8,94$	(16) $53,33 \pm 9,11$			
2	Вік		$53,96 \pm 2,59$	$50,3 \pm 2,34$	$47,66 \pm 2,61$	1,05 $p > 0,05$	1,71 $p > 0,05$	0,75 $p > 0,05$

3	маса тіла (кг)	79,3±3,0 0	79,16± 2,5	74,4±3,24	0,04 p>0,05	1,11 p>0,05	1,16 p>0,05
4	Операції (abc) %	(5)	(11)	(11)	1,8 p>0,05	1,8 p>0,05	0
	1.ЛПС резекція нирки	16,67±5,8	36,67±8,8	36,67±8,8			
	2.ЛПС пластика МСС	(7) 23,33±7,72	(8) 26,67±8,07	(8) 26,67±8,07			
	3.ЛПС кістектомія	(15) 50,0±9,13	(10) 33,33±8,61	(9) 30,0±8,37			
4.ЛПС пієлолітотомія	(3) 10,0±5,48	(1) 3,33±3,28	(2) 6,67±4,55	1,04 p>0,05	0,47 p>0,05	0,59 p>0,05	
5	тривалість операції (хв)	88,16±8,2	109,5±9,23	113,0±8,70	1,73 p>0,05	2,08 p<0,05	0,28 p>0,05
6	тривалість наркозу (хв)	120,66±8,08	140,83±9,45	146,17±9,02	1,62 p>0,05	2,11 p<0,05	0,41 p>0,05
7	Час від закінчення операції до екстубації (хв)	19,53±0,42	16,96±0,63	21,1±0,93	3,39 p<0,01	1,58 p>0,05	3,77 p<0,01

Примітки. ЛПС – лапароскопічна; МСС – мисково сечовідний сегмент.

2.2 Анестезіологічне забезпечення в групах дослідження

Всі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала в застосуванні декскетопрофену в дозі 50 мг в/в за 30 хвилин до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась внутрішньовенним введенням (в/в) пропофолу в дозі 2 мг/кг, фентанілу в дозах 1,5-2 мкг/кг, атракуріуму в дозі 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії здійснювалась інгаляцією севофлюрану (мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) – 1,44±0,25 об.%). У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1 мг/кг (табл. 2.2).

Для контролю глибини анестезії у хворих досліджуваних груп використовувався BIS моніторинг, показники якого підтримувались в межах 44±3,4%. Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю

у режимі нормовентиляції (потік 1л/хв.) $FiO_2 = 50\%$, $PetCO_2 = 35-45$ мм.рт.ст. Рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем (SpO_2), у хворих всіх груп становив 98-100%.

Інтраабдомінальний тиск на всіх етапах операції підтримувався в межах 10-14 мм рт. ст.

Інфузійну терапію під час операції проводили збалансованими кристалоїдними розчинами із розрахунку 4-5 мл/кг/год. Ускладнень під час операції та анестезії не зареєстровано.

За 30 хв. до закінчення операції внутрішньом'язево (в/м) вводився нефопам 20 мг. Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг [34].

Після завершення операції пацієнтів переводили до відділення інтенсивної терапії. В подальшому п/о знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8 годин (при слабкому болю). При помірному – 2 ненаркотичних анальгетика, що мають кілька різних точок докладання (декскетопрофен 50 мг в/м та парацетамол 1000мг в/в). Якщо за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіодні препарати (омнопон 1 мл в/м).

Протокол підтримання анестезії першої (контрольній) групи. У першій групі (контрольній) анальгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався в/в введенням фентанілу в дозі $3,99 \pm 0,43$ мкг/кг/год (табл. 2.2).

Протокол підтримання анестезії в групі ММЗА з використанням лідокаїну. У другій групі застосовувалась ММЗА з в/в використанням фентанілу в дозі $2,00 \pm 0,24$ мкг/кг/год та в/в лідокаїну (під час інтубації трахеї болюсне введення 1 мг/кг, далі для підтримання анестезії безперервна інфузія зі швидкістю - 1,5 мг/кг/год) і субнаркотичних доз кетаміну - 0,5 мг/кг (перед розрізом шкіри на початку операції) (табл. 2.2).

Протокол підтримання анестезії в групі ММЗА з використанням дексметомідину. В третій групі використовувалась ММЗА з фентанілом в дозі $2,34 \pm 0,18$ мкг/кг/год. та з додаванням дексметомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год

(інфузію дексмететомідину починали відразу після постановки венозного доступу).

Таблиця 2.2.

Схема анестезіологічного забезпечення в досліджуваних групах.

№	Назва показника		Контроль на група	Лідокаїн	Дексмететом ідин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
						Контроль на/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететом ідин	Лідокаїн/ Дексмететом ідин
1	Фентаніл	Індукція (мкг)	193,33±4,63	193,33±4,63	180,0±7,42	0	1,52p>0,05	1,52p>0,05
		Підтримання (мкг)	173,33±14,33	116,66±16,66	135,0±10,94	2,58p<0,05	2,13p<0,05	0,92p>0,05
		Заг. кількість (мкг)	366,66±14,64	216,66±8,42	270, ±10,88	8,88p<0,001	5,3p<0,001	3,88p<0,01
		Середня доза (мкг/кг/год)	3,99±0,43	2,00±0,24	2,34±0,18	4,04p<0,001	3,54 p<0,01	1,13p>0,05
2	Пропофол індукція (мкг)		200,0	198,3±1,66	200,0	1,02p>0,05	0	1,02p>0,05
3	Атракуріум	Індукція (мкг)	68,33±2,49	69,33±2,19	62,66±2,79	0,3p>0,05	1,52p>0,05	1,88p>0,05
		Підтримання (мкг)	35,0±4,41	35,38±2,99	42,66±5,11	0,07p>0,05	1,13p>0,05	1,23p>0,05
4	кетамін		-	92,85±3,37	-			
5	Лідокаїн	Болюсно (мкг)	-	78,3±2,37	-			
		Підтримання (мкг)	-	222,85±2,35	-			
		Заг. кількість (мкг)	-	301,15±2,82	-			

2.3 Методи дослідження

Обстеження пацієнтів у періопераційному періоді включало:

1. Загальноклінічне обстеження: загальні аналізи крові, сечі, група крові, Rh-фактор, сечовина, креатинін, рівень електролітів, коагулограма.
2. Інструментальні дослідження (електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця та судин нижніх кінцівок) – за показами.
3. Для оцінки показників гемодинаміки використовувався кардіо-

реанімаційний монітор "Utas ЮМ - 300" (Україна), що дає безпосередньо інформацію в цифровому виді про ЧСС, АТс, АТд, САТ, SpO₂, t° тіла, частоту дихань (ЧД), etCO₂ та реєструє ЕКГ.

Параметри системної гемодинаміки: частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТс, АТд, САТ) оцінювали на наступних етапах:

I – до індукції в анестезію,

II – після індукції,

III – на початку операції,

IV – на етапі підтримання анестезії,

V – по закінченню оперативного втручання,

VI – та після екстубації.

Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень вимірювали монітором «ЮМ 300-15» UTAS.

4. Оцінка дихальних параметрів інтраопераційно визначалась за допомогою монітору «ЮМ 300-15» UTAS - ETСO₂, концентрацію севофлурану на вдиху та видиху (Fісев. об% и Fеtсев. об%), МАКсев, SpO₂ по технології Masimo SET, та монітору наркозного апарату «ROYTECH-5» (Корея): ДО, ХОД, РЕЕР, Ppeak мм.рт.ст.

5. Рівень кортизолу та АКТГ, у венозній крові, визначали імунохемілюмінесцентним методом на автоматичному обладнанні Immulite 2000 ХРІ виробництва Siemens, Німеччина, із застосуванням реактивів виробництва Siemens, Німеччина. Якість виконання методики перевірялась за допомогою контрольної сироватки Bio-Rad.

Імунохемілюмінесцентний аналіз є лабораторним аналізом, який поєднує хемілюмінесценцію (електромагнітне випромінювання, викликане хімічною реакцією з утворенням світла) з реакцією утворення імуного комплексу «антиген-антитіло». В імунохемілюмінесцентному аналізі використовуються хімічні компоненти, які можуть генерувати світлове випромінювання в результаті хімічної реакції, наприклад, мічені антитіла. Таким чином, метод має високу чутливість і дозволяє виявити широкий спектр речовин білкової природи.

Імунохемілюмінесцентний аналіз буває двох типів якісний та кількісний. У першому випадку визначається наявність або відсутність в аналізованому матеріалі компонента, що шукається, у другому випадку визначається знайдена концентрація компонента в матеріалі. Ми застосовували кількісний тип аналізу. У якості досліджуваної рідини використовували сироватку венозної крові.

Рівень глюкози в крові визначався напівавтоматичним біохімічним аналізатором STAR DAST, ферментативно фотометричним методом з використанням реактивів фірми DiaSys. Якість виконання методики перевірялась за допомогою контрольного матеріалу Trulab.

Даний метод аналізу заснований на переведенні визначуваного компонента в з'єднання з подальшим визначенням кількості цього компонента, що поглинає світло, шляхом вимірювання світлопоглинання розчину отриманої сполуки. За забарвленням розчинів забарвлених речовин можна визначати концентрацію того або іншого компонента або візуально, або за допомогою фотоелементів - приладів, що перетворюють світлову енергію на електричну.

Ми використовували ферментативний фотометричний тест «GOD-PAP» з використанням глюкозооксидази.

Методика полягала у визначенні глюкози ферментативним окисненням в присутності глюкозооксидази (ГОД). Зафарбований індикатор хінонімін утворюється з фенолу та 4-аміноантипірину під дією пероксиду водню при каталітичній дії пероксидази(ПОД) (реакція Триндера).



Етапи дослідження:

1. до оперативного втручання;
2. після оперативного втручання.

6. Також вивчали динаміку циркулюючих цитокінів ІЛ-6 як маркерів системної запальної відповіді до та після операції. Забір крові з венозного катетера проводився до початку анестезіологічного забезпечення в передопераційній та одразу після завершення операції. Рівні ІЛ-6 визначались у плазмі крові за

допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартного комерційного набору реактивів «IL-6 ELISA» («Diacclone», Франція) згідно з інструкціями фірми виробника. При статистичній обробці значення цитокінів, що виходили за нижню межу чутливості методу (<2 пкг/мл), приймалися за 1 пкг/мл.

7. Контроль глибини сну під час проведення анестезії.

Дослідження базувались на визначенні біспектрального індексу (BIS – індексу), який відображав ступінь седації центральної нервової системи (ЦНС) незалежно від того, яким чином вона індукована. BIS – індекс ми визначали за допомогою монітору Aspect BIS Vista (США). Усім пацієнтам застосовували одноразові сенсорні електроди, які накладали на шкіру лобно-скроневої ділянки після попереднього знежирювання згідно із затвердженими правилами експлуатації. Рівень свідомості оцінювався по BIS-індексу в межах від 0 - 100. У літературі для оцінки ступеня пригнічення свідомості запропонована шкала BIS – моніторингу (табл. 2.3) [116,117].

Таблиця 2.3.

Шкала BIS – моніторингу

Показник BIS	Рівень седації
100–85	Максимальна активність
84–78	Легка ступінь седації
77–71	Середня ступінь седації
70–61	Глибока ступінь седації
60–41	Загальна анестезія
40	Глибокий наркоз
0	Повна відсутність мозкової активності

Реєстрацію BIS-індексу здійснювали безперервно до введення в анестезію, протягом усієї анестезії, й до клінічних проявів пробудження.

8. Оцінка перебігу раннього післяопераційного періоду відбувалась протягом доби під час перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії. Оцінка ступеню п/о болю визначалась за ВАШ. Вона є зручною для оцінки інтенсивності болю. Ця

шкала є лінією, що має довжину 10 см, нанесену на чистому аркуші паперу, що не має клітинок. 0 см – це «болю немає», найправіша точка (10 см) – «біль найнестерпніша, що ось-ось призведе до загибелі». Лінію можна наносити як горизонтально, так і вертикально.

Пацієнт має поставити крапку в тому місці, де, за його відчуттями, знаходиться його біль. Лікар за допомогою лінійки визначає, на котрій позначці розташована точка пацієнта:

- від 1 до 2 см – біль слабкий;
- від 3 до 4 см – помірний біль;
- від 5 до 6 см – сильний біль;
- від 7 до 8 см – дуже сильний;
- 9-10 балів – нестерпний біль.

Основною метою було досягнення рівня післяопераційного болю не вище 4 балів. Якщо біль був сильнішим, то пацієнти отримували опіоїди для додаткового знеболення. Тож ми реєстрували необхідність у додатковому знеболенні, а також оцінювали наявність у хворих ускладнень у вигляді ПОНБ.

2.4 Архівація, статистична обробка та представлення результатів

Накопичення, коригування, систематизація первинних даних та їх статистичний аналіз здійснювалися з використанням ліцензованих статистичних пакетів «Statistica 6.0» та «Stata». Нормальність розподілу даних перевірялася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Окрім розрахунку відносних величин (P) з їх похибками (m) та середніх величин (\bar{X}) із стандартними відхиленнями (σ), проводилась оцінка вірогідності результатів дослідження та встановлення довірчих інтервалів результатів (95% ДІ), а також Оцінка вірогідності різниці отриманих даних в різних групах пацієнтів проводилось за допомогою критерію Ст'юдента та непараметричних критеріїв Вілкоксона, Краскела-Уолеса. При аналізі динаміки показників визначався темп приросту (y %). Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості (p) становив $<0,05$.

Висновки до розділу 2

1. Використані в дослідженні методи клінічного, інструментального й лабораторного обстеження – загальноприйнятні для цієї групи пацієнтів, а також стандартизовані згідно з вимогами контролю якості ISO, що дозволило отримувати відтворювану інформацію зі значним рівнем надійності. Методологічне забезпечення роботи повністю давало змогу реалізувати визначені завдання.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АНТИСТРЕСОРНОЇ АКТИВНОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРОГРАМ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

3.1 Динаміка рівня кортизолу плазми, як показника стресової перебудови метаболізму організму пацієнтів в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення

В нормі середня загальна концентрація кортизолу плазми складає 375 нмоль/л або 13,5 мг/%. 90-95% циркулюючого в крові кортизолу зв'язані з альфа-глобуліном і ця сполука отримала назву транскортин. В нормі вміст транскортину може досягати 700 нмоль/л або 25 мг/%.

Оцінка вихідного вмісту кортизолу в плазмі хворих дослідних груп дала наступні результати: найнижчий рівень кортизолу був зафіксований в контрольній групі – $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л, що можна вважати нижньою межею норми. Деяко вищі вихідні цифри цього показника зафіксовані у хворих групи використання в методиці ММЗА дексмететомідину – $401 \pm 25,29$ нмоль/л. І найвищі вихідні показники плазматичної концентрації кортизолу мали пацієнти групи використання лідокаїну в методиці ММЗА - $528,87 \pm 36,81$ нмоль/л (табл. 3.1).

Різні вихідні рівні плазматичної концентрації кортизолу ми схильні пояснювати з двох позицій: перша – це різний вихідний ступінь виразності СЗР на, існуючий в організмі, патологічний процес; і друга – це генетично зумовлена вроджена реактивність ГГНС. У кожної людини вона може бути різна. Тому було прийняте рішення оцінювати в першу чергу динаміку змін концентрації кортизолу на операційну травму в умовах кожного досліджуваного різновиду загальної анестезії і коливання концентрації кортизолу виражати у відсотках приросту або убування.

Так, в контрольній групі у відповідь на операційну травму в умовах традиційної опіатної загальної анестезії реакція ГГНС проявилась статистично

достовірним зростанням плазматичної концентрації кортизолу з $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л до $576,56 \pm 39,41$ нмоль/л, що склало в середньому 62,19%. У хворих групи використання лідокаїну в методиці ММЗА післяопераційне зростання концентрації кортизолу склало в середньому 59,95% - підвищення з $528,87 \pm 36,81$ нмоль/л до $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л. Підвищення вмісту кортизолу в плазмі вище 700 нмоль/л відбувається за рахунок незв'язаної вільної фракції кортизолу, яка вважається максимально мобільною і може переміщуватись в травмовані зони/ділянки тіла, де найбільш потрібний його протизапальний і протинабряковий ефект (табл. 3.1).

В групі інтранаркозного застосування дексметомідину, як анальгетичної компоненти ММЗА, післяопераційний приріст концентрації кортизолу в плазмі крові склав всього 15,76% і абсолютна післяопераційна концентрація плазматичного кортизолу була найнижчою із всіх дослідних груп з високою статистичною достовірною різницею ($P < 0,001\%$), і складала $446,2 \pm 35,14$ нмоль/л/ (табл. 3.1). Таким чином, результати проведених нами досліджень можуть свідчити, що застосування дексметомідину в методиці ММЗА забезпечує найбільший антиноцицептивний/антистресовий ефект під час проведення лапароскопічних операцій у хворих з урологічною патологією.

За результатами наших досліджень на II-му місці за ступенем активації ГГНС операційною травмою була загальна анестезія з використанням традиційних доз наркотичних анальгетиків-опіатів.

Найбільша/найсильніша стимуляція операційною травмою ГГНС зареєстрована у хворих групи інтранаркозного використання лідокаїну, як компоненти ММЗА, яка проявлялась максимальною плазматичною концентрацією кортизолу – $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л з наявністю в циркуляції вільної фракції кортизолу (табл. 3.1).

Таким чином, при порівнянні активності ГГНС в умовах ММЗА з використанням, як компонент лідокаїну і дексметомідину, можна стверджувати, що дексметомідин має більший антистресовий ефект, а лідокаїн допускає інтраопераційну стимуляцію ГГНС без виснаження

останньої, що забезпечує сприятливий перебіг раннього післяопераційного періоду в плані збереження природної протизапальної реакції організму, достатньої для швидкого одужання.

Таблиця 3.1

Динаміка концентрації кортизолу в плазмі крові в процесі оперативного втручання і анестезії (в нмоль/л)

№	Назва показника		Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
						Контрольна/Лідокаїн	Контрольна / Дексмететомідин	Лідокаїн/Дексмететомідин
1	кортизол	До операції	373,83±28,22	528,87±36,81	401±25,29	3,34 p<0,01	0,72 p>0,05	2,86 p<0,05
		Після операції	576,56±39,41	790,43±45,79	446,2±35,14	3,54 p<0,01	2,47 p<0,05	5,96 p<0,001
		% приросту	62,19±7,79	59,95±10,14	15,76±0,14	0,18 p>0,05	5,96 p<0,001	4,36 p<0,001
2	Оцінка вірогідності	Динаміка	4,72p<0,001	4,33p<0,001	1,62p>0,05			

3.2 Динаміка рівня АКТГ плазми , як показника стресової перебудови метаболізму організму пацієнтів в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення

В контрольній групі передопераційний рівень АКТГ становив 25,7±2,1 пг/мл, у хворих групи лідокаїну - 28,6±2,9 пг/мл, а у хворих групи дексмететомідину - 26,25±2,3 пг/мл, що не мало статистично достовірної різниці (p>0,05). І все ж, більш висока плазматична концентрація АКТГ в групі лідокаїну може свідчити про збереження прямих позитивних кореляційних зв'язків між АКТГ і кортизолом у хворих перед оперативним втручанням (табл. 3.2).

Оперативні втручання в усіх групах на тлі всіх трьох досліджуваних різних видів загальної анестезії супроводжувалися зростанням плазматичних

концентрації АКТГ і кортизолу, проте рівень зазначених зростань був неоднаковим, хоч і не виходив за рамки фізіологічної норми.

Максимальне підвищення рівня АКТГ - з $28,6 \pm 2,9$ пг/мл до $63,5 \pm 3,74$ пг/мл (зростання на 122,02% більше ніж у 2 рази), а значить і максимальна стимуляція ГГНС зареєстровані у хворих групи лідокаїну ($p < 0,01$) (табл. 3.2).

Це інтраопераційне/інтранаркозне підвищення АКТГ супроводжувалось максимальним підвищенням концентрації кортизолу плазми з $531,08 \pm 44,5$ нмоль/л до $831,33 \pm 48,03$ нмоль/л (зростання на 56,53%), що відображає приріст концентрації кортизолу плазми під дію АКТГ ($p < 0,01$) (табл. 3.2).

У хворих першої групи (групи застосування традиційних доз фентанілу) зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на 111,86% ($p < 0,01$) з $25,7 \pm 2,1$ пг/мл до $54,45 \pm 5,43$ пг/мл, що супроводжувалось статистично достовірним ($p < 0,01$) максимальним підвищенням концентрації кортизолу з $371,0 \pm 32,32$ нмоль/л до $562,72 \pm 45,37$ нмоль/л (на 51,67%) (табл. 3.2).

Мінімальне (яке все-таки мало статистичну достовірність) інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ зафіксоване у хворих третьої групи (групи дексмететомідину) з $26,25 \pm 2,3$ пг/л до $46,88 \pm 2,36$ пг/л (на 78,59%), ($p < 0,01$). Це мінімальне підвищення АКТГ супроводжувалось і найнижчим інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з $393,51 \pm 25,0$ нмоль/л до $436,37 \pm 34,92$ нмоль/л всього на 10,89% ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Динаміка концентрації АКТГ в плазмі крові в процесі оперативного втручання і анестезії

	до операції (пг/мл)	після операції (пг/мл)	Темп приросту АКТГ (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
Група 1	$25,7 \pm 2,1$	$54,45 \pm 5,43$	111,86	$< 0,01$

Група 2	28,6±2,9	63,5±3,74	122,02	<0,01
Група 3	26,25±2,3	46,88±2,36	78,59	<0,01
Оцінка вірогідності різниці (попарно між групами)				
p _{1/2}	>0,05*	>0,05*		
p _{1/3}	>0,05*	>0,05*		
p _{2/3}	>0,05*	<0,01		

Примітки. * - Різниця між групами не достовірна, крім p_{2/3} після операції, при попарному порівнянні.

Референтні значення концентрації АКТГ плазми за використовуваною нами методикою 7-69 пг/мл.

3.3 Динаміка рівня глюкози плазми, як показника стресової перебудови метаболізму організму в умовах досліджуваних різновидів анестезіологічного забезпечення

Рівень глікемії може використовуватись для оцінки обміну вуглеводів, енергетичного забезпечення, в першу чергу, головного мозку, і, як опосередкований показник виразності стресової реакції на операційну травму. Стрессова реакція супроводжується активацією адреналової системи з надмірним вивільненням катехоламінів, які активують глікогеноліз, глюконеогенез з підвищенням плазматичної концентрації глюкози.

Таблиця 3.3.

Динаміка концентрації глюкози в плазмі крові в процесі оперативного втручання і анестезії

№	Назва показника		Контроль на група	Лідокаїн	Дексмететомі дин	Оінка вірогідності різниці між групами		
						Контроль на/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететомі дин	Лідокаїн/ Дексмететомі дин
1	глюкоза	До операції	4,55±0,14	4,8±0,2	4,75±0,14	1,02 p>0,05	1,01 p>0,05	0,20 p>0,05
		Після операції	6,26±0,22	5,93±0,18	6,75±0,3	1,16 p>0,05	1,32 p>0,05	2,34 p<0,05
		ч/з 24 години	5,16±0,15	4,87±0,2	5,83±0,21	1,16 p>0,05	2,60 p<0,05	3,31 p<0,01

		% приросту	39,04±4,34	24,91±9,78	45,08±7,72	1,32 p>0,05	0,68 p>0,05	1,62 p>0,05
2	Оцінка вірогідності	Динаміка до/після до/через 3 днів	4,67 p<0,001 2,78p<0,001	3,91 p<0,001 2,05p<0,001	4,43 p<0,001 3,61 p<0,001			

До оперативного втручання у хворих всіх дослідних груп плазматичний рівень глюкози коливався в межах від 4,55±0,14 ммоль/л (контрольна група) до 4,8±0,2 ммоль/л (група в/в використання лідокаїну). В групі дексмететомідину вихідний рівень глікемії становив 4,75±0,14 ммоль/л. Статистично достовірної різниці рівня глікемії перед операцією в дослідних групах виявлено не було (табл. 3.3).

Після оперативного втручання у хворих всіх трьох дослідних груп відмічене статистично достовірне підвищення концентрації глюкози плазми: в контрольній групі – до 6,26±0,22 ммоль/л (в середньому на 37,6%); в групі в/в використання лідокаїну – до 5,93±0,18 ммоль/л (в середньому на 23,5%) і в групі застосування дексмететомідину – до 6,75±0,3 ммоль/л (в середньому на 42,1%) (табл. 3.3). Таким чином, якщо розглядати рівень глікемії, як один із показників операційного стресу, то за нашими дослідженнями найбільшою антистресовою активністю володіє лідокаїн, який вводився внутрішньовенно. Цікаво, що у хворих цієї дослідної групи був зареєстрований самий високий рівень кортизолу плазми на всіх етапах дослідження, що, здавалось би, повинно супроводжуватись і самим високим рівнем глікемії. Однак, отриманий протилежний ефект. Це може бути пояснене тільки покращенням утилізації глюкози травмованими тканинами. В групі в/в використання лідокаїну високі рівні кортизолу плазми можуть свідчити, що на фоні в/в застосування лідокаїну може спостерігатись менше споживання кортизолу травмованими тканинами, збереження гіперметаболізму тканин, який супроводжується підвищеним поглинанням глюкози для забезпечення підвищених метаболічних потреб організму. Цим може бути пояснена статистично достовірна різниця між двома дослідними групами. На цьому

етапі дослідження статистично достовірної різниці рівня глікемії між кожною дослідною групою і контрольною виявлено не було ($P > 0,05$). Статистично достовірна різниця рівня глікемії виявлена при порівнянні рівнів глікемії двох дослідних груп між собою – в бік вищого рівня глікемії в групі в/в використання дексмететомідину. Цікаво, що на цьому етапі дослідження в групі дексмететомідину виявлені найнижчі плазматичні концентрації кортизолу. Тому більш високий рівень глікемії в цій дослідній групі може бути поясненим більш активним споживанням кортизолу травмованими тканинами, більшим протизапальним ефектом на рівні травмованих тканин, зменшенням виразності гіперметаболізму в тканинах і меншим споживанням глюкози. Сповільнене споживання глюкози відбувається за рахунок гіперполяризації клітинних мембран різних тканин.

Через день після операцій спостерігалась загальна тенденція до зниження рівня глікемії у хворих всіх дослідних груп, в порівнянні з попереднім етапом дослідження, і збереження більш високого рівня глікемії, в порівнянні з передопераційним періодом. Так, на цьому етапі дослідження у хворих контрольної групи рівень глікемії дорівнював $5,16 \pm 0,15$ ммоль/л, що було на 21,3% нижче рівня попереднього етапу дослідження, але на 13,4% вище вихідного передопераційного рівня. Зміни рівня глікемії на обох етапах дослідження були статистично достовірні ($P < 0,001$). У хворих групи в/в використання лідокаїну через день після операції рівень глікемії становив $4,87 \pm 0,2$ ммоль/л, що було на 21,8% нижче, в порівнянні з попереднім етапом дослідження, і всього на 1,5% вище доопераційного показника. На обох етапах дослідження різниця показників в цій групі була також статистично достовірною ($P < 0,001$). У хворих застосування дексмететомідину через день після операції рівень глікемії становив $5,83 \pm 0,21$ ммоль/л, що на 15,8% було нижче, чим на попередньому етапі, але на 22,7% вище вихідного рівня. Різниця між показниками рівня глікемії в цій дослідній групі на вищевказаних етапах дослідження також була статистично достовірною ($P < 0,001$) (табл. 3.3). Таким чином, в усіх трьох дослідних групах зберігалась одна і та ж закономірність

впливу операційної травми на динаміку глікемії не залежно від різновиду загальної анестезії – післяопераційне підвищення і зниження через 1 добу після операції. Слід зазначити, що коливання рівнів глікемії у хворих всі дослідних груп було в межах фізіологічної норми. На етапі дослідження рівня глікемії через 1 день після операції зафіксована статистично достовірна різниця між контрольною групою і групою дексмететомідину в бік підвищення в групі дексмететомідину, а також між групою в/в застосування лідокаїну і групою дексмететомідину – в бік підвищення в групі дексмететомідину.

Не виключається, що більш високий рівень глікемії в групі використання дексмететомідину, може бути зумовленим фармакологічними властивостями останнього. Дексмететомідин реалізує свої властивості через активацію альфа-2-адренореактивних структур стовбуру головного мозку. Найбільш вивченими його клінічними ефектами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, міоз, сухість шкірних покривів і слизових оболонок. Однак не виключається, що активація адренореактивних структур, може супроводжуватись і стимуляцією глікогенолізу з тенденцією до підвищення рівня глікемії.

3.4 Порівняльна характеристика змін артеріального тиску залежно від програми анестезіологічного забезпечення у пацієнтів

Показники артеріального тиску (систоличного, діастолічного, середнього) на всіх етапах анестезії і оперативного втручання характеризувались стабільністю і відсутністю статистично достовірної різниці, незалежно від досліджуваних різновидів загальної анестезії, за винятком етапу інтубації трахеї, коли в групі в/в застосування лідокаїну в порівнянні з контрольною групою зафіксоване достовірне зниження систолічного АТ в середньому на 7 мм рт.ст., діастолічного – в середньому на 5 мм рт.ст., середнього – на 6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). На цьому ж етапі зафіксоване статистично достовірне зниження в середньому на 5 мм рт.ст. діастолічного

АТ в групі лідокаїну, у порівнянні з групою дексмететомідину ($p < 0,05$). На самому травматичному етапі операції відмічено статистично достовірне зниження систолічного АТ в групі застосування лідокаїну, в порівнянні з контрольною групою, в середньому на 3 мм рт.ст. – $84,44 \pm 0,58$ мм рт.ст. проти $87,0 \pm 3,51$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). На етапі після екстубації трахеї зафіксоване статистично достовірне зниження систолічного АТ в групі застосування дексмететомідину, в порівнянні з контрольною групою, в середньому на 6 мм рт.ст. – $115,9 \pm 1,22$ мм рт.ст. проти $121,0 \pm 1,34$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) і в порівнянні з групою лідокаїну в середньому на 5 мм рт.ст. - $115,9 \pm 1,22$ мм рт.ст. проти $120,9 \pm 0,75$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Показники артеріального тиску під час основних етапів анестезії

№	Назва показника	Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин	Оїнка вірогідності різниці між групами			
					Контрольн а/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететом ідин	Лідокаїн/ Дексмететомід ин	
1	до операції	АТс	$133,4 \pm 2,05$	$136,0 \pm 1,81$	$134,7 \pm 2,52$	$0,95 p > 0,05$	$0,40 p > 0,05$	$0,42 p > 0,05$
		АТд	$88,9 \pm 1,45$	$89,0 \pm 1,23$	$87,8 \pm 1,64$	$0,05 p > 0,05$	$0,50 p > 0,05$	$0,59 p > 0,05$
		САТ	$105,7 \pm 1,58$	$104,7 \pm 1,35$	$103,4 \pm 1,9$	$0,48 p > 0,05$	$0,93 p > 0,05$	$0,56 p > 0,05$
2	індукція	АТс	$108,4 \pm 2,35$	$104,7 \pm 1,89$	$104,9 \pm 2,45$	$1,23 p > 0,05$	$1,03 p > 0,05$	$0,06 p > 0,05$
		АТд	$66,57 \pm 1,87$	$64,6 \pm 1,33$	$67,07 \pm 1,52$	$0,86 p > 0,05$	$0,21 p > 0,05$	$1,22 p > 0,05$
		САТ	$80,51 \pm 1,94$	$77,98 \pm 1,36$	$79,67 \pm 1,76$	$1,07 p > 0,05$	$0,32 p > 0,05$	$0,76 p > 0,05$
3	інтубація	АТс	$115,2 \pm 1,9$	$108,7 \pm 2,12$	$110,6 \pm 1,75$	$2,28 p < 0,05$	$1,78 p > 0,05$	$0,69 p > 0,05$
		АТд	$71,9 \pm 1,49$	$66,23 \pm 1,21$	$71,03 \pm 1,09$	$2,95 p < 0,05$	$0,47 p > 0,05$	$2,95 p < 0,05$
		САТ	$86,32 \pm 1,58$	$80,64 \pm 1,45$	$84,21 \pm 1,92$	$2,65 p < 0,05$	$0,85 p > 0,05$	$1,48 p > 0,05$
4	початок операції	АТс	$107,97 \pm 1,52$	$105,73 \pm 1,19$	$106,03 \pm 1,18$	$1,16 p > 0,05$	$1,01 p > 0,05$	$0,18 p > 0,05$
		АТд	$67,03 \pm 1,41$	$65,1 \pm 0,78$	$68,3 \pm 0,96$	$1,20 p > 0,05$	$0,74 p > 0,05$	$2,59 p < 0,05$
		САТ	$80,68 \pm 1,35$	$78,64 \pm 0,79$	$80,88 \pm 0,91$	$1,30 p > 0,05$	$0,12 p > 0,05$	$1,86 p > 0,05$
5	підтримання	АТс	$105,4 \pm 1,42$	$103,5 \pm 1,41$	$102,5 \pm 1,28$	$0,95 p > 0,05$	$1,52 p > 0,05$	$0,53 p > 0,05$
		АТд	$66,6 \pm 1,16$	$65,1 \pm 0,91$	$67,0 \pm 0,78$	$1,02 p > 0,05$	$0,29 p > 0,05$	$1,59 p > 0,05$
		САТ	$79,6 \pm 1,13$	$77,9 \pm 1,03$	$78,3 \pm 0,87$	$1,11 p > 0,05$	$0,91 p > 0,05$	$0,30 p > 0,05$
6	екстубація	АТс	$121,0 \pm 1,34$	$120,9 \pm 0,75$	$115,9 \pm 1,22$	$0,07 p > 0,05$	$2,81 p < 0,05$	$3,49 p < 0,01$
		АТд	$7,6 \pm 1,29$	$74,7 \pm 0,78$	$76,1 \pm 0,99$	$0,86 p > 0,05$	$0,06 p > 0,05$	$1,11 p > 0,05$
		САТ	$92,07 \pm 1,21$	$90,09 \pm 0,68$	$89,37 \pm 1,00$	$1,43 p > 0,05$	$1,72 p > 0,05$	$0,60 p > 0,05$
7	Динаміка (одночасно між всіма періодами)	АТс	$84,75 p < 0,001$	$77,91 p < 0,001$	$81,04 p < 0,001$			
		АТд	$56,85 p < 0,001$	$95,84 p < 0,001$	$75,31 p < 0,001$			

Примітки. АТс – систолічний артеріальний тиск; АТд – діастолічний артеріальний тиск; САТ – середній артеріальний тиск.

3.5 Порівняльна характеристика змін ЧСС залежно від програми анестезіологічного забезпечення у пацієнтів

В контрольній групі і двох дослідних групах до початку операції ЧСС не мала статистично достовірної різниці і коливалась в межах від $75,83 \pm 1,66$ скор./хв. в групі лідокаїну до $79,83 \pm 1,86$ скор./хв. – у хворих контрольної групи (табл. 3.5).

На стадії індукції в загальну анестезію (індукція в загальну анестезію в усіх дослідних групах була однаковою), середня ЧСС у хворих контрольної групи склала $65,29 \pm 1,44$ скор./хв., а у 2 хворих контрольної групи ($6,67 \pm 4,55\%$) відмічалось зниження ЧСС до 45 скор./хв., що вимагала застосування атропіну.

У хворих групи ММЗА, де як один із аналгетичних компонентів використовувався лідокаїн, на цьому етапі дослідження ЧСС склала $66,03 \pm 0,98$ скор./хв. без епізодів суттєвої брадикардії, яка б вимагала застосування медикаментозної корекції.

У хворих групи ММЗА, де як один із аналгетичних компонентів використовувався дексмететомідин, на цьому етапі дослідження середня ЧСС склала $69,57 \pm 1,96$ скор./хв. У 9 хворих цієї групи ($30,0 \pm 8,37\%$) спостерігався розвиток суттєвої брадикардії (45-60 скор./хв.), що вимагало медикаментозної її корекції в/в застосуванням атропіну в середній дозі $6,72$ мкг/кг (табл. 3.5).

Не дивлячись на вищевказане, на етапі індукції в анестезію у хворих контрольної групи і хворих двох дослідних груп не відмічено статистично достовірної різниці за частотою серцевих скорочень ($p > 0,05$).

На етапі інтубації трахеї ЧСС у дослідних хворих коливалась в межах від $71,04 \pm 1,91$ скор./хв. – в групі дексмететомідину до $76,83 \pm 1,47$ скор./хв. – у хворих групи лідокаїну, без статистично достовірної різниці між групами групами дослідження. Слід відмітити, що на цьому етапі дослідження у 2 хворих ($6,67 \pm 4,55\%$), де як аналгетичний компонент ММЗА використовувався дексмететомідин, зафіксовані епізоди брадикардії 45-60 скор./хв., які вимагали в/в застосування атропіну (табл. 3.5).

На етапі початку операції - ЧСС у пацієнтів дослідних груп коливалась в межах від $65,96 \pm 1,65$ скор./хв. в групі застосування дексмететомідину до $68,07 \pm 1,28$ скор./хв. в групі використання лідокаїну (табл. 3.5). Статистично достовірної різниці між дослідними групами за цим показником не було виявлено. Однак у 6 хворих контрольної групи ($20 \pm 7,3\%$) на цьому етапі дослідження зафіксовані епізоди брадикардії до 45 скор./хв., що потребувало в/в застосування атропіну. По три епізоди ($10 \pm 5,48\%$) брадикардії зафіксовані на цьому етапі дослідження в групах лідокаїну і дексмететомідину, що не мало статистично достовірної різниці.

На етапі підтримки базисної анестезії у хворих дослідних груп ЧСС коливалась в межах від $62,61 \pm 1,83$ скор./хв. – в групі дексмететомідину до $67,78 \pm 1,35$ скор./хв. – в контрольній групі (табл. 3.5). Зафіксоване статистично достовірне зниження ЧСС в середньому на 5 скор./хв в групах лідокаїну і дексмететомідину, в порівнянні з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$). На цьому етапі дослідження зафіксовані епізоди суттєвої брадикардії, які вимагали медикаментозної корекції в/в застосуванням атропіну у 3 пацієнтів контрольної групи, у 3 пацієнтів групи лідокаїну і у 9 пацієнтів групи дексмететомідину. Таким чином, на цьому етапі дослідження зафіксоване статистично достовірне зростання епізодів суттєвої брадикардії в групі використання дексмететомідину, в порівнянні з контрольною групою і групою застосування лідокаїну ($p < 0,05$). Це може бути поясненим більшим проявом у цих хворих фармакологічних властивостей дексмететомідину, а саме активації альфа-2-адренореактивних структур стовбуру головного мозку. Середня ЧСС у пацієнтів груп використання як компонентів ММЗА лідокаїну і дексмететомідину була однаковою – 62 скор./хв.

На етапі дослідження – відразу після екстубації трахеї ЧСС коливалась в межах від $68,53 \pm 1,36$ скор./хв. в групі дексмететомідину і $69,58 \pm 1,33$ скор./хв. – в групі лідокаїну до $76,8 \pm 1,36$ скор./хв. – в контрольній групі, що склало суттєву статистично достовірну різницю в середньому на 7 скор./хв. в групі лідокаїну і, в середньому, на 8 скор./хв. в групі дексмететомідину, в

порівнянні з показниками пацієнтів контрольної групи. Статистично достовірної різниці ЧСС між групами застосування лідокаїну і дексмететомідину на цьому етапі не виявлено (табл. 3.5).

Загальний висновок по динаміці ЧСС на всіх етапах дослідження. На всіх етапах дослідження ЧСС свідчила про відсутність стресової перебудови показників гомеостазу і адекватність (достатню глибину) анестезії при всіх досліджуваних різновидах загальної анестезії. Найбільша тенденція до розвитку брадикардії спостерігалась на фоні застосування дексмететомідину, що частково може бути поясненим фармакологічними ефектами дексмететомідину (механізмом його дії). Необхідно зауважити, що у пацієнтів групи лідокаїну на етапі підтримки анестезії, як ще один компонент ММЗА використовувався кетамін, який володіє суттєвими симпатоміметичними ефектами. Тому при аналізі динаміки ЧСС це повинно бути врахованим.

Таблиця 3.5.

Показники ЧСС під час основних етапів анестезії

№	Назва показника	Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
					Контрольна/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететомідин	Лідокаїн/ Дексмететомідин
1	до операції	79,83±1,86	75,67±1,66	79,2±2,03	1,67 p>0,05	0,23 p>0,05	1,35 p>0,05
2	Індукція	65,29±1,44	66,03±0,98	69,57±1,96	0,01 p>0,05	1,76 p>0,05	0,06 p>0,05
	Була брадикардія(абс) %	(2)6,67±4,55		(9)30,0±8,37	0	2,45p<0,05	0
3	Інтубація	72,57±1,58	75,83±1,47	71,04±1,91	0,05 p>0,05	0,62 p>0,05	0,07 p>0,05
	Була брадикардія(абс) %			(2) 6,67±4,55			
4	Початок операції	67,38±1,31	68,07±1,28	65,96±1,65	0,38 p>0,05	0,67 p>0,05	1,01 p>0,05
	Була брадикардія(абс) %	(6) 20,00±7,3	(3)10,00±5,48	(3)10,00±5,48	1,1 p>0,05	1,1 p>0,05	0
5	Підтримання	67,78±1,35	62,70±1,07	62,61±1,83	2,95p<0,05	2,27p<0,05	0,04 p>0,05
	Була брадикардія(абс) %	(3)10,00±5,48	(3)10,00±5,48	(9)30,0±8,37	0	2,0 p<0,05	2,0 p<0,05
6	екстубація	76,83±1,36	69,53±1,33	68,53±1,36	3,84 p<0,01	4,32 p<0,001	0,53 p>0,05
7	Оцінка вірогідності динаміки	7,71p<0,001	13,97p<0,001	24,75 p<0,001			

3.6 Вплив досліджуваних різновидів загальної анестезії на показники водно-електролітного обміну з позиції оцінки антистресової активності методик знеболювання

Крім всього вищенаведеного, ознаками хірургічного/операційного стресу вважаються підвищення рівня антидіуретичного гормону (АДГ), що клінічно може проявлятися зниженням об'єму добового діурезу, а лабораторно – гіпонатріємією; і підвищення рівня альдостерону за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що проявляється клінічними ознаками гіпернатріємії. Тому наступним етапом дослідження можливої стресової перебудови метаболізму на операційну травму було дослідження показників водно-електролітного обміну в умовах досліджуваних різновидів загальної анестезії, включаючи і ранній післяопераційний період, з метою визначення їх антистресової активності [58].

Контроль електролітного обміну у хворих всіх трьох дослідних груп показав, що всі досліджувані методики ММЗА з використанням як компонентів лідокаїну і дексмететомідину, не порушували електролітвидільну функцію нирок, про що свідчили нормальні плазматичні концентрації Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , які були зафіксовані в ранньому післяопераційному періоді (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Оцінка електролітвидільної функції нирок на наступну добу після операції

№	Назва показника	Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
					Контрольн а/ Лідокаїн	Контрольн а/ Дексмететомідин	Лідокаїн/ Дексмететомідин
1	K^+	4,10±0,07	3,9±0,1	4,03±0,07	1,64p>0,05	0,71p>0,05	1,07p>0,05
2	Na^+	138,02±0,36	135,58±0,66	136,73±0,49	3,25 p<0,05	2,12 p<0,05	0,49p>0,05
3	Ca^{2+}	1,20±0,01	1,18±0,02	1,19±0,02	0,89p>0,05	0,45p>0,05	0,35p>0,05
4	Діурез	1861,67±124,47	1877,67±101,64	1721,67±162,62	0,10 p>0,05	0,68 p>0,05	0,81 p>0,05

Примітки. K^+ – рівень калію у венозній крові; Na^+ – рівень натрію у венозній крові; Ca^{2+} – рівень кальцію у венозній крові; Діурез – добовий діурез .

Об'єм добового діурезу в післяопераційному періоді був в межах від $1721,67 \pm 162,62$ мл/добу (в групі дексмететомідину) до $1877,67 \pm 101,64$ мл/добу – в групі в/в використання лідокаїну. В контрольній групі добовий діурез в післяопераційному періоді склав $1861,67 \pm 124,47$ мл/добу (табл. 3.6). Вищевказані показники можуть свідчити про те, що за всіх досліджуваних різновидів загальної анестезії водовидільна функція нирок зберігається на нормальному рівні. Таким чином, досліджувані різновиди ММЗА, захищаючи організм від операційного/хірургічного стресу, оберігають гормональну регуляцію водно-електролітного обміну від стресорної перебудови, а саме: від надмірної продукції АДГ і альдостерону, і, таким чином, негативно не впливають на електролітвидільну і водовидільну функцію нирок.

3.7 Дослідження наявності і ступеня виразності змін коагуляційного статусу під час проведення досліджуваних програм загального знеболення з метою оцінки повноцінності антиноцицептивного захисту під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології

Вихідний рівень вмісту тромбоцитів в периферичній крові в усіх дослідних групах статистично не відрізнявся і коливався в межах від $219,03 \pm 9,26 \times 10^9$ /л (в контрольній групі) до $232,57 \pm 8,55 \times 10^9$ /л (в групі ММЗА з використанням дексмететомідину). В усіх групах дослідження зафіксована однотипна динаміка цього показника в післяопераційному періоді, а саме: статистично достовірне зниження відразу після закінчення операції, в порівнянні з доопераційним періодом в контрольній групі до $185,66 \pm 5,8 \times 10^9$ /л (на 15,5%), в групі ММЗА з використанням лідокаїну до $187,83 \times 10^9$ /л (на 18,7%) і в групі хворим, яким проводилась ММЗА з використанням дексмететомідину – до $187,5 \pm 7,76 \times 10^9$ /л (на 19,4%). З відповідним зростанням концентрації тромбоцитів в периферичній крові через день після операції, в порівнянні з попереднім етапом дослідження, в контрольній групі до $189,07 \pm 5,75 \times 10^9$ /л (в середньому на 2,1%), в групі лідокаїну до

190,63±7,9x10⁹/л (в середньому на 1,6%) і в групі дексмететомідину до 205,43±7,67x10⁹/л (в середньому на 9,6%) (табл. 3.7). Таким чином, найбільша швидкість відновлення вмісту тромбоцитів після інтраоперативного споживання спостерігалось у хворих ММЗА, де як аналгетичний компонент використовувався дексмететомідин, що може опосередковано свідчити про меншу виразність зміни коагуляційного статусу, більшу активність фібринолізу, швидшу реканалізацію тромбованих судин, кращі умови для регенерації тканин.

В порівнянні з вихідним рівнем тромбоцитів, через 1 день після операції концентрація тромбоцитів залишалась нижчою у хворих всіх дослідних груп. Так у хворих контрольної групи через 1 день після операції вміст тромбоцитів був в середньому на 15,9% нижче вихідного рівня, в групі лідокаїну – в середньому на 21,05% нижче вихідного рівня, і в групі дексмететомідину в середньому на 13,2% нижче вихідного рівня (табл. 3.7). Таким чином, і за цим показником група застосування дексмететомідину вигідно відрізнялась від групи контролю і ще більше – від групи застосування лідокаїну в методиці ММЗА.

Раніше було показано, що застосування клонідину і дексмететомідину в ранньому післяопераційному періоді, знижують виразність системної запальної реакції на операційну травму і, таким чином, знижують коагуляційний потенціал за рахунок меншої продукції білків гострої фази запалення, деякі з яких володіють прокоагулянтними властивостями і зменшують небезпеку тромбоемболічних ускладнень, а також попереджують за рахунок цього розвиток післяопераційного делірію.

Взагалі, динаміку змін концентрації тромбоцитів у периферичній крові в усіх групах треба визнати фізіологічною, а саме: споживання тромбоцитів в механізмах гемостазу під час оперативних втручань, що зумовило зниження тромбоцитів відразу після закінчення оперативних втручань, і поступове відновлення їх вмісту в післяопераційному періоді на фоні активації процесів фібринолізу і стимуляції мієлоїдного ростка кісткового мозку (

попередниками тромбоцитів є мегакаріоцити – один із різновидів попередників мієлоїдного ряду).

Таблиця 3.7.

Динаміка показників коагулограми в процесі оперативного втручання і анестезії

№	Назва показника		Контроль на група	Лідокаїн	Дексмететомі дин	Оінка вірогідності різниці між групами		
						Контроль на/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететомі дин	Лідокаїн/ Дексмететомі дин
1	Тромбоцити	до операції	219,03±9,26	230,67±10,45	232,57±8,55	0,83 p>0,05	1,07 p>0,05	0,14 p>0,05
		після операції	185,66±5,8	187,83±7,82	187,5±7,76	0,22 p>0,05	0,19 p>0,05	0,03 p>0,05
		ч/з день	189,07±5,75	190,63±7,98	205,43±7,67	0,16 p>0,05	1,71 p>0,05	1,34 p>0,05
	Оцінка вірогідності динаміки		17.35 p<0,05	40.36 p<0,05	33.77 p<0,05			
2	ПЧ	до операції	16,57±0,22	17,05±0,41	15,89±0,32	1,03 p>0,05	1,75 p>0,05	2,23 p<0,05
		ч/з день	16,6±0,38	16,89±0,33	16,42±0,29	0,58 p>0,05	0,38 p>0,05	1,07 p>0,05
	Оцінка вірогідності динаміки		0.02 p>0,05	0.19 p>0,05	1,68 p>0,05			
3	ПТІ	до операції	93,14±1,46	92,97±1,64	98,68±1,38	0,00	2,76 p<0,05	0,01 p>0,05
		ч/з день	90,13±1,68	94,17±1,63	86,12±1,54	1,73 p>0,05	1,76 p>0,05	3,59 p<0,01
	Оцінка вірогідності динаміки		1.39 p>0,05	0.41 p>0,05	32.42 p<0,05			
4	фібриноген	ч/з день	2,98±0,14	2,96±0,12	2,71±0,17	0,11 p>0,05	1,23 p>0,05	1,20 p>0,05
5	АЧТЧ	ч/з день	28,55±0,85	28,93±0,72	29,08±0,79	0,34 p>0,05	0,46 p>0,05	0,14 p>0,05
6	МНС	ч/з день	1,11±0,02	1,06±0,02	1,19±0,03	1,77 p>0,05	2,22 p<0,05	3,61 p<0,01

Примітки. АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення; ПЧ – протромбіновий час.

Протромбіновий час – показує через скільки формується згусток крові після додавання тромбопластин-кальцієвої суміші. Нормою вважається значення в межах від 9 до 12,6 сек. Швидкість утворення згустку крові

визначається також за допомогою МНС і протромбінового індексу (ПТІ), які відображають синтез/рівень факторів згортання крові протромбінового комплексу – II, X, V, VII і IX-го (вітамін К-залежних факторів згортання крові). Оцінка системи згортання крові в умовах трьох різновидів загального знеболення під час проведення лапароскопічних втручань на нирках здійснювалась за допомогою визначення протромбінового часу, МНС, ПТІ, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), концентрації фібриногену, концентрації тромбоцитів периферичної крові, які визначали до операції і через 1 день після оперативних втручань.

До оперативного втручання у пацієнтів всіх дослідних груп протромбіновий час визначався в межах від $15,89 \pm 0,32$ сек. в дослідній групі, де як компонент ММЗА використовувався дексмететомідин, до $17,05 \pm 0,41$ сек в групі, де як компонент ММЗА використовувався лідокаїн. Ці показники деякою мірою незначно перевищували протромбіновий час в нормі. Через день після операції цей показник у хворих різних дослідних груп змінювався по різному. Так в групі лідокаїну він статистично недостовірно скоротився – приблизно, на 1 сек. В групі дексмететомідину він, приблизно, на 1 сек. подовжився ($p > 0,05$), а в контрольній групі залишився, практично без змін (табл. 3.7). Таким чином, за показником протромбіновий час у хворих всіх дослідних груп в післяопераційному періоді зберігалась тенденція в бік гіпокоагуляції.

Така ж тенденція була зафіксована і за показником МНС – до і після операції цей показник не на багато, але перевищував одиницю і коливався в межах від $1,04 \pm 0,02$ в контрольній групі до $1,19 \pm 0,03$ в групі застосування дексмететомідину, що прямо корелювало з протромбіновим часом (табл. 3.7).

Протромбіновий індекс у пацієнтів дослідних груп перед оперативним втручанням коливався в межах від $92,97 \pm 1,64\%$ в групі в/в застосування лідокаїну до $98,68 \pm 1,38\%$ в групі застосування як компонента ММЗА дексмететомідину. Різниця ПТІ в 6% між двома дослідними групами була статистично не достовірною. Через день після операції у хворих групи в/в

використання лідокаїну відмічена тенденція до зростання ПТІ, приблизно, на 2%. В контрольній групі зафіксована тенденція до зниження ПТІ на 3%, а в групі застосування дексмететомідину зареєстроване статистично достовірне зниження ПТІ до $86,18 \pm 1,54\%$ - в середньому на 12%, що корелювало з МНС і протромбіновим часом (табл. 3.7). Зниження коагуляційного потенціалу в післяопераційному періоді у хворих, де як компонент ММЗА використовувався дексмететомідин, можна розглядати як позитивну динаміку, яка полягає в зниженні ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, і за цими показниками інтранаркозне застосування дексмететомідину в програмі ММЗА має переваги над застосуванням лідокаїну в методиці ММЗА і використанням наркотичних анальгетиків-анестетиків для загальної анестезії в традиційних дозах.

АЧТЧ – показник, який відображає активність Па фактору згортання крові (тромбіну). Референтні значення норми – 24,0 – 34,0 сек. Показник АЧТЧ до і після операції у хворих всіх дослідних груп залишався в межах референтних норм, а саме в межах від $28,55 \pm 0,55$ сек. в контрольній групі до $29,08 \pm 0,79$ сек – в групі застосування дексмететомідину, що корелювало з усіма вищенаведеними показниками коагуляції (табл. 3.7).

Таким чином, застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. В плані профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень за результатами, проведених нами досліджень, певні переваги демонструє дексмететомідин. Він показав переваги за ключовим показником стану коагуляційної системи МНС, в порівнянні з контрольною групою і групою застосування лідокаїну в методиці ММЗА.

3.8 Оцінка виразності системної запальної реакції організму до і після оперативних втручань в умовах досліджуваних різновидів загального знеболення

Виразність СЗР оцінювалась на основі визначення плазматичної концентрації ключового прозапального цитокіна ІЛ-6, яка в нормі коливається в межах 1-5 пг/мл, до і після оперативного втручання.

Таблиця 3.8.

Динаміка концентрації ІЛ-6 в плазмі крові в процесі оперативного втручання і анестезії

№	Назва показника	Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомідин
1	Інтерлейкін-6 до операції (в пг/мл)	5,87±3,69	8,59±2,03	1,54±0,32
2	Інтерлейкін-6 після операції (в пг/мл)	8,99±4,76	3,96±1,1	8,88±1,68
3	До операції /після операції (в пг/мл)	0.9439 p>0,05	2,01 p<0,05	4,29 p<0,01
	Оцінка вірогідності різниці між групами	Контрольна/ Лідокаїн	Контрольна/ Дексмететомідин	Лідокаїн/ Дексмететомідин
4	До операції	0,65 p>0,05	1,17 p>0,05	3,43 p<0,01
5	Після операції	1,03 p>0,05	0,02 p>0,05	2,45 p<0,05

До оперативного втручання плазматична концентрація ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 характеризувалась наступними показниками: 5,89±3,69 пг/мл – у хворих контрольної групи; 8,59±2,03 пг/мл – у хворих групи ММЗА з використанням лідокаїну і 1,54±0,32 пг/мл – у хворих дослідної групи ММЗА з використанням дексмететомідину (табл. 3.8). Характеризуючи взагалі вихідні показники плазматичної концентрації ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 у хворих всіх дослідних груп, можна констатувати, що у хворих групи лідокаїну і контрольної групи концентрації плазматичної концентрації ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 перевищували норму в середньому відповідно на 3,59 пг/мл і на 0,87 пг/мл, що може свідчити про більш виражену вихідну СЗР у хворих ММЗА з використанням лідокаїну. На відміну від хворих вищевказаних двох дослідних груп, у хворих дослідної групи ММЗА дексмететомідину рівень плазматичної концентрації ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 був найнижчим і в

межах фізіологічної норми, що вказувало на найнижчу виразність СЗР. Статистично достовірна різниця зафіксована між групами лідокаїну і дексмететомідину з вищою плазматичною концентрацією ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 в групі лідокаїну ($P < 0,01$). При співставленні плазматичних концентрацій ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 з концентраціями кортизолу (природнього протизапального гормону) було встановлено наступне. Вихідний рівень кортизолу перед оперативним втручанням у хворих контрольної групи становив $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л, у хворих лідокаїну – $528,87 \pm 6,81$ нмоль/л, у хворих групи дексмететомідину – $401 \pm 25,29$ нмоль/л. Таким чином, перед оперативним втручанням найвища плазматична концентрація ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 супроводжувалась найвищою адаптаційно-компенсаторною плазматичною концентрацією кортизолу у хворих ММЗА з використанням лідокаїну.

В післяопераційному періоді відмічена однотипна динаміка плазматичної концентрації ключового прозапального цитокіна ІЛ-6 у хворих групи дексмететомідину і контрольної групи з підвищенням концентрації ІЛ-6 практично до одного рівня – $8,99 \pm 4,76$ пг/мл – в контрольній групі і $8,88 \pm 1,68$ пг/мл – в групі дексмететомідину, що можна трактувати як, приблизно, однакову виразність СЗР в післяопераційному періоді (табл. 3.8). Така виразність СЗР спостерігалась на фоні наступних плазматичних рівнів кортизолу: в контрольній групі – $576,56 \pm 39,41$ нмоль/л, в групі дексмететомідину – $446,2 \pm 35,14$ нмоль/л. На відміну від хворих двох вищевказаних дослідних груп, у хворих ММЗА з використанням лідокаїну зареєстроване статистично достовірне зниження плазматичної концентрації ІЛ-6 до $3,96 \pm 1,1$ пг/мл (табл. 3.8). Такий показник концентрації ІЛ-6 зафіксований на фоні найвищої плазматичної концентрації кортизолу – $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л, що і забезпечило у хворих цієї групи максимальний протизапальний післяопераційний ефект. Таким чином, ММЗА з використанням лідокаїну проявила максимальний протизапальний ефект за

рахунок максимальної стимуляції гіпоталаймо-гіпофізарно-наднирникової системи з максимальним викидом в кров кортизолу.

Висновки до розділу 3:

1. Таким чином, при порівнянні активності ГГНС в умовах ММЗА з використанням, як компонентів лідокаїну і дексмететомідину, можна стверджувати, що дексмететомідин має більший антистресовий потенціал, а лідокаїн допускає інтраопераційну стимуляцію ГГНС без виснаження останньої, що забезпечує сприятливий перебіг раннього післяопераційного періоду в плані збереження природної протизапальної реакції організму, достатньої для швидкого одужання.
2. Показники артеріального тиску (систоличного, діастолічного, середнього) на всіх етапах анестезії і оперативного втручання характеризувались стабільністю і відсутністю статистично достовірної різниці, що свідчило про достатню глибину анестезії.
3. ЧСС на всіх етапах дослідження свідчила про відсутність стресової перебудови показників гомеостазу і адекватність анестезії при всіх досліджуваних різновидах загальної анестезії. Найбільша тенденція до розвитку брадикардії спостерігалась на фоні застосування дексмететомідину, що частково може бути поясненим фармакологічними ефектами дексмететомідину (механізмом його дії).
4. Контроль електролітного обміну у хворих всіх трьох дослідних груп показав, що всі досліджувані методики ММЗА з використанням як компонентів лідокаїну і дексмететомідину, не порушували електролітвидільну функцію нирок, про що свідчили нормальні плазматичні концентрації Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , які були зафіксовані в ранньому післяопераційному періоді.
5. Також застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. В плані профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень за результатами, проведених нами досліджень, певні переваги демонструє

дексмедетомідин. Він показав переваги за ключовим показником стану коагуляційної системи МНС, в порівнянні з контрольною групою і групою застосування лідокаїну в методиці ММЗА.

6. ММЗА з використанням лідокаїну проявила максимальний протизапальний ефект за рахунок максимальної стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з максимальним викидом в кров кортизолу.

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

1. Овсієнко Т.В. Використання дексмедетомідину в програмі мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. –2022. – №2. – Том 18. –С. 58-65. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1476>
2. Овсієнко Т.В. Дексмедетомідин у програмі мультимодальної малоопіюдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології. Здоров'я чоловіка. –2022. – №1-2. –С. 62-67. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.1-2.2022.264034>

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК, ЗАЛЕЖНО ВІД ДОСЛІДЖУВАНОВОГО РІЗНОВИДУ ПРОГРАМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

4.1 Динаміка показників функціонального стану нирок залежно від програми анестезіологічного забезпечення

Дослідження динаміки змін концентрації креатиніну плазми показало, що до оперативного втручання пацієнти всіх трьох дослідних груп мали концентрації креатиніну плазми в межах фізіологічної норми без статистично достовірної різниці. Рівень креатиніну плазми коливався від $79,73 \pm 3,22$ мкмоль/л у пацієнтів групи використання в методиці ММЗА дексмететомідину до $95,6 \pm 7,29$ мкмоль/л у пацієнтів контрольної групи (табл. 4.1).

Через день після оперативного втручання в кожній дослідній групі спостерігалось статистично достовірне зростання концентрації креатиніну плазми: в контрольній групі в середньому на 10,5%, в групі застосування лідокаїну як компонента ММЗА – в середньому на 20% і групі застосування дексмететомідину – в середньому на 16,5%, без статистично достовірної різниці при порівнянні показників креатиніну плазми груп між собою ($p > 0,05$) (табл. 4.1).

В післяопераційному періоді рівень креатиніну плазми зростав і коливався в межах від $92,34 \pm 5,33$ мкмоль/л в групі дексмететомідину до $105,4 \pm 8,71$ мкмоль/л в контрольній групі (табл. 4.1). Ці показники незначно перевищували показники рівня креатиніну в нормі і їх підвищення може бути поясненим оперативним травмуванням тканин організму, в першу чергу м'язів. Відомо, що креатинін приймає участь в енергетичному забезпеченні м'язів та інших тканин. Після травмування тканин, в тому числі і інтраопераційного, креатинін потрапляє в кров і виводиться із організму

нирками пропорційно швидкості ниркового кровотоку. Кліренс креатиніну відповідає швидкості ниркового кровотоку. Тому показник концентрації креатиніну плазми є важливим показником азот видільної функції нирок. Концентрація креатиніну в крові залежить від об'єму м'язової маси, тому у чоловіків цей показник в нормі вищий – 62-115 мкмоль/л, а у жінок – 44-97 мкмоль/л. Кліренс креатиніну відповідає швидкості клубочкової фільтрації. Таким чином, можна стверджувати, що за динамікою змін концентрації креатиніну плазми досліджувані різновиди загальної анестезії не впливають на азотвидільну функцію нирок.

Сечовина є основним кінцевим продуктом азотистого обміну, в складі якої із організму виділяється до 90% всього азоту, який підлягає виведенню. В середньому екскреція сечовини з сечею складає 25 г/добу. Синтез сечовини відбувається тільки в печінці, тому визначення концентрації сечовини плазми може використовуватися для оцінки сечовиносинтетичної функції печінки і азот видільної функції нирок. Дослідження концентрації сечовини плазми перед оперативним втручанням показало, що у хворих всіх трьох дослідних груп концентрація сечовини плазми була в межах норми і коливалась в межах від $5,48 \pm 0,26$ ммоль/л в групі ММЗА з застосуванням лідокаїну до $6,10 \pm 0,42$ ммоль/л в контрольній групі (табл. 4.1). Ці показники свідчили, що до оперативного втручання у хворих всіх дослідних груп були збережені сечовиносинтетична функція печінки і азотвидільна функція нирок. Через 1 день після операції зафіксоване в межах норми мінімальне підвищення концентрації сечовини у хворих всіх дослідних груп, але тільки в групі застосування лідокаїну це зростання концентрації сечовини виявилось статистично достовірним і склало $6,25 \pm 0,25$ ммоль/л (табл. 4.1). При порівнянні ступеня цього зростання, між дослідними групами статистично достовірного зростання не виявлено. Таким чином, досліджувані різновиди ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливають на азот видільну функцію нирок.

Показники оцінки азотвидільної і водовидільної функції нирок в умовах різновидів загального знеболення

№	Назва показника		Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететом ідин	Оінка вірогідності різниці між групами		
						Контрольна/Лідокаїн	Контрольна/Дексмететом ідин	Лідокаїн/Дексмететом ідин
1	креатинін	До операції	95,6±7,29	85,5±4,3	79,73±3,22	1,19 p>0,05	1,99 p>0,05	1,07 p>0,05
		ч/з день	105,4±8,71	102,89±4,42	92,34±5,33	0,26 p>0,05	1,28 p>0,05	1,52 p>0,05
	Оцінка вірогідності	динаміка	7.44 p<0,05	16.83 p<0,05	6,21 p<0,05			
2	сечовина	до операції	6,10±0,42	5,48±0,26	5,53±0,2	1,26 p>0,05	1,23 p>0,05	0,15 p>0,05
		ч/з день	6,25±0,5	6,25±0,25	6,28±0,41	0,00	0,05 p>0,05	0,06 p>0,05
	Оцінка вірогідності	динаміка	0.27p>0,05	8.24p<0,05	2,88p>0,05			
3	діурез	1-ша доба після операції	1861,67±124,47	1877,67±101,64	1721,67±162,62	0,10 p>0,05	0,68 p>0,05	0,81 p>0,05

Висновок до розділу 4:

1. Досліджувані різновиди ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливають на азотвидільну функцію нирок.

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2022. – №4(76). –С. 51-61.
[https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(76\).2022.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07)

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА
РЕАБІЛІТАЦІЮ ХВОРИХ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ
ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОГРАМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

5.1 Аналіз ефективності післяопераційного знеболення залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

Після закінчення операції та відновлення спонтанного дихання, екстубація у хворих контрольної групи була проведена в середньому через $19,53 \pm 0,42$ хв після закінчення операції. Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тону та адекватного дихання коли пацієнти виконували прості словесні команди. Загальна тривалість операції склала $88,16 \pm 8,2$ хв, а тривалість анестезії - $120,66 \pm 8,08$ хв (табл. 2.1). За час операції для підтримання інтраопераційної аналгезії сумарно було використано $366,66 \pm 14,64$ мкг фентанілу, або $3,99 \pm 0,43$ мкг/кг/год (табл. 2.2). Як вже вказувалося в розділі 2, всім пацієнтам за 30 хв до закінчення операції було введено нефопам в дозі 20 мг в/м, та по закінченню операції перед переводом до ПІТ проводилася інфузія 1000 мг парацетамолу.

Оцінка виразності післяопераційного больового синдрому за ВАШ в контрольній групі становила в середньому $4.4 \pm 0,27$ балів, слабкий і помірний біль в першу добу п/о періоду відмічали 18 пацієнтів, 12 скаржились на сильний біль $5,91 \pm 0,25$ балів (табл. 5.1), що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. При чому, у $10 \pm 5,48\%$ пацієнтів цієї групи опіоїди у вищевказаній дозі застосовувалися 2 рази на добу. В контрольній групі сумарна добова доза наркотичних анальгетиків склала $12,5 \pm 1,31$ мг/добу (отримували $40.0 \pm 8,94\%$ пацієнтів) (табл. 5.2).

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 10 пацієнтів ($33,3 \pm 8,61\%$) цієї дослідної групи спостерігалася нудота та блювання (табл. 5.2). Інших побічних ефектів не

спостерігалось. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у 33,3±8,61% хворих контрольної групи.

Таблиця 5.1.

Оцінка виразності післяопераційного больового синдрому за ВАШ.

№	Назва показника	Контроль на група	Лідокаїн	Дексмететомід ин	Оцінка вірогідності різниці між групами			
					Контроль на / Лідокаїн	Контрольна / Дексмететомід ин	Лідокаїн / Дексмететомід ин	
1	Сума балів по ВАШ	Середня для всіх	4.4±0,27	2.69±0,32	2.73±0,3	4.08 p<0,01	4.11 p<0,01	0.09 p>0,05
		Середня для сильного болю	5,91±0,25	5,4±0,51	6,4±0,4	0,9 p>0,05	1,04 p>0,05	1,54 p>0,05
		% пацієнтів з сильним болем	(12)40±8,94 %	(5)16,67±6,8 %	(5)16,67±6,8 %	2,01 p<0,05	2,01 p<0,05	0,00

Примітки. ВАШ – візуально аналогова шкала.

Таблиця 5.2.

Відсоток пацієнтів що отримували опіоїди та мали ускладнення у вигляді нудоти та блювання.

№	Назва показника	Контрольна група	Лідокаїн	Дексмететомід ин	Оцінка вірогідності різниці між групами		
					Контрольна / Лідокаїн	Контрольна / Дексмететомід ин	Лідокаїн / Дексмететомід ин
1	Опіоїди (Омнопон, морфін) (абс) %	(12) 40.0±8,94 Двічі (3)10±5,48	(5) 16.67±6,8	(5)16,67±6,8	2,17 p<0,05	2,17 p<0,05	0
2	нудота/блювання (абс) %	(10) 33,3±8,61	(3) 10,0±5,48	(3)10±5,48	2,29 p<0,05	2,29 p<0,05	0

Після закінчення операції та відновлення спонтанного дихання, екстубація у хворих групи лідокаїну була проведена в середньому через 16,96±0,63 хв після закінчення операції. Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тону та адекватного дихання коли пацієнти виконували прості словесні команди. Загальна тривалість операції склала

109,5±9,23 хв, а тривалість анестезії - 140,83±9,45 хв (табл. 2.1). За час операції для підтримання інтраопераційної аналгезії сумарно було використано 216,66±8,42 мкг фентанілу, або 2,00±0,24 мкг/кг/год (табл. 2.2). Як вже вказувалося в розділі 2, всім пацієнтам за 30 хв до закінчення операції було введено нефопам в дозі 20 мг в/м, та по закінченню операції перед переводом до ПІТ проводилася інфузія 1000 мг парацетамолу.

Оцінка виразності післяопераційного больового синдрому за ВАШ в групі лідокаїну становила в середньому 2.69±0,32 балів, слабкий і помірний біль в першу добу п/о періоду відмічали 25 пацієнтів, 5 скаржились на сильний біль 5,4±0,51 балів (табл. 5.1), що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. В групі лідокаїну сумарна добова доза наркотичних анальгетиків склала 10±0,0 мг/добу (отримували 16.67±6,8% пацієнтів) (табл. 5.2).

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 3 пацієнтів (10,0±5,48%) цієї дослідної групи спостерігалася нудота та блювота (табл. 5.2). Інших побічних ефектів не спостерігалася. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у 10,0±5,48% хворих групи лідокаїну.

Після закінчення операції та відновлення спонтанного дихання, екстубація у хворих групи дексмететомідину була проведена в середньому через 21,1±0,93 хв після закінчення операції. Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тону та адекватного дихання коли пацієнти виконували прості словесні команди. Загальна тривалість операції склала 113,0±8,70 хв, а тривалість анестезії - 146,17±9,02 хв (табл. 2.1). За час операції для підтримання інтраопераційної аналгезії сумарно було використано 270,0 ±10,88 мкг фентанілу, або 2,34±0,18 мкг/кг/год (табл. 2.2). Як вже вказувалося в розділі 2, всім пацієнтам за 30 хв до закінчення операції було введено нефопам в дозі 20 мг в/м, та по закінченню операції перед переводом до ПІТ проводилася інфузія 1000 мг парацетамолу.

Оцінка виразності післяопераційного больового синдрому за ВАШ в групі дексметомідину становила в середньому $2.73 \pm 0,3$ балів, слабкий і помірний біль в першу добу п/о періоду відмічали 25 пацієнтів, 5 скаржились на сильний біль $6,4 \pm 0,4$ балів (табл. 5.1), що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. В групі дексметомідину сумарна добова доза наркотичних анальгетиків склала $10 \pm 0,0$ мг/добу (отримували $16.67 \pm 6,8\%$ пацієнтів) (табл. 5.2).

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 3 пацієнтів ($10,0 \pm 5,48\%$) цієї дослідної групи спостерігалася нудота та блювота (табл. 5.2). Інших побічних ефектів не спостерігалось. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у $10,0 \pm 5,48\%$ хворих групи дексметомідину.

Додаткове знеболювання в ранньому післяопераційному періоді здійснювалось у пацієнтів всіх трьох дослідних груп. Але оцінюючи виразність п/о больового синдрому в першу добу ми бачимо достовірну різницю між контрольною групою та двома досліджуваними групами ($p < 0,01$), що може свідчити про те, що додавання до програми анестезіологічного забезпечення лідокаїну або дексметомідину дає кращу якість знеболення у п/о періоді. Про це також свідчить кількість пацієнтів в групах, що потребували додаткового знеболення опіоїдами, а також потреба у повторному знеболенні опіоїдами у $10 \pm 5,48\%$ хворих контрольної групи. Достовірна різниця спостерігалася відповідно між контрольною та групами лідокаїну і дексметомідину, між собою останні не мають достовірної різниці.

Оцінюючи швидкість відновлення спонтанного дихання у пацієнтів та час до проведення екстубації, ми встановили, що найкоротшим він є у групі лідокаїну $16,96 \pm 0,63$ хв, в цій же групі ми маємо найменшу середню дозу фентанілу $2,00 \pm 0,24$ мкг/кг/год, отже опіоїд зберігаюча стратегія також нівелює п/о пригнічення дихання та прискорює реабілітацію хворих.

В групі дексмететомідину ми отримали найдовший час до екстубації $21,1 \pm 0,93$ хв, хоча використовували також малоопіодний підхід (середня доза фентанілу $2,34 \pm 0,18$ мкг/кг/год), але це пов'язано з фармакокінетикою самого препарату, його седативною дією, без пригнічення дихання.

Також слід зазначити, що незважаючи на те, що по тривалості операцій є вірогідна різниця між контрольною групою та групою дексмететомідину, однак ступінь післяопераційного знеболення достовірно якісніший в групі дексмететомідину, про що також свідчить і достовірно менша кількість ускладнень у вигляді ПОНБ. Здійснивши аналіз частоти утворення ПОНБ у хворих дослідних груп, вдалося визначити, що скорочення дози періопераційного застосування опіодів допомагає знизити частоти розвитку ПОНБ, що покращує безпеку анестезіологічного забезпечення.

На другий день після операції всіх пацієнтів перевели до відділень, в яких вони активізувалися (вставали, ходили), ступінь болю відповідно до шкали ВАШ не сягав більше 4 балів, жодному пацієнту не потрібне було додаткове знеболення опіодами навіть під час рухів або кашлю.

Висновки до розділу 5:

1. Додаткове введення у схему анестезії лідокаїну або дексмететомідину, на фоні інтраопераційного введення нефопаму та інфузії парацетамолу забезпечують адекватне знеболення у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжувалося розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу добу після операції. Лише 5 пацієнтів в кожній дослідній групі відмічали “сильний” біль ($16,67 \pm 6,8\%$) що вимагало додаткового введення опіатів, що вказує на достовірну різницю між контрольною групою і двома дослідними ($p < 0,05$).
2. Також ми отримали статистично достовірну різницю між частотою ускладнень в п/о періоді ($p < 0,05$). Частота виникнення ПОНБ у п/о періоді в контрольній групі склала $33,3 \pm 8,61\%$, в групах лідокаїну та дексмететомідину по $10,0 \pm 5,48\%$. Що вірогідно пов'язане з малоопіодною стратегією загальної анестезії дослідних груп.

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

1. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Мультимодальна малоопіюдна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Патофізіологічні аспекти виникнення цього ускладнення. Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. –№1(29). – Том 6. – С. 101-106. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.101>
2. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Вплив малоопіюдної анестезії на частоту виникнення післяопераційної нудоти та блювання при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. – 2021. –№2. – Том 17. –С. 42-48. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230636>

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В сучасній багатокомпонентній/мультимодальній загальній анестезії анальгетичний компонент забезпечується застосуванням наркотичних анальгетиків-анестетиків, таких як фентаніл, суфентаніл, альфентаніл, реміфентаніл. Всі вони володіють потужною анальгетичною дією, яка в сотні разів перевищує анальгетичну активність морфіну. Але, пропорційно збільшенню анальгетичної активності, збільшується кількість і виразність побічних ефектів опіатів, таких як: ригідність дихальної мускулатури, центральна депресія дихання, нудота і блювання і, нарешті, розвиток наркотичної залежності. Останній побічний ефект опіатів на сьогоднішній день несе всесвітню небезпеку [118]. Тому сучасна анестезіологічна наука сьогодні вирішує проблему, яким чином знизити до мінімуму використання наркотичних анальгетиків під час проведення загального знеболення. Завдяки детальному вивченню механізмів формування больових імпульсів, шляхів проведення і модуляції больової імпульсації, анестезіологічна наука прийшла до висновку, що больова імпульсація може бути ослаблена на всіх рівнях її проведення, включаючи перший більсприймаючий нейрон, другий більсприймаючий нейрон задніх рогів спинного мозку і третій більсприймаючий нейрон таламусу [36]. На кожному вищеперерахованому рівні проведення больової імпульсації може здійснюватись модуляція/ослаблення больової імпульсації за допомогою різних медикаментозних препаратів, які володіють анальгетичними ефектами. Так, на рівні першого більсприймаючого нейрону проявляють свою анальгетичну активність місцеві анестетики і НПЗП. На рівні других більсприймаючих нейронів реалізують свою активність наркотичні анальгетики, оксибутират натрію, кетамін і дексмедетомідин, який проявляє свій анальгетичний ефект через активацію бульбоспинальних гальмівних шляхів. Таким же ефектом володіє і нефопам – ненаркотичний анальгетик центральної дії [7]. Сумісне використання ненаркотичних анальгетиків різної дії призвело до формування,

так званої, мультимодальної анестезії. Основна проблема будь-якої за складом мультимодальної анестезії – це доказ її повноцінності/ефективності в плані блокади ноцицептивної, в тому числі і больової, імпульсації, з метою попередження формування інтраопераційного хірургічного стресу у оперованих пацієнтів.

Тому, основне завдання, яке було поставлене в нашій дисертаційній роботі, це вибір оптимального різновиду мультимодальної малоопіюдної загальної анестезії із двох різновидів досліджуваних, де основними анальгетичними компонентами були в/в застосування лідокаїну і дексметомідину на фоні застосування малих доз опіатів (фентанілу).

Оцінка адекватності досліджуваних двох різновидів ММЗА здійснювалась за допомогою визначення до і після операції концентрації ключових стресових гормонів АКТГ і кортизолу, рівня глікемії, за показниками периферичної гемодинаміки, як показників стресової активації симпатичної нервової системи; за показниками водно-електролітного обміну, які опосередковано відображають рівень стресових гормонів АДГ і альдостерону; за рівнем тромбоцитів в периферичній крові і виразністю змін коагуляційного статусу, за виразністю СЗР організму у відповідь на операційну травму і різновид загального знеболення.

Складність оцінки отриманих результатів полягала в тому, що оперативні втручання здійснювались у пацієнтів з вже існуючою СЗР, сформованою вихідною урологічною патологією, де кортизол виступав, як основний протизапальний природний гормон. Тому оцінка адекватності анестезії за динамікою основних стресових гормонів представилась більш складною, чим це здавалося до початку досліджень.

Больова імпульсація супроводжується активацією ГГНС зі стимуляцією продукції АКТГ, катехоламінів, кортизолу, альдостерону, АДГ та інших стресорних біологічно активних речовин, типу брадикінін, гістамін, серотонін [119]. Клінічно така стимуляція больовими імпульсами проявляється ознаками гіперметаболізму тканин організму, підвищенням АТ, збільшенням ЧСС,

частоти дихання, підвищенням рівня глюкози плазми в результаті розвитку адаптаційно-компенсаторної реакції організму, яка отримала назву – централізація метаболізму; підвищенням температури тіла, затримкою натрію в організмі, зниженням діурезу, енергетичним виснаженням, централізацією кровообігу з розвитком гіперперфузії шкіри і нирок, централізацією метаболізму з використанням для глюконеогенезу амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом (лейцин, ізолейцин, валін), з розвитком амінокислотного дисбалансу і схильності до психомоторного збудження в результаті синтезу нейротрансмітерів [58]. Таким чином, недостатньо ефективно інтраопераційне знеболення може призвести до стрес-індукованої стресорної реакції організму, яка залучає в процес активації практично всі органи і системи, створюючи умови гіперметаболізму [63], який призводить до тотального енергетичного дефіциту, до якого особливо чутливі, в першу чергу, ендотелій судин, метаболізм якого змінюється на прозапальний лад зі зменшенням продукції антикоагулянтів і активаторів фібринолізу, що призводить до порушення мікроциркуляції життєво важливих органів з формуванням синдрому поліорганної дисфункції [120]. Тому, адекватне/повноцінне інтраопераційне знеболення є основою успішного перебігу післяопераційного періоду і післяопераційного одужання пацієнтів.

Основною умовою успішного застосування ММЗА є забезпечення її компонентами повноцінного антиноцицептивного (протибольового) захисту, з метою попередження інтра- і післяопераційної стресорної перебудови метаболізму в організмі оперованих пацієнтів. Набір цих компонентів традиційний і включає: неселективний нестероїдний протизапальний препарат з переважною інгібіцією циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), місцевий анестетик, який володіє мембраностабілізуючою дією, кетамін, який діє на рівні третього таламічного нейрону більпровідних шляхів; нефопам і дексмедетомідин, які активують центральні бульбоспинальні гальмівні шляхи, і опіати – анальгетики-анестетики в мінімальних (якомога менших) дозах, які діють на всіх рівнях проведення і модуляції больової імпульсації [121].

Але, переслідуючи мету уникнути вищеназваних грізних побічних ефектів опіатів, ми зіштовхуємося з побічними ефектами декількох препаратів, які використовуються в програмах ММЗА. Застосування НПЗП, в першу чергу інгібіторів ЦОГ-1, приховує в собі небезпеку ураження слизових оболонок ШКТ і зниження функцій нирок по причині зменшення ниркового кровотоку в зв'язку з пригніченням продукції простагландинів (Pg) E2 і Pg I2 [122]. Застосування місцевих анестетиків, в першу чергу лідокаїну, може супроводжуватись розвитком анафілактоїдних реакцій [123]. Застосування кетаміну може супроводжуватися схильністю до розвитку післяопераційного делірію, і т.д [124]. Тому, ми прийшли до висновку, що програми ММЗА треба комплектувати компонентами, які б могли попереджувати можливі небезпечні побічні ефекти інших складових ММЗА. І таким препаратом став дексметомідин – який попереджує розвиток стресорної перебудови організму; який збільшує нирковий кровоплин; який зменшує виразність системної запальної реакції; який попереджує розвиток післяопераційного/післянаркозного делірію. Тому, до цих позитивних характеристик цього унікального препарату залишилося додати адекватність інтраопераційного/інтранаркозного знеболення. Саме цій проблемі ми і присвятили дану дисертаційну роботу, яку ми побудували за принципом порівняння трьох різновидів загального знеболення, які були застосовані для знеболення лапароскопічних оперативних втручань в урології.

Досліджені два різновиди ММЗА, які відрізнялись за анальгетичною компонентою, а саме: в одній дослідній групі це було в/в застосування лідокаїну та субнакотичних доз кетаміну, а в другій – це в/в застосування дексметомідину, на фоні однакових всіх інших компонент ММЗА. Ці два різновиди ММЗА були порівняні між собою і з традиційною багатоконпонентною загальною анестезією, де як анальгетична компонента використовувався наркотичний анальгетик-анестетик фентаніл в рутинних традиційно високих дозах. Досліджувався вплив трьох вищевказаних різновидів загальної анестезії на різних етапах оперативного втручання і

знеболення на показники стресорної перебудови організму оперованих, а саме: концентрацію ключових стресових гормонів АКТГ і кортизолу, рівень глікемії, показники периферичної гемодинаміки, як показники стресової активації симпатичної нервової системи; показники водно-електролітного обміну, які опосередковано відображають рівень продукції стресових гормонів АДГ і альдостерону; рівень тромбоцитів в периферичній крові і виразність змін коагуляційного статусу, виразність СЗР організму у відповідь на операційну травму і різновид загального знеболення. В післяопераційному періоді оцінювався постанестетичний анальгетичний ефект трьох досліджуваних різновидів загальної анестезії і їх вплив на функції нирок.

Відомо, що одним із критеріїв адекватності загальної анестезії може бути активність ГГНС. Ось чому ми вирішили дослідити концентрацію в плазмі АКТГ і кортизолу як стресорних гормонів, в умовах досліджуваних методів загальної анестезії під час виконання лапароскопічних оперативних втручань в урологічній клініці, використовуючи ці показники для оцінки ступеня антиноцицептивного захисту [125].

Оцінка вихідного вмісту кортизолу в плазмі хворих дослідних груп дала наступні результати: найнижчий рівень кортизолу був зафіксований у хворих контрольної групи – $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л. Дещо вищі показники були зареєстровані у хворих групи дексмететомідину – $401 \pm 25,29$ нмоль/л. І найвища концентрація плазматичного кортизолу була зафіксована у хворих в/в застосування лідокаїну – $528,87 \pm 36,81$ нмоль/л (табл. 3.1). Причинами різної вихідної плазматичної концентрації кортизолу у хворих різних дослідних груп могли бути: різний ступінь виразності СЗР, зумовлений вихідною патологією хворих, де кортизол виступає, як протидіючий системному запаленню гормон; різна, генетично зумовлена вроджена реактивність ГГНС, та інші фактори. Тому було прийняте рішення оцінювати, в першу чергу, динаміку змін концентрації кортизолу плазми на операційну травму в умовах кожного із трьох досліджуваних різновидів загальної

анестезії і коливання концентрації кортизолу плазми виражати у відсотках приросту або убування.

У хворих всіх дослідних груп після оперативних втручань зареєстрований приріст плазматичної концентрації кортизолу: в контрольній групі – в середньому на 62,19% від вихідного рівня – з $373,83 \pm 28,22$ нмоль/л до $576,56 \pm 30,41$ нмоль/л; в групі інтранаркозного в/в використання лідокаїну – в середньому на 59,95% - з $528,87 \pm 36,81$ нмоль/л до $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л; і в групі інтранаркозного застосування дексмететомідину – на 15,76% - з $401 \pm 25,29$ нмоль/л до $446,2 \pm 35,14$ нмоль/л (табл. 3.1). Таким чином, якщо розглядати кортизол, як один із ключових стресорних гормонів, то максимальною антистресовою активністю під час проведення лапароскопічних втручань в урології володіє методика ММЗА з використанням дексмететомідину [126]. На другому місці за рівнем інтраопераційного/інтранаркозного приросту кортизолу, за нашими дослідженнями, знаходиться методика ММЗА з використанням анальгетичної компоненти лідокаїну. І на останньому місці знаходиться традиційна класична багатоконпонентна загальна анестезія з використанням традиційно високих доз наркотичного анальгетика фентанілу.

Кортизол продукується під дією другого регуляторного стресового гормону – АКТГ. Вихідний рівень цього гормону в плазмі крові за нашими дослідженнями склав: в контрольній групі – $25,7 \pm 2,1$ пг/мл, у хворих групи лідокаїну – $28,6 \pm 2,9$ нг/мл і у хворих дослідної групи дексмететомідину – $26,25 \pm 2,3$ пг/мл без статистично достовірної різниці між дослідними групами ($p > 0,05$) (табл. 3.2). І все ж більш висока доопераційна концентрація АКТГ в групі інтранаркозного використання лідокаїну на пряму корелювала зі статистично достовірно вищою концентрацією кортизолу, в порівнянні з контрольною групою і групою дексмететомідину, що може свідчити про збереження функціонування вісі гіпоталіамус-гіпофіз-наднирники, або КТРФ-АКТГ-кортизол. Статистично достовірне підвищення концентрації АКТГ плазми крові після опероативного втручання у хворих контрольної групи на

111,86%, у хворих дослідної групи лідокаїну – на 122,02%, а у хворих дослідної групи застосування дексмететомідину – всього на 78,59% (табл. 3.2), може свідчити, що найбільша інтраопераційна стресова стимуляція продукції і звільнення АКТГ спостерігалась у хворих дослідної групи інтранаркозного використання лідокаїну, що прямо корелювало з післяопераційним приростом концентрації кортизолу у хворих цієї групи. На другому місці за стресовою стимуляцією продукції і звільнення АКТГ знаходиться класична багатокомпонентна загальна анестезія з інтранаркозним використанням високих доз фентанілу. І на останньому місці, а за значенням – на першому, за рівнем стресової стимуляції продукції АКТГ знаходиться ММЗА, де як компонента використовувався дексмететомідин. Таким чином, із досліджуваних різновидів загального знеболення найбільшою антистресовою активністю, визначеною за концентрацією ключових стресових гормонів, володіє методика ММЗА, де використовувався дексмететомідин.

Наступною ознакою хірургічного/операційного стресу може бути стресорна гіперглікемія. Відомо, що стрес будь-якої етіології супроводжується розвитком гіперглікемії, механізм розвитку якої пов'язаний з дією стресорних гормонів, в першу чергу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу. Стрессова реакція значною мірою зумовлена активацією ГГНС. У разі тяжкого стресу синтез кортизолу може збільшуватись в 10 разів і досягати швидкості синтезу, приблизно, 300 мг/день [127]. У пацієнтів в стані шоку концентрація адреналіну зростає в 50 разів, а норадреналіну – в 10 разів [128]. Одночасна і синергічна дія ГГНС, симпатoadреналової системи і прозапальних цитокінів (TNF-альфа, IL-1, IL-6) призводять до розвитку стресової гіперглікемії. Нейроендокринна відповідь на стрес характеризується черезмірним глюконеогенезом, глікогенолізом та інсулінорезистентністю [129,130]. Ступінь активації стресової реакції і виразності стресової гіперглікемії пов'язана з потужністю стресових факторів і їх різновидів [131,132].

Рівень глікемії нами був досліджений у хворих всіх дослідних груп перед операцією, безпосередньо після операції і через день після операції. У

хворих всіх дослідних груп в процесі дослідження рівня глікемії зареєстрована однотипна динаміка рівня глікемії, а саме: статистично достовірне підвищення рівня глікемії безпосередньо після оперативного втручання і невелике зниження рівня глюкози крові через день після операції, але цей рівень залишався статистично достовірно вищим вихідного рівня, що сприймається абсолютно природньо, оскільки після операції хворі мали післяопераційну травму з ноцицептивною аферентацією різного ступеня. Без сумнівів на рівень глікемії впливав і різновид загального знеболення.

Давайте розглянемо, якими показниками характеризувалась динаміка глікемії у хворих контрольної групи, де в програмі багатокомпонентної загальної анестезії використовувались традиційно високі дози наркотичного анальгетика фентанілу. Вихідний рівень характеризувався нормоглікемією – $4,55 \pm 0,14$ ммоль/л. Безпосередньо після закінчення оперативного втручання рівень глікемії становив $6,26 \pm 0,22$ ммоль/л, що склало зростання на 37,6%. Через день після операції у хворих цієї дослідної групи зафіксоване зниження рівня глікемії, в порівнянні з попереднім етапом дослідження, до $5,16 \pm 0,15$ ммоль/л, або на 17,6%, але цей рівень глікемії перевищував вихідний доопераційний рівень на 13,4%, що виглядає абсолютно природньо і сприймається як ознака наявності післяопераційної стресорної адаптаційно-компенсаторної реакції (табл. 3.3). Підкреслюємо, що ці зміни рівня глікемії були статистично достовірними в обох порівняннях ($p < 0,01$).

У хворих групи ММЗА, де як анестетична компонента використовувалось інтраопераційне в/в введення лідокаїну, вихідний рівень глікемії становив $4,8 \pm 0,2$ ммоль/л і статистично достовірно не відрізнявся від вихідного рівня глікемії хворих контрольної групи. Безпосередньо після закінчення оперативного втручання рівень глікемії хворих цієї дослідної групи був $5,93 \pm 0,1$ ммоль/л або на 23,3% вищий вихідного рівня. Через день після операції спостерігалось зниження рівня глікемії у хворих цієї дослідної групи до $4,87 \pm 0,2$ ммоль/л, що становило на 17,9% нижче рівня глікемії попереднього етапу дослідження і всього на 1,46% вище вихідного

доопераційного рівня глікемії (табл. 3.3). На основі аналізу цих цифр можна стверджувати, що у хворих групи ММЗА з використанням лідокаїну, в порівнянні з хворими контрольної групи, мала місце менш виражена інтра- і післяопераційна стресорна стимуляція метаболізму, яка проявляється гіперглікемією.

У хворих дослідної групи ММЗА, де як анальгетична компонента використовувався дексмететомідин, вихідний рівень глікемії становив $4,75 \pm 0,14$ ммоль/л і статистично достовірно не відрізнявся від вихідних рівнів двох інших дослідних груп ($p > 0,05$). Безпосередньо після закінчення оперативного втручання зафіксоване зростання рівня глікемії у хворих цієї дослідної групи до $6,75 \pm 0,3$ ммоль/л, або на 42,1% , в порівнянні з вихідним рівнем глікемії. Через день після операції рівень глікемії у хворих цієї дослідної групи становив $5,83 \pm 0,21$ ммоль/л, що було на 13,6% нижче рівня глікемії на попередньому етапі дослідження і на 22,7% вище вихідного рівня (табл. 3.3). Ці результати дослідження, враховуючи попередні дослідження рівнів АКТГ і кортизолу у хворих цієї дослідної групи, ми схильні пояснювати механізмом дії дексмететомідину, а саме: активацією альфа-2-адренорецепторів стовбурових відділів головного мозку і відносно підвищення рівня глікемії трактувати, як результат стимуляції симпатичного відділу АНС.

Однією із основних функцій АНС є регуляція судинного тону – активація СНС супроводжується звуженням судин і тахікардією, а активація парасимпатичної нервової системи – розширенням судин і брадикардією. Тому наступним етапом дослідження антиноцицептивних антистресових ефектів досліджуваних різновидів загальних анестезій було дослідження показників периферичної гемодинаміки, які відображали ступінь антиноцицептивного захисту і ступінь виразності операційного стресу. В результаті проведених досліджень було встановлено, що самим гемодинамічно активним виявився лідокаїн, який у хворих з ММЗА на етапі інтубації трахеї попереджував розвиток артеріальної гіпертензії і

демонстрував достовірне зниження систолічного, діастолічного і середнього АТ на 5-7 мм рт.ст., в порівнянні з контрольною групою, і статистично достовірне зниження діастолічного АТ на 5 мм рт.ст., в порівнянні з групою використання дексмететомідину. Статистично достовірна різниця зафіксована на початку оперативного втручання між дослідними групами ММЗА з застосуванням лідокаїну та дексмететомідину по відношенню до діастолічного АТ – в групі застосування лідокаїну він був в середньому на 3 мм рт.ст. нижчим – $65,1 \pm 0,78$ мм рт.ст. проти $68,3 \pm 0,96$ мм рт.ст. (табл. 3.4). Цей факт може свідчити про адекватність дози дексмететомідину, застосованого в досліджуваній програмі ММЗА, яка попереджувала можливий черезмірний фармакодинамічний гіпотензивний ефект даного препарату.

Наступним етапом дослідження, де були виявлені статистично достовірні відмінності в показниках АТ – це етап безпосередньо після екстубації трахеї і переводу на самостійне дихання. На цьому етапі зареєстрована статистично достовірна різниця АТс між групою ММЗА з використанням дексмететомідину і контрольною групою – в середньому АТс у хворих групи використання дексмететомідину був на 5 мм рт.ст. нижчим, чим в контрольній групі, що може опосередковано свідчити про збереження аналгезії, про відновлення повноцінного самостійного дихання і відсутність гіпоксії, що позитивно характеризувало ММЗА з використанням дексмететомідину. На цьому ж етапі дослідження зареєстрований статистично достовірно нижчий на 5 мм рт.ст. АТс у хворих групи використання дексмететомідину в порівнянні з дослідною групою пацієнтів, де як анестетик в програмі ММЗА використовувався лідокаїн (табл. 3.4). Це опосередковано може свідчити про більш потужний антиноцицептивний захист на фоні застосування дексмететомідину в програмі ММЗА, чим на фоні застосування лідокаїну.

Динаміка змін показників системного АТ в процесі оперативного втручання і в процесі перебігу трьох досліджуваних різновидів загальної анестезії були однотипними.

У хворих з некомпрометованим серцем ЧСС може відображати тонус симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи. Стресові реакції супроводжуються активацією симпатичної інервації серця, що проявляється наростанням ЧСС. Важливим вважається ступінь приросту ЧСС до існуючого базового рівня ЧСС, який залежить від співвідношення функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи. В нашому дослідженні ми використали показники ЧСС для оцінки ефективності захисту трьох досліджуваних різновидів загальної анестезії від стресового впливу операційної травми на всіх вищевказаних етапах дослідження. Виявилося, що вихідна базова ЧСС у хворих дослідних груп не мала статистично достовірної різниці і коливалась в межах від $75,67 \pm 1,66$ скор./хв. до $79,2 \pm 2,03$ скор./хв. На етапі однотипної індукції в загальну анестезію зміни ЧСС мали однотипний однонаправлений характер в усіх трьох дослідних групах, а саме: зниження ЧСС на 6-10 скор./хв. без статистично достовірної різниці, що вказувало на співвставимість досліджуваних груп (табл. 3.5). На етапі ввідної анестезії спостерігались епізоди суттєвої брадикардії (ЧСС нижче 60 скор./хв.) у 9 пацієнтів (30%) групи дексмететомідину і у 2 пацієнтів (6,7%) контрольної групи, що могло опосередковано вказувати на схильність цих пацієнтів до підвищення тону парасимпатичної інервації внутрішніх органів, зокрема, і серця. Оскільки інфузія дексмететомідину розпочиналась відразу після встановлення венозного доступу, то причиною брадикардій могла бути активація альфа-2-адренореактивних структур стовбуру головного мозку дексмететомідіном. Епізоди брадикардії у деяких хворих контрольної групи ми схильні пояснювати активацією опіатних рецепторів ядер блукаючого нерва високими дозами фентанілу.

На етапі інтубації трахеї у хворих усіх дослідних груп відбувались однотипні однонаправлені зміни ЧСС, а саме: збільшення ЧСС, в порівнянні з попереднім етапом дослідження в середньому на 2-9 скор./хв. без статистично достовірної різниці (табл. 3.5). На цьому етапі дослідження у 2

хворих групи дексметомідину (6,67%) зафіксовані епізоди суттєвої брадикардії, що ще раз підтверджувало збереження підвищеного тону парасимпатичної нервової системи або підвищення тону альфа-2-адренореактивних структур на фоні застосування дексметомідину [133].

Після застосування двох методик ММЗА і методики класичної багатокомпонентної загальної анестезії, на початку операцій у всіх трьох дослідних групах відмічалась однотипна тенденція до зниження ЧСС, в порівнянні з попереднім етапом дослідження – в групі в/в застосування лідокаїну на 7 скор./хв, в групі дексметомідину – в середньому на 6 скор./хв, в контрольній групі – в середньому на 5 скор./хв, без статистично достовірної різниці між дослідними групами (табл. 3.5). На цьому етапі дослідження суттєва брадикардія (менше 60 скор./хв.) була зафіксована у 3 пацієнтів (10%) групи лідокаїну, у 3 пацієнтів (10%) групи дексметомідину і у 6 пацієнтів (20%) контрольної групи, що ми пов'язуємо із застосуванням високих доз фентанілу. Приблизно однаковий тонус парасимпатичної іннервації у двох основних групах дослідження нас влаштовував з позиції об'єктивної оцінки анестетичного захисту від операційної травми двох різновидів ММЗА – з в/в використанням місцевого анестетика лідокаїну і дексметомідину, що було зроблено на наступних етапах дослідження.

На етапі підтримки загальної анестезії (базисної анестезії) спостерігалась стабілізація частоти ритму серцевих скорочень у хворих усіх дослідних груп. У хворих контрольної групи ЧСС залишалась сталою – такою ж, як на початку операцій. У хворих групи лідокаїну спостерігалось помірне зниження ЧСС в середньому на 6 скор./хв., а в групі дексметомідину – на 3 скор./хв., в порівнянні з попереднім етапом дослідження. На цьому етапі дослідження (етапі базисної анестезії) зафіксовані статистично достовірні відмінності ЧСС між групою в/в застосування лідокаїну і контрольною групою в бік зниження ЧСС в середньому на 5 скор./хв. в групі лідокаїну, і між групою застосування дексметомідину і контрольною групою, також на 5 скор./хв. в бік зниження в групі дексметомідину. В двох основних дослідних

групах середня ЧСС була однаковою – 62 скор./хв, що свідчило про однакову функціональну активність структур автономної нервової системи. На цьому етапі дослідження гемодинамічно незначима суттєва брадикардія (нижче 60 скор./хв) була зафіксована у 3 хворих (10%), контрольної групи, у 3 хворих (10%) групи в/в застосування лідокаїну і у 9 хворих (30%) групи дексмететомідину (табл. 3.5). Ці показники опосередковано можуть свідчити про відсутність стресової/ноцицептивної стимуляції структур симпатичної нервової системи на фоні застосування всіх трьох досліджуваних різновидів загальної анестезії, що може свідчити про адекватний антиноцицептивний захист від операційної травми. Статистично достовірно більшу частоту розвитку суттєвої брадикардії в групі застосування дексмететомідину ми схильні пояснювати фармакологічними особливостями дексмететомідину, які реалізуються через активацію альфа-2-адренорецепторів структур головного мозку.

Після екстубації спостерігалась однотипна тенденція змін ЧСС у всіх дослідних групах, а саме: підвищення ЧСС, в порівнянні з етапом базисної анестезії, – в контрольній групі в середньому на 9 скор./хв, в групі застосування лідокаїну – в середньому на 7 скор./хв., в групі застосування дексмететомідину – в середньому на 6 скор./хв з статистично достовірною різницею ЧСС між групами: на 7 скор./хв менше в групі застосування лідокаїну, і на 8 скор./хв менше в групі застосування дексмететомідину, в порівнянні з контрольною групою. Статистично достовірної різниці в ЧСС на етапі після екстубації в двох основних дослідних групах між собою не виявлено – $69,53 \pm 1,343$ скор./хв – в групі лідокаїну і $68,53 \pm 1,36$ – в групі застосування дексмететомідину (табл. 3.5).

Таким чином, моніторинг ЧСС на різних етапах анестезій і оперативних втручань не показав наявності стресової стимуляції активності СНС ні при одному із досліджуваних різновидів загальної анестезії, що може свідчити про повноцінний антиноцицептивний захист від операційної травми при всіх застосованих різновидах анестезіологічного забезпечення. За результатами

наших досліджень обидва досліджувані різновиди ММЗА за антиноцицептивною активністю/за рівнем знеболення не поступаються традиційній класичній багатокomпонентній загальній анестезії з використанням високих доз наркотичного анальгетика фентанілу.

Крім всього вищеперерахованого, ознаками хірургічного/операційного стресу вважається підвищення рівня АДГ, що клінічно може проявлятися зниженням об'єму добового діурезу, а лабораторно – гіпонатріємією; і підвищення рівня альдостерону за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що проявляється клінічними ознаками гіпернатріємії [58]. Тому наступним етапом дослідження стресової перебудови метаболізму у відповідь на операційну травму в умовах трьох досліджуваних різновидів загальної анестезії під час лапароскопічних оперативних втручань на нирках, було дослідження показників водно-електролітного обміну в умовах досліджуваних різновидів загальної анестезії, включаючи і ранній післяопераційний період. Було встановлено, що досліджувані різновиди ММЗА, захищаючи організм від операційного/хірургічного стресу, зберігають гормональну регуляцію водно-електролітного обміну від стресорної перебудови, а саме: від надмірної продукції АДГ і альдостерону, і, таким чином, негативно не впливають на електролітвидільну і водовидільну функцію нирок.

Будь-яке оперативне втручання супроводжується травмуванням тканин і ушкодженням судин, за допомогою яких здійснюється кровопостачання органів і тканин з метою тканинної доставки кисню для енергетичного забезпечення. Для попередження крововтрати із ушкоджених тканин включаються механізми гемостазу у вигляді активації ферментної системи згортання крові, а для відновлення прохідності травмованих і тромбованих судин одночасно включаються механізми ферментної системи фібринолізу [57]. Провідним механізмом патологічних змін у разі зміни коагуляційного статусу є порушення в системі мікроциркуляції – випадання фібрину в дрібних судинах, збірка еритроцитів в монетні стовпчики, травматизація еритроцитів,

зміна форми еритроцитів і поява клітинного дебриса, збільшення анізоцитозу [134]. Основним лабораторним показником порушення тромбоцитарно-судинного гемостазу є гостре зниження в крові тромбоцитів з одночасним підвищенням їх спонтанної агрегації [135,136].

В усіх групах дослідження зафіксована однотипна динаміка вмісту тромбоцитів в периферичній крові в післяопераційному періоді, а саме: статистично достовірне зниження відразу після закінчення операції, в порівнянні з доопераційним періодом, з відповідним зростанням концентрації тромбоцитів в периферичній крові через день після операції, в порівнянні з попереднім етапом дослідження. Найбільша швидкість відновлення вмісту тромбоцитів після інтраоперативного споживання спостерігалось у хворих, яким здійснювали ММЗА, де як аналгетичний компонент використовувався дексмететомідин, що може опосередковано свідчити про меншу виразність зміни коагуляційного статусу, більшу активність фібринолізу, швидшу реканалізацію тромбованих судин, кращі умови для регенерації тканин. В порівнянні з вихідним рівнем тромбоцитів, через 1 день після операції концентрація тромбоцитів залишалась нижчою у хворих всіх дослідних груп. Так у хворих контрольної групи через 1 день після операції вміст тромбоцитів був в середньому на 15,9% нижче вихідного рівня, в групі лідокаїну – в середньому на 21,05% нижче вихідного рівня, і в групі дексмететомідину в середньому на 13,2% нижче вихідного рівня (табл. 3.7). Таким чином, і за цим показником група застосування дексмететомідину вигідно відрізнялась від групи контролю і ще більше – від групи застосування лідокаїну в методиці ММЗА.

Вченими було досліджено, що застосування клонідину і дексмететомідину в ранньому післяопераційному періоді, знижують виразність системної запальної реакції на операційну травму і, таким чином, знижують коагуляційний потенціал за рахунок меншої продукції білків гострої фази запалення, деякі з яких володіють прокоагулянтними

властивостями і зменшують небезпеку тромбоемболічних ускладнень, а також попереджують за рахунок цього розвиток післяопераційного делірію [137].

Взагалі, динаміку змін концентрації тромбоцитів у периферичній крові в усіх групах треба визнати фізіологічною, а саме: споживання тромбоцитів в механізмах гемостазу під час оперативних втручань, що зумовило зниження тромбоцитів відразу після закінчення оперативних втручань, і поступове відновлення їх вмісту в післяопераційному періоді на фоні активації процесів фібринолізу і стимуляції мієлоїдного ростка кісткового мозку (попередниками тромбоцитів є мегакаріоцити – один із різновидів попередників мієлоїдного ряду).

Дослідження показників системи згортання крові, таких як протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормальне відношення до операцій і в процесі оперативного втручання, досліджуваних різновидів загального знеболення і в ранньому післяопераційному періоді показало зниження коагуляційного потенціалу в післяопераційному періоді у хворих, де як компонент ММЗА використовувався дексмететомідин, що можна розглядати як позитивну динаміку, яка полягає в зниженні ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, і за цими показниками інтранаркозне застосування дексмететомідину в програмі ММЗА має переваги над застосуванням лідокаїну в методиці ММЗА і використанням наркотичних анальгетиків для загальної анестезії в традиційних дозах.

Таким чином, застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. В плані профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень за результатами, проведених нами досліджень, певні переваги демонструє дексмететомідин. Він показав переваги за ключовим показником стану коагуляційної системи МНС, в порівнянні з контрольною групою і групою застосування лідокаїну в методиці ММЗА.

Дослідження динаміки змін концентрації креатиніну плазми показало, що до оперативного втручання пацієнти всіх трьох дослідних груп мали концентрації креатиніну плазми в межах фізіологічної норми без статистично достовірної різниці. Через день після оперативного втручання в кожній дослідній групі спостерігалось статистично достовірне зростання концентрації креатиніну плазми: в контрольній групі в середньому на 10,5%, в групі застосування лідокаїну як компонента ММЗА – в середньому на 20% і групі застосування дексмететомідину – в середньому на 16,5%, без статистично достовірної різниці при порівнянні показників креатиніну плазми груп між собою ($p > 0,05$) (табл. 4.1).

В післяопераційному періоді рівень креатиніну плазми зростав і коливався в межах від $92,34 \pm 5,33$ мкмоль/л в групі дексмететомідину до $105,4 \pm 8,71$ мкмоль/л в контрольній групі (табл. 4.1). Ці показники незначно перевищували показники рівня креатиніну в нормі і їх підвищення може бути пояснені оперативним травмуванням тканин організму, в першу чергу м'язів. Відомо, що креатинін приймає участь в енергетичному забезпеченні м'язів та інших тканин. Після травмування тканин, в тому числі і інтраопераційного, креатинін потрапляє в кров і виводиться із організму нирками пропорційно швидкості ниркового кровотоку. Кліренс креатиніну відповідає швидкості ниркового кровотоку. Тому показник концентрації креатиніну плазми є важливим показником азот видільної функції нирок. Таким чином, можна стверджувати, що за динамікою змін концентрації креатиніну плазми досліджувані різновиди загальної анестезії не впливають на азотвидільну функцію нирок.

Сечовина є основним кінцевим продуктом азотистого обміну, в складі якої із організму виділяється до 90% всього азоту, який підлягає виведенню. В середньому екскреція сечовини з сечею складає 25 г/добу. Синтез сечовини відбувається тільки в печінці, тому визначення концентрації сечовини плазми може використовуватися для оцінки сечовиносинтетичної функції печінки і азот видільної функції нирок. Дослідження концентрації сечовини плазми

перед оперативним втручанням показало, що у хворих всіх трьох дослідних груп концентрація сечовини плазми була в межах норми і коливалась в межах від $5,48 \pm 0,26$ ммоль/л в групі ММЗА з застосуванням лідокаїну до $6,10 \pm 0,42$ ммоль/л в контрольній групі (табл. 4.1). Ці показники свідчили, що до оперативного втручання у хворих всіх дослідних груп були збережені сечовиносинтетична функція печінки і азотвидільна функція нирок. Через 1 день після операції зафіксоване в межах норми мінімальне підвищення концентрації сечовини у хворих всіх дослідних груп, але тільки в групі застосування лідокаїну це зростання концентрації сечовини виявилось статистично достовірним і склало $6,25 \pm 0,25$ ммоль/л (табл. 4.1). При порівнянні ступеня цього зростання, між дослідними групами статистично достовірного зростання не виявлено. Таким чином, досліджувані різновиди ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливають на азот видільну функцію нирок.

Одним з головних моментів які можуть свідчити про якість періопераційного знеболення є саме визначення якості післяопераційного знеболення та потреби в додатковому знеболенні опіоїдами, що ми і досліджували. Дослідження інтенсивності больового синдрому в ранньому п/о періоді проводилось за допомогою оцінки болю за шкалою ВАШ. Залежно від того, як оцінена біль, призначався знеболюючий засіб: при слабкому болю (1-2 бали) – це ненаркотичні знеболюючі: декскетопрофен. При помірному болю (3-4 бали)– 2 ненаркотичних анальгетика, що мають різні механізми дії, декскетопрофен та парацетамол. При сильному болю (5 і більше балів) ми призначали наркотичні анальгетики: морфін чи омнопон (залежно від наявності в клініці).

Про якість періопераційного знеболення також може свідчить наявність ускладнень в п/о періоді, одним з них є ПОНБ. Це ускладнення якого пацієнти бояться більше за біль, адже до болю вони психологічно підготовлені після операції, а такі несподівані негативні відчуття як ПОНБ, особливо якщо вони

в анамнезі вже мали негативний досвід, приносять їм значний дискомфорт та посилюють біль.

Тому проблема ПОНБ впродовж тривалого періоду викликає зацікавлення у спеціалістів різних сфер хірургії та анестезіології, й наразі залишається актуальною, ставши предметом активних дискусій у вітчизняних та зарубіжних наукових джерелах. Орієнтовно в 80% прооперованих пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді простежуються симптоми нудоти та блювання [138]. Відповідно до інформації Apfel С.С. і співавт., ПОНБ – поширені ускладнення в пацієнтів після лапароскопічних хірургічних втручань [27]. Також ПОНБ може бути самостійною причиною утворення доволі серйозних ускладнень післяопераційного періоду, а саме аспірації шлункового вмісту в дихальні шляхи, гемодинамічних розладів у пацієнтів, що мають скомпрометовану серцево-судинну систему, неспроможності хірургічних швів, кровотечі, дегідратації і порушення електролітного балансу, що зрештою може спричинити продовження періоду їхньої госпіталізації й здорожчання лікування [139]. Лише в Сполучених Штатах Америки на ліквідацію та лікування таких ускладнень кожного року витрачають не одну сотню мільйонів доларів [138], що вважається нелегким матеріальним тягарем для системи охорони здоров'я загалом у світі.

Провівши порівняльну оцінку та міжгруповий аналіз якості періопераційного знеболення та перебігу післяопераційного періоду ми встановили, що час від закінчення операції до екстубації в контрольній групі складав в середньому $19,53 \pm 0,42$ хв, у хворих групи лідокаїну - $16,96 \pm 0,63$ хв, екстубація у хворих групи дексмететомідину була проведена в середньому через $21,1 \pm 0,93$ хв після закінчення операції (табл. 2.1). Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тону та адекватного дихання коли пацієнти виконували прості словесні команди.

Оцінюючи швидкість відновлення спонтанного дихання у пацієнтів та час до проведення екстубації, ми встановили, що найкоротшим він є у групі

лідоканіну – $16,96 \pm 0,63$ хв, а найдовший час до екстубації в групі дексмететомідину – $21,1 \pm 0,93$ хв.

Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу на весь час оперативного втручання: у контрольній групі склала $366,66 \pm 14,64$ мкг ($3,99 \pm 0,43$ мкг/кг/год), у групі лідоканіну – $216,66 \pm 8,42$ мкг ($2,00 \pm 0,24$ мкг/кг/год), а у групі дексмететомідину – $270,0 \pm 10,88$ мкг ($2,34 \pm 0,18$ мкг/кг/год). Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась ($p < 0,001$), середня доза фентанілу (мкг/кг/год) також мала достовірні розбіжності між контрольною та дослідними групами ($p < 0,001$), останні ж між собою не мали вірогідної різниці ($p > 0,05$) (табл. 2.2).

Ми встановили, що найнижча середня доза фентанілу була в групі лідоканіну $2,00 \pm 0,24$ мкг/кг/год. Отже опіодзнижуюча стратегія загальної анестезії нівелює п/о пригнічення дихання та прискорює реабілітацію хворих. В групі дексмететомідину ми отримали найдовший час до екстубації, хоча використовували також малоопіодний підхід, але це пов'язано з фармакокінетикою самого препарату, його седативною дією, без пригнічення дихання.

Як вже вказувалося в розділі 2, всім пацієнтам за 30 хв до закінчення операції було введено нефопам в дозі 20 мг в/м, та по закінченню операції перед переводом до ПІТ проводилася інфузія 1000 мг парацетамолу.

Додаткове знеболювання в ранньому післяопераційному періоді здійснювалось у пацієнтів всіх трьох дослідних груп. Оцінка виразності післяопераційного больового синдрому за ВАШ в контрольній групі становила в середньому $4.4 \pm 0,27$ балів, в групі лідоканіну становила в середньому $2.69 \pm 0,32$ балів, в групі дексмететомідину становила в середньому $2.73 \pm 0,3$ балів (табл. 5.1). В контрольній групі 12 пацієнтів ($40.0 \pm 8,94\%$) скаржились на сильний біль $5,91 \pm 0,25$ балів, що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. Причому, у $10 \pm 5,48\%$ пацієнтів цієї групи опіоди у вищевказаній дозі застосовувалися 2 рази на добу. В групі лідоканіну та дексмететомідину скаржились на сильний біль

($5,4 \pm 0,51$ балів та $6,4 \pm 0,4$ балів відповідно) по 5 пацієнтів ($16,67 \pm 6,8\%$), що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. В контрольній групі сумарна добова доза наркотичних анальгетиків склала $12,5 \pm 1,31$ мг/добу, в групі лідокаїну та дексмететомідину сумарна добова доза наркотичних анальгетиків склала $10 \pm 0,0$ мг/добу (табл. 5.2).

Але оцінюючи виразність п/о больового синдрому в першу добу ми бачимо достовірну різницю між контрольною групою та двома досліджуваними групами ($p < 0,01$), що може свідчити про те, що додавання до програми анестезіологічного забезпечення лідокаїну або дексмететомідину дає кращу якість знеболення у п/о періоді. Про це також свідчить кількість пацієнтів в групах, що потребували додаткового знеболення опіоїдами, а також потреба у повторному знеболенні опіоїдами у $10 \pm 5,48\%$ хворих контрольної групи. Достовірна різниця спостерігалася відповідно між контрольною та групами лідокаїну і дексмететомідину, між собою останні не мають достовірної різниці.

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 10 пацієнтів ($33,3 \pm 8,61\%$) контрольної групи спостерігалася нудота та блювання, у групі лідокаїну та дексмететомідину ПОНБ відмічалася у 3 пацієнтів ($10,0 \pm 5,48\%$) кожної групи (табл. 5.2). Інших побічних ефектів не спостерігалася. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у $33,3 \pm 8,61\%$ хворих контрольної групи і у $10,0 \pm 5,48\%$ дослідних груп. Здійснивши аналіз частоти утворення ПОНБ у хворих всіх дослідних груп, вдалося визначити, що зниження дози періопераційного застосування опіоїдів реально допомагає скоротити частоту розвитку ПОНБ ($p < 0,05$), що покращує безпеку анестезіологічного забезпечення.

Також слід зазначити, що незважаючи на те, що по тривалості операцій є вірогідна різниця між контрольною групою ($88,16 \pm 8,2$ хв) та групою дексмететомідину ($113,0 \pm 8,70$ хв) ($p < 0,05$) (табл. 2.1), але є і достовірна різниця між середньою інтраопераційною дозою фентанілу на весь час

оперативного втручання: контрольна група – $3,99 \pm 0,43$ мкг/кг/год, група дексмететомідину – $2,34 \pm 0,18$ мкг/кг/год (табл. 2.2). Однак ступінь післяопераційного знеболення достовірно якісніший в групі дексмететомідину, про що також свідчить достовірно нижча виразність п/о больового синдрому і достовірно менша кількість ускладнень у вигляді ПОНБ.

На другу добу після операції всі пацієнти були переведені до відділень, де активізувалися (вставали, ходили) рівень болю за шкалою ВАШ не перевищував 4 балів, жоден з пацієнтів не потребував додаткового знеболення опіоїдами навіть при рухах чи кашлі.

Додаткове введення у схему анестезії лідокаїну або дексмететомідину, на фоні інтраопераційного введення нефопаму та інфузії парацетамолу забезпечують адекватне знеболення у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжувалося розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу добу після операції. Лише по 5 пацієнтів в кожній дослідній групі відмічали “сильний” біль ($16.67 \pm 6,8\%$) що вимагало додаткового введення опіатів, що вказує на достовірну різницю між контрольною групою і двома дослідними ($p < 0,05$).

Також ми отримали статистично достовірну різницю між частотою ускладнень в п/о періоді ($p < 0,05$). Частота виникнення ПОНБ у п/о періоді в контрольній групі складає $33,3 \pm 8,61\%$, в групах лідокаїну та дексмететомідину по $10,0 \pm 5,48\%$. Що вірогідно пов'язане з малоопіоїдною стратегією загальної анестезії дослідних груп.

Таким чином, мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання здатний зменшити частоту виникнення ПОНБ через зменшення дози опіоїдів. А застосування комбінованої терапії – безпечний та результативний варіант для того, щоб лікувати гострий біль, для зменшення застосування опіоїдів й, таким чином, обмежити їхню побічну дію [139].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення важливої наукової проблеми сучасної анестезіології, а саме – підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в урології, шляхом вибору оптимальної за складом компонентів мультимодальної малоопіодної загальної анестезії, яка попереджує розвиток операційного стресу, виникнення побічних ефектів наркотичних анальгетиків, явищ післяопераційної гіпералгезії, наркотичної залежності, і сприяє прискореній реабілітації пацієнтів.

1. Обидва досліджувані різновиди ММЗА за антиноцицептивною активністю/за рівнем знеболення не поступаються традиційній класичній багатокомпонентній загальній анестезії з використанням високих доз наркотичного анальгетика-анестетика фентанілу. Із досліджуваних різновидів загального знеболення найбільшою антистресовою активністю, визначеною за концентрацією ключових стресових гормонів, володіє методика ММЗА, де використовувався дексмететомідин (приріст плазматичної концентрації кортизолу та АКТГ в цій групі складає 15,76% ($p < 0,001$) та 78,59% ($p < 0,01$), що достовірно менше ніж в досліджуваних групах).

2. Застосування методик ММЗА з використанням лідокаїну і дексмететомідину суттєво не впливало на коагуляційний потенціал. Вихідний рівень вмісту тромбоцитів в периферичній крові в усіх дослідних групах статистично не відрізнявся, але одразу після операції ми відмітили статистично достовірне зниження цього показника у всіх групах дослідження в порівнянні з доопераційним періодом: в контрольній групі до $185,66 \pm 5,8 \times 10^9$ /л (на 15,5%), в групі ММЗА з використанням лідокаїну до $187,83 \times 10^9$ /л (на 18,7%) і в групі хворих, яким проводилась ММЗА з використанням дексмететомідину – до $187,5 \pm 7,76 \times 10^9$ /л (на 19,4%). Однак через день після операції відмічалось їх відповідне зростання, в порівнянні з попереднім етапом дослідження: в контрольній групі в середньому на 2,1%, в групі лідокаїну на 1,6% і в групі дексмететомідину в середньому на 9,6%

($p < 0,05$). Таким чином, найбільша швидкість відновлення вмісту тромбоцитів після інтраоперативного споживання спостерігалось у хворих яким здійснювали ММЗА, де як аналгетичний компонент використовувався дексмететомідин. Також в групі дексмететомідину протромбіновий час до операції визначався в межах $15,89 \pm 0,32$ сек., через день після операції він подовжився приблизно, на 1 сек. ($p > 0,05$). МНС коливались в межах відповідно $1,19 \pm 0,03$. Також було зареєстроване статистично достовірне зниження ПТІ з $98,68 \pm 1,38\%$ до $86,18 \pm 1,54\%$ - в середньому на 12% ($p < 0,05$), що корелювало з МНС і протромбіновим часом. АЧТЧ також залишався в межах референтних норм $29,08 \pm 0,79$ сек., що корелювало з усіма вищенаведеними показниками коагуляції. Таким чином, ММЗА, де як аналгетична компонента використовувався дексмететомідин, володіла меншою виразністю змін коагуляційного статусу, більшою активністю фібринолізу, швидшою реканалізацією тромбованих судин, кращими умовами для регенерації тканин. Незначне зниження коагуляційного потенціалу в післяопераційному періоді у хворих, де як компонента ММЗА використовувався дексмететомідин, можна розглядати як позитивний ефект, суть якого полягає в зниженні ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень.

3. У хворих групи ММЗА з використанням лідокаїну зареєстроване статистично достовірне зниження плазматичної концентрації ІЛ-6 з $8,59 \pm 2,03$ пг/мл до $3,96 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$). Такий показник концентрації ІЛ-6 зафіксований на фоні найвищої плазматичної концентрації кортизолу – $790,43 \pm 45,79$ нмоль/л після операції. ММЗА з використанням лідокаїну проявила максимальний протизапальний ефект за рахунок стимуляції гіпоталаймо-гіпофізарно-наднирникової системи з максимальним викидом в кров кортизолу (приріст плазматичної концентрації кортизолу в цій групі складав 59,95% ($p < 0,001\%$)).

4. Через день після оперативного втручання у хворих кожної дослідної групи спостерігалось статистично достовірне зростання концентрації

креатиніну плазми: в контрольній групі в середньому на 10,5%, в групі застосування лідокаїну як компонента ММЗА – в середньому на 20% і групі застосування дексмететомідину – в середньому на 16,5%, без статистично достовірної різниці при порівнянні показників креатиніну плазми груп між собою ($p>0,05$). Щодо підвищення рівня сечовини, то його статистично достовірне підвищення через день після операції зафіксоване в групі лідокаїну, що склало $6,25\pm 0,25$ ммоль/л, але при порівнянні ступеня цього зростання, між дослідними групами статистично достовірного зростання не виявлено ($p>0,05$). Показники електролітного обміну у хворих всіх трьох дослідних груп залишалися в межах норми, а об'єм добового діурезу в контрольній групі склав $1861,67\pm 124,47$ мл/добу, в групі дексмететомідину – $1721,67\pm 162,62$ мл/добу, в групі в/в використання лідокаїну – $1877,67\pm 101,64$ мл/добу ($p>0,05$). Отже досліджувані різновиди ММЗА, захищаючи організм від операційного/хірургічного стресу, запобігають стресорній перебудові гормональної регуляції водно-електролітного обміну і, таким чином, негативно не впливають на електролітвидільну, водовидільну та азотвидільну функцію нирок.

5. Додаткове знеболювання в ранньому післяопераційному періоді здійснювалось у пацієнтів всіх трьох дослідних груп. Однак виразність післяопераційного больового синдрому за ВАШ в контрольній групі становила в середньому $4.4\pm 0,27$ балів, в групі лідокаїну становила в середньому $2.69\pm 0,32$ балів, в групі дексмететомідину становила в середньому $2.73\pm 0,3$ балів. В контрольній групі 12 пацієнтів ($40.0\pm 8,94\%$) скаржились на сильний біль $5,91\pm 0,25$ балів, що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. При чому, у $10\pm 5,48\%$ пацієнтів цієї групи опіоїди у вищевказаній дозі застосовувалися 2 рази на добу. В групі лідокаїну та дексмететомідину скаржились на сильний біль ($5,4\pm 0,51$ балів та $6,4\pm 0,4$ балів відповідно) по 5 пацієнтів ($16,67\pm 6,8\%$), що вимагало додаткового призначення опіатів морфіну чи омнопону в дозі 10мг. Також при вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено,

що у 10 пацієнтів ($33,3 \pm 8,61\%$) контрольної групи спостерігалася нудота та блювання, у групі лідокаїну та дексмететомідину ПОНБ відмічалася у 3 пацієнтів ($10,0 \pm 5,48\%$) кожної групи. Інших побічних ефектів не спостерігалось. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у $33,3 \pm 8,61\%$ хворих контрольної групи і у $10,0 \pm 5,48\%$ дослідних груп. Додаткове введення у схему анестезії лідокаїну або дексмететомідину, на фоні інтраопераційного введення нефопаму та інфузії парацетамолу забезпечують адекватне знеболення у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжувалося розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу добу після операції, а також зменшення дози періопераційного використання опіоїдів, що достовірно сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ ($p < 0,05$), що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕДАЦІЇ

З метою підвищити ефективність анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій на нирках, шляхом вибору оптимальної за складом компонентів мультимодальної малоопіюдної загальної анестезії, яка буде попереджувати розвиток операційного стресу, виникнення побічних ефектів наркотичних анальгетиків, явищ післяопераційної гіпералгезії, наркотичної залежності, і буде сприяти прискореній реабілітації пацієнтів, рекомендовано використовувати наступні методики проведення мультимодальної малоопіюдної загальної анестезії:

Методика мультимодальної малоопіюдної загальної анестезії з додаванням лідокаїну

1. ПРЕМЕДИКАЦІЯ:

- Декскетопрофен в дозі 50 мг в/в за 30 хвилин до операції

2. ІНДУКЦІЯ В АНЕСТЕЗІЮ:

- Пропофол – 2 мг/кг (вводити по 40 мг з інтервалом 15 - 20 сек)
- В/в лідокаїн 1% - 1 мг/кг болюсно
- В/в фентаніл 1,5 – 2 мкг/кг
- В/в введення атракуріуму - 0,6 мг/кг (після досягнення міорелаксації – інтубація трахеї)

3. ПІДТРИМАННЯ АНЕСТЕЗІЇ:

- - Севофлуран (цільову концентрацію севофлурану розраховувати за формулою: $MAK_{awake} = 0,34 \times MAK_{табл.} \times 2$. При дозуванні севофлурану орієнтуватися на показники біспектрального індексу (BIS), підтримуючи у межах 40%-50%)
- - В/в кетамін - 0,5 мг/кг (вводити - перед розрізом шкіри на початку операції)
- В/в фентаніл (2,00±0,24 мкг/кг/год)
- В/в лідокаїн 1,5 мг/кг/год – налагодження безперервної інфузії

- У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1 мг/кг.

4. РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД:

- За 30 хв. до закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг.
- Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг.
- В подальшому п/о знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8 годин при слабкому болю. При помірному – 2 ненаркотичних анальгетика, що мають кілька різних точок докладання (декскетопрофен 50 мг в/м та парацетамол 1000мг в/в).
- Якщо за ВАШ біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіоїдні препарати (омнопон 1 мл в/м).

Методика мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії з додаванням дексмететомідину

1. ПРЕМЕДИКАЦІЯ:

- Декскетопрофен в дозі 50 мг в/в за 30 хвилин до операції
- Дексмететомідин в дозі 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексмететомідину починали відразу після постановки венозного доступу)

2. ІНДУКЦІЯ В АНЕСТЕЗІЮ:

- Пропофол – 2 мг/кг (вводити по 40 мг з інтервалом 15 - 20 сек)
- Дексмететомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год
- В/в фентаніл 1,5 – 2 мкг/кг
- В/в введення атракуріуму - 0,6 мг/кг (після досягнення міорелаксації – інтубація трахеї)

3. ПІДТРИМАННЯ АНЕСТЕЗІЇ:

- - Сеофлуран (цільову концентрацію сеофлурану розраховувати за формулою: $MAK_{awake} = 0,34 \times MAK_{табл.} \times 2$. При дозуванні сеофлурану

орієнтуватися на показники біспектрального індексу (BIS), підтримуючи у межах 40%-50%)

- Дексмететомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год
- Фентаніл (2,34±0,18 мкг/кг/год).
- У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1 мг/кг.

4. РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД:

- За 30 хв. до закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг.
- Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг.
- В подальшому п/о знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8 годин при слабкому болю. При помірному – 2 ненаркотичних анальгетика, що мають кілька різних точок докладання (декскетопрофен 50 мг в/м та парацетамол 1000мг в/в).
- Якщо за ВАШ біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіоїдні препарати (омнопон 1 мл в/м).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther.* 2018;7(1):13-21. doi:10.1007/s40122-018-0097-6
2. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(10):265-269. Published 2017 Mar 17. doi:10.15585/mmwr.mm6610a1
3. Bicket MC, Brat GA, Hutfless S, Wu CL, Nesbit SA, Alexander GC. Optimizing opioid prescribing and pain treatment for surgery: Review and conceptual framework. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(18):1403-1412. doi:10.1093/ajhp/zxz146].
4. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol.* 2019;43(3):123-131. doi:10.1053/j.semperi.2019.01.001
5. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1733-1740. doi:10.1213/ANE.0000000000002458].
6. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697. doi:10.1001/jamasurg.2017.0898
7. Brown, Emery & Pavone, Kara & Naranjo, Marusa. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia and analgesia.* 127. doi:10.1213/ANE.0000000000003668.
8. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):e115-e143. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.018
9. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther.* 2019;41(12):2612-2628. doi:10.1016/j.clinthera.2019.10.002

10. Roeckel LA, Utard V, Reiss D, et al. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci Rep*. 2017;7(1):10406. Published 2017 Sep 4. doi:10.1038/s41598-017-11120-4.
11. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019;393(10180):1558-1568. doi:10.1016/S0140-6736(19)30430-1
12. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-161.].
13. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6
14. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x
15. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(1):129-133. doi:10.1097/ACO.000000000000281].
16. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):32S-39S. doi:10.1097/PRS.0000000000000680
17. Wheatley RG, Somerville ID, Sapsford DJ, Jones JG. Postoperative hypoxaemia: comparison of extradural, i.m. and patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64:267–275
18. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, et al. Postoperative hypoxemia is common and persistent: a prospective blinded observational study. *Anesth Analg* 2015; 121:709–715].
19. Lam KK, Kunder S, Wong J, Doufas AG, Chung F. Obstructive sleep apnea, pain, and opioids: is the riddle solved?. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(1):134-140. doi:10.1097/ACO.0000000000000265

20. Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S. Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(9):44. Published 2019 Jul 25. doi:10.1007/s11894-019-0712-7
21. Hughes PA, Costello SP, Bryant RV, Andrews JM. Opioidergic effects on enteric and sensory nerves in the lower GI tract: basic mechanisms and clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(3):G501-G513. doi:10.1152/ajpgi.00442.2015
22. Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35: 103-113.]
23. Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Todurov B. Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to the issue of adequate intraoperative analgesia. *Georgian Med News.* 2019;(289):7-11.
24. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2020;17(3):111-116. doi:10.5114/kitp.2020.99072]
25. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:487–98
26. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Res Pract* 2011; 2011: 748031
27. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012;109(5):742-753. doi:10.1093/bja/aes276
28. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting [published correction appears in *Anesth Analg.* 2014 Mar;118(3):689] [published correction appears in *Anesth Analg.* 2015 Feb;120(2):494]. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113. doi:10.1213/ANE.0000000000000002

29. Tawfic QA, Bellingham G. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):6–13. doi:10.4103/0970-9185.150518.
30. Nayak-Rao S. Achieving effective pain relief in patients with chronic kidney disease: A review of analgesics in renal failure. *J Nephrol*. 2011;24:35–40.
31. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005;95:20–32. [PubMed].
32. Harisingani R, Saad M How to Manage Pain in Patients with Renal Insufficiency or End-Stage Renal Disease on Dialysis? *The Hospitalist*. 2013 August;2013(8)].
33. Moody OA, Zhang ER, Vincent KF, et al. The Neural Circuits Underlying General Anesthesia and Sleep. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1254-1264. doi:10.1213/ANE.0000000000005361
34. Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB, et al. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(32):E6660-E6668. doi:10.1073/pnas.1700148114
35. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. Published 2019 Jul 24. doi:10.3390/molecules24152678
36. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)* 2013;31:49-53.
37. MacIver MB. Anesthetic agent-specific effects on synaptic inhibition. *Anesth Analg*. 2014;119(3):558-569. doi:10.1213/ANE.0000000000000321
38. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:453–473. doi:10.1146/annurev-neuro-080317-061522
39. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol Rev*. 2013;65(4):1257–1317. Published 2013 Sep 27. doi:10.1124/pr.112.007138
40. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953-990. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940

41. Gendron L, Cahill CM, von Zastrow M, Schiller PW, Pineyro G. Molecular Pharmacology of δ -Opioid Receptors. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):631–700. doi:10.1124/pr.114.008979
42. Анестезіологія та інтенсивна терапія: — підручник для лікарів-інтернів та слухачів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації та закладів післядипломної освіти. Т1/ Під ред. професора І. П. Шлапака. – К.: Ніка Прінт, 2013. – 289-303с
43. Fukuda K. Opioids. 2009. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone.
44. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449
45. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Smith TA, et al. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(10):1363–1387. doi:10.1080/17512433.2016.1204231
46. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012033. Published 2018 Dec 20. doi:10.1002/14651858.CD012033.pub4
47. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):370-380. doi:10.1111/cns.12099
48. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(1):4-8. doi:10.4097/kjae.2013.65.1.4
49. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):893–913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7
50. Akeju O, Kim SE, Vazquez R, et al. Spatiotemporal Dynamics of Dexmedetomidine-Induced Electroencephalogram Oscillations. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163431. Published 2016 Oct 6. doi:10.1371/journal.pone.0163431
51. Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, et al. A comparison of propofol- and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and

- coherence analysis [published correction appears in *Anesthesiology*. 2015 Apr;122(4):958.
52. Lei, Gao [corrected to Gao, Lei]]. *Anesthesiology*. 2014;121(5):978-989. doi:10.1097/ALN.0000000000000419
53. Berde C, Strichartz GR, Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Cohen N, Young W. Local Anesthetics. In: *Miller's Anesthesia*. 2015;8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 1028–1053
54. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729-737. doi:10.1097/ALN.0000000000001527
55. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5 Suppl):21S-9S. doi:10.1177/0148607113496117
56. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2015;53(3):99-104. doi:10.1016/j.aat.2015.07.002
57. Day YJ. Anesthesia, analgesia and surgical stress. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014;52(2):47-48. doi:10.1016/j.aat.2014.04.008
58. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-117. doi:10.1093/bja/85.1.109
59. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015;48(4):209-216. doi:10.5483/bmbrep.2015.48.4.275
60. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 29, 2022
61. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020;20(9):321-328. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
62. De Cassai A, Boscolo A, Geraldini F, et al. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation: A meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2021;72:110287. doi:10.1016/j.jclinane.2021.110287

63. Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anaesth.* 2015;62(2):182-193. doi:10.1007/s12630-014-0274-y
64. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good?. *Anaesthesia.* 2020;75 Suppl 1:e54-e61. doi:10.1111/anae.14860
65. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1539-1558. doi:10.1007/s40262-018-0672-3
66. Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(3):466-470. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.07.001
67. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):95-106. doi:10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x
68. Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2020;56:281-287. doi:10.1016/j.jcrc.2019.12.021
69. R.R. Adzhigaliev, A.E. Bautin, V.V. Pasyuga. Effects of general anesthesia on systemic inflammatory response during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 145-152. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152
70. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10(29):3639-3649. doi:10.2174/1381612043382846
71. Liang TY, Peng SY, Ma M, Li HY, Wang Z, Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021;11(4):152-154. doi:10.4103/2045-9912.318860
72. Lee YM, Song BC, Yeum KJ. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:242709. doi:10.1155/2015/242709

73. Marana E, Annetta MG, Meo F, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth.* 2003;50(4):348-354. doi:10.1007/BF03021031
74. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms [published correction appears in *Pharmacol Rev.* 2018 Oct;70(4):879]. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660. doi:10.1124/pr.117.015198
75. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47-58.
76. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):403-410. doi:10.1111/cns.12104
77. Natoli S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs Context.* 2021;10:2020-12-8. Published 2021 Apr 23. doi:10.7573/dic.2020-12-8
78. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg.* 2010;110(3):934-941. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa
79. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug?. *Br J Anaesth.* 2011;107(2):123-126. doi:10.1093/bja/aer221
80. Khalili-Mahani N, Martini CH, Olofsen E, Dahan A, Niesters M. Effect of subanaesthetic ketamine on plasma and saliva cortisol secretion. *Br J Anaesth.* 2015;115(1):68-75. doi:10.1093/bja/aev135
81. Yang X, Wei X, Mu Y, Li Q, Liu J. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17):e19898. doi:10.1097/MD.0000000000019898
82. Barletta M, Reed R. Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(6):1109-1125. doi:10.1016/j.cvsm.2019.07.004

83. Dubowitz J, Toner A, Riedel B, Corcoran T. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery. *Anaesthesia*. 2021;76(5):719-720. doi:10.1111/anae.15400
84. Shariffuddin, I. I., Teoh, W. H., Wahab, S., & Wang, C. Y. (2018). Effect of single-dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. *BMC anesthesiology*, 18(1), 1-8.
85. Chae JW, Kang DH, Li Y, et al. Antinociceptive effects of nefopam modulating serotonergic, adrenergic, and glutamatergic neurotransmission in the spinal cord. *Neurosci Lett*. 2020;731:135057. doi:10.1016/j.neulet.2020.135057
86. Mimoz O, Chauvet S, Grégoire N, et al. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1146-1153. doi:10.1213/ANE.0b013e3181f33488
87. Kim SY, Huh KH, Roh YH, Oh YJ, Park J, Choi YS. Nefopam as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia after renal transplantation: a randomised trial [published correction appears in *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Nov;59(10):1404]. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(8):1068-1075. doi:10.1111/aas.12519
88. Kuczyńska J, Pawlak A, Nieradko-Iwanicka B. The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications (review from 2018 to 2021). *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112819. doi:10.1016/j.biopha.2022.112819
89. Hanna M, Moon JY. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):189-202. doi:10.1080/03007995.2018.1457016
90. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, et al. Can NSAIDs and Acetaminophen Effectively Replace Opioid Treatment Options for Acute Pain?. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(9):1119-1126. doi:10.1080/14656566.2021.1901885
91. Koksall E, Ustun YB, Bilgin S, et al. The effects of dexketoprofen on renal ischemia-reperfusion injury: an experimental study. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(3):365-371. doi:10.1016/j.bjane.2021.07.033

92. Chou R, Wagner J, Ahmed AY, et al. Treatments for Acute Pain: A Systematic Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); December 2020.
93. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):764-775. doi:10.1093/bja/aer107
94. Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther.* 2010;32(14):2348-2369. doi:10.1016/j.clinthera.2010.12.011
95. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-232. doi:10.1007/s10787-013-0172-x
96. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11-23.
97. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(5):677-689. doi:10.1016/j.pain.2012.12.025
98. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170-1179. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cf9281
99. Rømsing J, Møiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth.* 2002;88(2):215-226. doi:10.1093/bja/88.2.215
100. Кобеляцкий ЮЮ. Расширение возможностей периоперационной анальгезии. *Медицина неотложных состояний.* 2012;41(2):7-12

101. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009;10(4):654-662. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00583.x
102. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2006: 823-24
103. Popper P, Cristobal R, Wackym PA. Expression and distribution of mu opioid receptors in the inner ear of the rat. *Neuroscience.* 2004;129(1):225-233. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.08.008
104. Jongkamonwiwat N, Phansuwan-Pujito P, Sarapoke P, et al. The presence of opioid receptors in rat inner ear. *Hear Res.* 2003;181(1-2):85-93. doi:10.1016/s0378-5955(03)00175-8
105. Herndon CM, Jackson KC 2nd, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy.* 2002;22(2):240-250. doi:10.1592/phco.22.3.240.33552
106. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth.* 2003;91(2):218-223. doi:10.1093/bja/aeg165
107. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JJ. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract.* 2007;61(7):1181-1187. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01415.x
108. Taniguchi, H., Nagahuchi, M., Kamada, T. et al. Effect of scheduled intravenous acetaminophen on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *J Anesth* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02777-9>].
109. Singla NK, Parulan C, Samson R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract.* 2012;12(7):523-532. doi:10.1111/j.1533-2500.2012.00556.x,

110. Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(3):306-309. doi:10.1053/j.jvca.2005.03.006
111. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1249-1260. doi:10.1097/00000542-200506000-00027,
112. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;106(4):454-462. doi:10.1093/bja/aer027
113. Ma K, Wu X, Chen Y, Yuan H. Effect of multimodal intervention on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopy. *J Int Med Res.* 2019;47(5):2026-2033. doi:10.1177/0300060519835700
114. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;104(5):. doi:10.1213/01.ane.0000263277.35140.a3
115. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):651-668. doi:10.1136/ijgc-2019-000356
116. Bouafif L. Monitoring of Anesthesia by Bispectral Analysis of EEG Signals. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:9961998. Published 2021 Sep 20. doi:10.1155/2021/9961998
117. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Jain A. Bispectral Index. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 19, 2022
118. Koepke EJ, Manning EL, Miller TE, Ganesh A, Williams DGA, Manning MW. The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist.

- Perioper Med (Lond). 2018;7:16. Published 2018 Jul 3. doi:10.1186/s13741-018-0097-4
119. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023;78(3):356-370. doi:10.1111/anae.15896
 120. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2020;35(12):1564-1575. doi:10.1177/0885066619871452
 121. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:601-628. doi:10.1146/annurev-neuro-060909-153200]
 122. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
 123. Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):782. Published 2021 Jul 30. doi:10.3390/medicina57080782
 124. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-1077. doi:10.1007/s40262-016-0383-6
 125. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):570-583. doi:10.1016/j.bja.2019.08.011
 126. Wang XW, Cao JB, Lv BS, et al. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(8):828-836. doi:10.1111/1440-1681.12431
 127. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest*. 2009;135(1):181-193. doi:10.1378/chest.08-1149

128. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med*. 1982;10(6):409-416. doi:10.1097/00003246-198206000-00019
129. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi:10.1016/S0140-6736(09)60553-5
130. Jernås M, Olsson B, Sjöholm K, et al. Changes in adipose tissue gene expression and plasma levels of adipokines and acute-phase proteins in patients with critical illness. *Metabolism*. 2009;58(1):102-108. doi:10.1016/j.metabol.2008.08.012
131. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B. Catecholamines: study of interspecies variation. *Crit Care Med*. 1989;17(11):1203-1222
132. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!. *Crit Care*. 2013;17(2):305. Published 2013 Mar 6. doi:10.1186/cc12514
133. Sulaiman S, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Sundar AS, Ravullapalli H, Gandham R. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(1):39-43. doi:10.4103/0971-9784.91480
134. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(6):670-680. doi:10.1093/ajcp/aqw195
135. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9_suppl):8S-28S. doi:10.1177/1076029618806424
136. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973-1986. doi:10.1182/blood.2020007208
137. Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019;123(6):777-794. doi:10.1016/j.bja.2019.07.027

138. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*. 2000;92(4):958-967. doi:10.1097/00000542-200004000-00012
139. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-1898. doi:10.1213/01.ANE.0000219597.16143.4D

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації, в яких відображені основні наукові результати дисертації:

1. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Мультиmodalьна малоопіодна анестезія: компоненти й механізми формування. Медицина невідкладних станів. – 2020. – №2. – Том 16. – С. 15-24. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203136> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
2. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Мультиmodalьна малоопіодна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Патофізіологічні аспекти виникнення цього ускладнення. Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – №1(29). – Том 6. – С. 101-106. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.101> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
3. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Вплив малоопіодної анестезії на частоту виникнення післяопераційної нудоти та блювання при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. – 2021. – №2. – Том 17. – С. 42-48. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230636> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
4. Овсієнко Т.В. Використання дексмететомідину в програмі мультиmodalьної малоопіодної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Медицина невідкладних станів. – 2022. – №2. – Том 18. – С. 58-65.

- <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1476> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
5. Овсієнко Т.В. Дексмететомідин у програмі мультимодальної малоопіюдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології. *Здоров'я чоловіка*. –2022. – №1-2. –С. 62-67. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.1-2.2022.264034> (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
6. Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. *Український Журнал Нефрології та Діалізу*. – 2022. – №4(76). –С. 51-61. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(76\).2022.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07) (Особистий внесок – брала участь в плануванні експерименту, провела збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Використання мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Конгрес анестезіологів України 19-21 вересня 2019 року, Київ. – С. 78-79.
8. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Досвід використання мультимодальної малоопіюдної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «Тріщинські читання» 16-19 жовтня 2019 м. Київ. – С. 139-140.

9. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. Мультимодальна малоопіодна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 м. Київ.
10. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Овсієнко Т.В. «Мультимодальна малоопіодна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання» Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю “Young science 2.0” (20 листопада 2020 року, Київ).
11. Овсієнко Т.В., Лоскутов О.А., Бондар М.В. Порівняння антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної анестезії при проведенні лапароскопічних хірургічних втручань на нирках. Збірник матеріалів Британ.-укр. симп. (БУС-13) Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії. 21-24 квітня 2021 м. Київ. – С. 39-41.
12. Овсієнко Т.В. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіодної загальної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «Тріщинські читання» 20-22 жовтня 2021 м. Київ.
13. Ovsienko T., Bondar M., Loskutov O. Comparison of analgesic efficacy of varieties of multimodal anesthesia in renal laparoscopic surgery / *European Journal of Anaesthesiology*. – 2021. Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 31
14. Ovsienko T., Bondar M., Loskutov O. Assessment of antinociceptive efficacy of dexmedetomidine in multimodal anesthesia during laparoscopic renal surgery / *European Journal of Anaesthesiology*. – 2022. Volume 39 (e-Supplement 60). – P. 5

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Овсієнко Т. Досвід використання мультимодальної малоопіюючої анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» 16-19 жовтня 2019 року в м. Київ, Україна.
2. Овсієнко Т. Оцінка антиноцицептивної ефективності різновидів мультимодальної малоопіюючої загальної анестезії при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Молодіжна анестезіологічна конференція (МАК-6) «Тріщинські читання» 20-22 жовтня 2021 року в м. Київ, Україна.
3. Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O. Comparison of analgesic efficacy of varieties of multimodal anesthesia in renal laparoscopic surgery. Virtual Congress Euroanaesthesia 2021 17-19 december (Munche).n)
4. Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O. Assessment of antinociceptive efficacy of dexmedetomidine in multimodal anesthesia during laparoscopic renal surgery. Virtual Congress Euroanaesthesia 2022 4-6 June (Milan).