

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

БАБИЧ Володимир Петрович

УДК 616.366-089.87-072.1-089.5

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація знеболення пацієнтів при лапароскопічних холецистектоміях

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Бабич В.П.

Науковий керівник - Кучин Юрій Леонідович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Бабич В.П. Оптимізація знеболення пацієнтів при лапароскопічних холецистектоміях. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2019.

Зміст анотації

Пацієнти після лапароскопічних холецистектомій (ЛХЕ) мають достовірно меншу інтенсивність болю, порівняно з відкритим доступом, проте біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та у 17-41% пацієнтів основною причиною відтермінування виписки. Опіати, що використовують для післяопераційної аналгезії, часто викликають побічні ефекти, такі як закрепи, нудота, блювання, свербіж, пригнічення дихання, седація, що перешкоджають швидкій мобілізації та одужанню пацієнта після малоінвазивних хірургічних втручань. При цьому 80% пацієнтів потребують призначення опіатів для лікування болю після ЛХЕ. На сьогоднішній день тривають дослідження альтернативних та адьювантних препаратів для лікування периопераційного болю під час ЛХЕ.

Метою дисертаційного дослідження було підвищити ефективність лікування периопераційного болю під час лапароскопічних холецистектомій шляхом застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину. На підставі мети були сформульовані задачі дослідження:

1. Встановити предиктори болю високої інтенсивності під час лапароскопічних холецистектомій.
2. Дослідити ефективність та безпечність інфузії лідокаїну для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій.
3. Дослідити ефективність та безпечність інфузії кетаміну для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій.
4. Дослідити ефективність та безпечність інфузії дексмететомідину для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій.

5. На основі отриманих даних науково обґрунтувати та розробити алгоритм періопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій.

Для вирішення поставлених задач було проведено два дослідження: проспективне обсерваційне дослідження предикторів болю високої інтенсивності після ЛХЕ та проспективне рандомізоване контрольоване дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії лідокаїну, кетаміну та дексметомідину під час ЛХЕ. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні №1.

В дисертаційну роботу були включені пацієнти 5 досліджуваних груп, розділені на підгрупи, залежно від задач, які вирішувало конкретне дослідження:

Група 1 (n=100) – група, що включала пацієнтів після ЛХЕ: Група 1.1 – пацієнти з сильним післяопераційним болем, у яких рівень болю вимірний у спокої за ВАШ був 70 мм або більше протягом якнайменш 14 годин з загальних 48 годин після операції; Група 1.2 - пацієнти з болем легкої або помірної інтенсивності. Для виявлення предикторів сильного післяопераційного болю після ЛХЕ були виділені наступні групи факторів ризику: 1) Демографічні дані (вік, стать), 2) сильний гострий передопераційний біль (7 або більше балів за ВАШ), 3) наявність хронічного болю до операції, 4) наявність передопераційних психічних розладів – тривожності, депресії, 5) супутня патологія.

Група 2 (n=120) – основна група, що включала дорослих пацієнтів з гострим та хронічним холециститом, яким планувалась ЛХЕ:

- Група 2.1 (n=30) – група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії лідокаїну;

- Група 2.2 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії кетаміну;

- Група 2.3 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії дексмететомідину;

- Група 2.4 (n=30) – контрольна група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та проводилась інфузія натрію хлориду 0,9%.

Кінцевими точками оцінки були результати лікування таких пацієнтів, на які могла вплинути якість післяопераційної аналгезії - тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації, рівень летальності.

Вторинними результатами лікування були:

- Споживання анестетиків (севофлюрану);
- Споживання опіатів (інтра- та післяопераційно);
- Тривалість пробудження (час від кінця операції до екстубації);
- Середня інтенсивність болю (спокій/рухи) за ВАШ;
- Кількість пацієнтів, що мали помірний та сильний біль;
- Час до першої аналгезії на вимогу;
- Якість сну;
- Відновлення перистальтики кишківника (час до першого відходження газів та дефекації);
- Частота розвитку когнітивних дисфункцій та хронізації болю;
- Частота ускладнень;

За результатами дослідження внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину під час ЛХЕ, у порівнянні з контрольною групою, було виявлено, що групи 2.1-2.3 достовірно не відрізнялись від контрольної групи 2.4 ($p=0,7$) та між собою ($p=1,0$) за тривалістю госпіталізації, проте мали тенденцію до зменшення тривалості госпіталізації. Так, тривалість госпіталізації в стаціонарі складала 55,5 год [48-60] у групі 2.1, 56 [48-62] год у групі 2.2, 51 [45-60] у групі 2.3 та год 59 [51-68] у групі 2.4.

У досліджуваних групах 2.1-2.3 вдалося зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану та фентанілу, післяопераційне споживання морфіну.

Так, інтраопераційне споживання севофлюрану складало 6,55 [5,8-7,7] у групі 2.1, 6,73 [5,8-7,5] у групі 2.2, 6,11 [5,8-6,54] у групі 2.3 та 8,2 [7,2-9,6] у групі 2.4 ($p=0,001$). Інтраопераційне споживання фентанілу було 0,7 [0,6-0,8] мг у групі 2.1, 0,7 [0,6-0,8] мг у групі 2.2, 0,5 [0,4-0,5] мг у групі 2.3 та 0,8 [0,7-0,9] мг у групі 2.4 ($p=0,001$). Післяопераційне споживання морфіну за перші 24 години після операції було 5 [5-10] мг у групі 2.1, 7,5 [0-10] мг у групі 2.2, 5 [0-10] мг у групі 2.3 та 20 [10-20] мг у групі 2.4 ($p=0,001$), загальне післяопераційне споживання морфіну було 20 [15-25] мг у групі 2.1, 20 [15-25] мг у групі 2.2, 15 [10-25] мг у групі 2.3 та 30 [20-35] мг у групі 2.4 ($p=0,001$).

Із застосуванням внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину вдалося достовірно знизити інтенсивність післяопераційного болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції, зменшити тривалість болю помірної та високої інтенсивності та кількість пацієнтів з сильним болем (ВШ 6 95% ДІ 1,05-6).

У групах, де застосовували інфузію лідокаїну та дексмететомідину, вдалося достовірно покращити якість сну у першу добу після операції. Якість сну за шкалою Ричарда-Кемпбела в групі 2.1 складала 30 [28-40] балів, в групі 2.3 30 [20-34] балів, в групі 2.2 – 70 [67-78] балів та в групі 2.4 – 67,5 [60-80] балів ($p=0,0001$).

Швидкість відновлення функцій кишківника була кращою у групах дослідження 2.1-2.3 (час до першого відходження газів у групі 2.1 35 [30-36] год, у групі 2.2 36 [30-38] год, у групі 2.3 34 [30-36] год, у групі 2.4 48 [40-50] год; час до першої дефекації у групі 2.1 40 [38-42] год, у групі 2.2 40 [36-48], у групі 2.3 39 [36-42] год, у групі 2.4 50 [48-54] год).

Інфузія лідокаїну та дексмететомідину достовірно знижувала ризики таких інтраопераційних ускладнень як гіпертензія (ВШ 0,28 95% ДІ 0,09-0,8 ($p=0,03$) та ВШ 0,11 95% ДІ 0,03-0,4 ($p=0,0004$) відповідно) та тахікардія (ВШ 0,17 95% ДІ 0,03-0,9 ($p=0,04$) та ВШ 0,08 95% ДІ 0,01-0,68 ($p=0,01$) відповідно); також у всіх групах дослідження (2.1-2.3) зменшувався ризик післяопераційних опіат-асоційованих побічних ефектів – нудоти та блювання. Інцидентність нудоти та

блювання була достовірно вищою у пацієнтів контрольної групи (ВШ 10,6 95% ДІ 1,5-24, $p=0,02$). У групі застосування інфузії кетаміну достовірно збільшувались ризики післяопераційного збудження, порівняно з іншими групами дослідження та контрольною групою (ВШ 9 95% ДІ 1,05-61, $p=0,04$).

Наукова новизна одержаних результатів.

На основі вивчення та аналізу анамнезу та перебігу післяопераційного періоду після ЛХЕ, отримано нові наукові дані щодо предикторів болю високої інтенсивності: жіноча стать (OR 3); молодий вік 18-30 років (OR 14,6); наявність сильного передопераційного болю – ВШ 40 95% ДІ [10-155]; наявність хронічного болю в анамнезі – ВШ 8 95% ДІ [2-34]; наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі – ВШ 13,5 95% ДІ [4-50].

Доповнені наукові дані щодо ефективності та безпечності інтраопераційної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмедетомідину у якості адьювантів аналгезії.

Доповнені наукові дані про інцидентність розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції та хронічного післяопераційного болю після ЛХЕ.

Розроблено та впроваджено новий алгоритм периопераційної аналгезії при ЛХЕ.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведеного наукового дослідження та клінічного аналізу отриманих даних розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну: перед індукцією в анестезію призначають болнос розчину лідокаїну 1 мг/кг та продовжують інфузію лідокаїну зі швидкістю 2 мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 23% та фентанілу на 12%, післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшити інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p<0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем; пришвидчити післяопераційне відновлення функції кишківника; зменшити ризики післяопераційної когнітивної дисфункції

(ПОКД) та хронізації післяопераційного болю; ризики тахікардії та гіпертензії під час операції, нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії кетаміну: перед індукцією в анестезію призначають болюс розчину кетаміну 0,5мг/кг та продовжують інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 18% та фентанілу на 12%, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції та кількість пацієнтів з сильним болем; збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год; пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника та зменшує ризики хронізації післяопераційного болю. Інфузія кетаміну зменшує ризики нудоти та блювання (OR 0,14 95% CI 0,03; 0,7) у післяопераційному періоді.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії дексмедетомідину: перед індукцією в анестезію розпочинають інфузію розчину дексмедетомідину зі швидкістю 0,5мкг/кг/год та продовжують протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 25% та фентанілу на 37% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 50%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції та кількість пацієнтів з сильним болем; збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 5 год; покращує якість сну у першу добу після операції та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника; зменшує ризики ПОКД та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою. Застосування інфузії дексмедетомідину зменшує ризики тахікардії та гіпертензії під час операції, нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

ВИСНОВКИ:

1. Біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та у 17-41% пацієнтів основною причиною відтермінування виписки. Ефективність лікування болю залишається незадовільною – більше 30% пацієнтів відчувають сильний / помірний біль та більше 70% потребують призначення системних опіатів з розвитком опіат-асоційованих побічних ефектів. Тому пошук нових адьювантів аналгезії при ЛХЕ залишається актуальним.

2. Визначені предиктори сильного післяопераційного болю після ЛХЕ: жіноча стать (OR 3 95% CI 0,95; 10,43); молодий вік 18-30 років (OR 14,6 95% CI 3; 86,9); наявність сильного передопераційного болю (OR 40 95% CI 10; 155); наявність хронічного болю в анамнезі (OR 8 95% CI 2; 34); наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі (OR 13,5 95% CI 4; 50).

3. Застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 23% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95% CI 1,05-61), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год ($p = 0,001$); покращує якість сну у першу добу після операції ($p < 0,001$) та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p = 0,001$); зменшує ризики ПОКД (OR 0,19 95% CI 0,05; 0,8) та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою (OR 10 95% CI 1,2; 90). Застосування інфузії лідокаїну зменшувало ризики тахікардії (OR 0,17 95% CI 0,03; 0,9) та гіпертензії (OR 0,28 95% CI 0,09; 0,8) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,09 95% CI 0,01; 0,8) у післяопераційному періоді.

4. Застосування внутрішньовенної інфузії кетаміну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 18% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95% CI

1,05-61), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год ($p=0,001$); пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p=0,001$) та зменшує ризики хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою (OR 10 95% CI 1,2; 90). Інфузія кетаміну збільшує тривалість пробудження після операції на 40% та ризики післяопераційної ажитації (OR 6 95% CI 1,05-61). Застосування інфузії кетаміну зменшувало ризики нудоти та блювання (OR 0,14 95% CI 0,03; 0,7) у післяопераційному періоді.

5. Застосування внутрішньовенної інфузії дексметомідину під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 25% та фентанілу на 37% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 50%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p<0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 12 95% CI 1,4-105), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 5 год ($p=0,001$); покращує якість сну у першу добу після операції ($p<0,001$) та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p=0,001$); зменшує ризики ПОКД (OR 0,05 95% CI 0,004;0,01) та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою ($p=0,004$). Застосування інфузії дексметомідину зменшувало ризики тахікардії (OR 0,08 95% CI 0,01; 0,68) та гіпертензії (OR 0,11 95% CI 0,03; 0,4) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,08 95% CI 0,009; 0,01) у післяопераційному періоді.

6. Науково обґрунтовано та розроблено алгоритм периопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій, що дозволяє зменшити споживання опіатів та інцидентність опіат-асоційованих побічних ефектів, а також підвищити якість післяопераційного знеболення.

Ключові слова: післяопераційний біль, знеболення, лапароскопічні холецистектомії, кетамін, лідокаїн, дексметомідин.

Список публікацій здобувача

1. Бабич В.П. Периопераційна аналгезія лапароскопічних холецистектомій: роль адьювантів з позицій доказової медицини / Бабич В.П., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю., Мартищенко К.Д.// Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2017. - № 1. – С. 31-35.

2. Бабич В.П. Ефективність та безпечність внутрішньовенної інфузії лідокаїну для знеболення під час лапароскопічних холецистектомій / Бабич В.П., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю., Мартищенко К.Д. // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2017. - № 2. – С. 29-33.
3. V. Babych. Dexmedetomidine addition to standard care during laparoscopic cholecystectomy / V. Babych, I. Kuchyn, K., Martycshenko et al. // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2017. - №4. – С.48-53.
4. Кучин Ю.Л. Предиктори інтенсивного післяопераційного болю у пацієнтів після лапароскопічної холецистоектомії / Кучин Ю.Л., Белка К.Ю., Бабич В.П. // Клінічна хірургія. - 2017. - №8. – С.24-26.
5. Кучин Ю.Л. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну для знеболення під час лапароскопічних холецистектомій / Кучин Ю.Л., Бабич В.П., Белка К.Ю., Мартищенко К.Д. // Медицина болю. - №2. – С.75-79.
6. Kuchyn I. Predictors of severe postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy / Kuchyn I., Bielka K., Babych V. // European journal of anesthesiology. – 2017. - №34 - 08AP02-6.
7. Периопераційна аналгезія лапароскопічних холецистектомій у пацієнтів з цукровим діабетом / Бабич В.П., Мартищенко К.Д., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2018. - №1 (61). – С.56-61.
8. Бабич В.П. Периопераційна аналгезія пацієнтів при лапароскопічних холецистектоміях: рандомізоване контрольоване дослідження / Бабич В.П. // Science Rise. – 2018. - №1 (2). – С.9-13.
9. Bielka K. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecectomy: a randomized controlled study / Kuchyn I., Babych V., Martyschenko K., Inozemtsev O. // BMC Anesthesiology. – 2018. – 18. – P.44.

ЗМІСТ

НАЗВА РОЗДІЛУ (підрозділу, пункту)	Стор.
АНОТАЦІЯ	2-10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14-15
ВСТУП	16-22
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯХ	23-41
1.1 Епідеміологія післяопераційного болю після лапароскопічних холецистектомій	23-24
1.2 Вплив сильного болю після лапароскопічних холецистектомій на результати лікування	24-25
1.3 Фактори ризику розвитку сильного болю після лапароскопічних холецистектомій	25-27
1.4 Підходи до знеболення пацієнтів при лапароскопічних холецистектоміях	27-31
1.5 Застосування постійної інфузії лідокаїну для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях	31-35
1.6 Застосування постійної інфузії кетаміну для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях	35-39
1.7 Застосування постійної інфузії десмететомідину для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях	39-41
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42-66
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, що увійшли в дослідження	43-48
2.2 Методики знеболення та анестезії	48-50
2.2.1 Методика внутрішньовенної інфузії лідокаїну	49
2.2.2 Методика внутрішньовенної інфузії кетаміну	49-50
2.2.3 Методика внутрішньовенної десмететомідину	50

2.2.4 Методика плацебо-контролю	50
2.3 Методи досліджень	50-63
2.3.1 Методи оцінки рівня анестезії та аналгезії під час хірургічного втручання	51-52
2.3.2 Методи оцінки інтенсивності болю та якості знеболення	52-53
2.3.3 Методи оцінки інтраопераційного та післяопераційного споживання опіатів, анестетиків	53
2.3.4 Методи оцінки післяопераційної седації	53-54
2.3.5 Методи оцінки післяопераційного відновлення функцій кишківника	54
2.3.6 Методи дослідження предикторів сильного післяопераційного болю	54
2.3.7 Методи оцінки тривожності, якості сну та когнітивних функцій	54-61
2.3.8 Методи дослідження хронізації післяопераційного болю	61-62
2.4 Статистична обробка результатів дослідження	62-65
2.4.1 Непараметричні критерії	62-64
2.4.2 Категоріальні дані	64-65
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ БОЛЮ ВИСОКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ	66-68
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ ЛІДОКАЇНУ, КЕТАМІНУ ТА ДЕСМЕДЕТОМІДИНУ ПІД ЧАС ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ	69-73
4.1 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії лідокаїну під час лапароскопічних холецистектомій	70-71

4.2 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії кетаміну під час лапароскопічних холецистектомій	71-72
4.3 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії дексметомідину під час лапароскопічних холецистектомій	72-73
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ ЛІДОКАЇНУ, КЕТАМІНУ ТА ДЕСМЕДЕТОМІДИНУ ПІД ЧАС ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ У ПОРІВНЯННІ З КОНТРОЛЬНОЮ ГРУПОЮ	74-100
5.1 Дослідження тривалості госпіталізації та летальності	74
5.2 Дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів	75-76
5.3 Дослідження тривалості пробудження пацієнтів після операції	76-77
5.4 Дослідження інтенсивності післяопераційного болю та якості знеболення	77-81
5.5 Дослідження якості сну	81
5.6 Дослідження швидкості відновлення функцій кишківника	82-83
5.7 Дослідження частоти ускладненого перебігу інтра- та післяопераційного періоду	83-85
5.8 Дослідження частоти розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції	85-87
5.9 Дослідження частоти хронізації післяопераційного болю	87-88
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	89-101
ВИСНОВКИ	102-103
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	105-115

ДОДАТКИ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

СКОРОЧЕННЯ		РОЗШИФРОВКА СКОРОЧЕННЯ
АЧТЧ	-	Активований частковий тромбопластиновий час
АТ	-	Артеріальний тиск
ВАІТ	-	Відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВІТ	-	Візуальна аналогова шкала
ВАШ	-	Візуальна аналогова шкала
ВШ	-	Відношення шансів
ДІ	-	Довірчий інтервал
ЕА	-	Епідуральна аналгезія
ЕЕГ	-	Електроенцефалографія
ЕКГ	-	Електрокардіографія
ІМТ	-	Індекс маси тіла
ЛХЕ	-	Лапароскопічні холецистектомії
МНВ	-	Міжнародне нормалізоване відношення
МОН		Міністерство освіти та науки
НМДА		
НПЗП		Нестероїдні протизапальні засоби
ПОКД		Післяопераційна когнітивна дисфункція
ПТІ	-	Протромбіновий індекс
ТЧ	-	Тромбіновий час
ЧСС	-	Частота серцевих скорочень
ШВЛ	-	Штучна вентиляція легень

ХОЗЛ	-	Хронічне обструктивне захворювання легень
ХПОБ		
ANOVA	-	Дисперсійний аналіз (аналіз варіант)
CI	-	Confidence interval
MMSE	-	Mini Mental State Examination
MD	-	Mean difference
NYHA	-	New York Heart Association Functional Classification
OR	-	Odds ratio
RASS	-	Ричмондська шкала ажитації-седації
SpO2	-	Периферична сатурація кисню
SaO2	-	Артеріальна сатурація кисню

ВСТУП

Ефективність лікування периопераційного болю в світі та в Україні зокрема залишається незадовільною. Лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) загалом асоціюється з меншим болем, порівняно з відкритими абдомінальними втручаннями, проте біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та основною причиною відтермінування виписки пацієнта [1]. За даними різних авторів, 35-65% пацієнтів відчувають помірний та сильний біль в животі та плечі протягом перших 24-48 годин після ЛХЕ [2].

Післяопераційний біль після ЛХЕ є мультифакторним та складним, включаючи такі механізми болю: соматичний біль через проникнення троакарів через передню черевну стінку, вісцеральний біль внаслідок швидкого роздування черевної порожнини зі стисненням судин та нервів та активацією прозапальних медіаторів, вісцеральний біль в зоні оперативного втручання – жовчного міхура, печінки, діафрагми, очеревини, рефлекторний біль в дерматомі С4 (біль в плечі) – переважно внаслідок роздування очеревини та подразнення діафрагмального нерву [3]. Таким чином, багатокомпонентний больовий синдром вимагає мультимодального знеболення після ЛХЕ.

Опіати, що використовують для післяопераційної аналгезії, часто викликають побічні ефекти, такі як закрепи, нудота, блювання, свербіж, пригнічення дихання, седация, що перешкоджають швидкій мобілізації та одужанню пацієнта після малоінвазивних хірургічних втручань. При цьому 80% пацієнтів потребують призначення опіатів для лікування болю після ЛХЕ [1]. На сьогоднішній день тривають дослідження альтернативних та адьювантних препаратів для лікування периопераційного болю під час ЛХЕ. Найбільш перспективними в цьому напрямку є лідокаїн, кетамін, дексмедетомідин. За даними фундаментальних досліджень щодо вісцерального болю після ЛХЕ [4], виникнення гіпералгезії, периферичної та центральної сенситизації є клінічно значимою ланкою розвитку периопераційного больового синдрому та хронізації болю. Саме на ці механізми впливають препарати, заплановані до дослідження, завдяки блоку нейрональної трансмісії больових

імпульсів, НМДА-рецепторів, рецепторів G-протеїну, модуляції больових імпульсів та протизапальному ефекту [4].

За даними різних досліджень, лідокаїн має аналгетичні, анти-гіпералгетичні, протизапальні властивості, та за висновками метааналізів [5] періопераційна інфузія лідокаїну може знижувати інтенсивність болю, споживання опіатів, скорочувати терміни госпіталізації та зменшувати частоту побічних ефектів (нудота, блювання) після абдомінальних хірургічних втручань [5]. Проте більшість досліджень мають низький рівень доказовості, є гетерогенними за дизайном, тому залишається необхідність у подальших контрольованих дослідженнях періопераційної інфузії лідокаїну.

Використання антагоністів НМДА-рецепторів є іншим напрямком покращення ефективності періопераційного знеболення. Механізмом аналгетичного ефекту кетаміну є модуляція болю на рівні центральної нервової системи [6]. Ряд авторів повідомляють про зниження інтенсивності післяопераційного болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при використанні періопераційної інфузії кетаміну [7, 8], але дослідження переважно гетерогенні з невеликою кількістю пацієнтів та відсутністю плацебо-контролю.

Дексметомідин, селективний агоніст альфа-2-адренорецепторів, має седативний, аналгетичний та опіод-зберігаючий ефекти при періопераційному застосуванні [9]. Декілька авторів повідомляють про зниження інтенсивності болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при періопераційному призначенні інфузії дексметомідину [10, 11].

В Україні проблемам лікування болю після лапароскопічних ХЕ присвячено декілька публікацій [12]. На сьогоднішній день залишається не дослідженою інцидентність сильного болю після лапароскопічних холецистектомій, а також відсутня стандартизована тактика періопераційної аналгезії.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Нові технології при

діагностиці та оперативних втручаннях хворих з поєднаною хірургічною патологією”(державний реєстраційний номер 0117U00263).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування периопераційного болю під час лапароскопічних холецистектомій шляхом застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину.

Задачі дослідження:

2. Встановити предиктори болю високої інтенсивності під час лапароскопічних холецистектомій

2. Дослідити ефективність та безпечність інфузії лідокаїну для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій

3. Дослідити ефективність та безпечність інфузії кетаміну для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій

4. Дослідити ефективність та безпечність інфузії дексмететомідину для периопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій

5. На основі отриманих даних науково обґрунтувати та розробити алгоритм периопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій

Об'єкт дослідження: лапароскопічні холецистектомії.

Предмет дослідження: рівень болю за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), рівень ажитації-седації за шкалою Ричмонда (RASS), якість сну за опитувальником Річардса-Кемпбела, клініко-лабораторні дослідження (пульсоксиметрія, кардіомоніторинг, моніторинг артеріального тиску, термометрія, контроль діурезу).

Методи дослідження: Епідеміологічні, клінічні, лабораторні, інструментальні, психологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

На основі вивчення та аналізу анамнезу та перебігу післяопераційного періоду після ЛХЕ, отримано нові наукові дані щодо предикторів болю високої інтенсивності: жіноча стать (OR 3); молодий вік 18-30 років (OR 14,6); наявність сильного передопераційного болю – ВШ 40 95% ДІ [10-155]; наявність хронічного болю в анамнезі – ВШ 8 95% ДІ [2-34]; наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі – ВШ 13,5 95% ДІ [4-50].

Доповнені наукові дані щодо ефективності та безпечності інтраопераційної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексметомідину у якості адьювантів аналгезії.

Доповнені наукові дані про інцидентність розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції та хронічного післяопераційного болю після ЛХЕ.

Розроблено та впроваджено новий алгоритм периопераційної аналгезії при ЛХЕ.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведеного наукового дослідження та клінічного аналізу отриманих даних розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну: перед індукцією в анестезію призначають болос розчину лідокаїну 1мг/кг та продовжують інфузію лідокаїну зі швидкістю 2мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 23% та фентанілу на 12%, післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшити інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем; пришвидчити післяопераційне відновлення функції кишківника; зменшити ризики післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) та хронізації післяопераційного болю; ризики тахікардії та гіпертензії під час операції, нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії кетаміну: перед індукцією в анестезію призначають болос розчину кетаміну 0,5мг/кг та продовжують інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 18% та фентанілу на 12%, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції та кількість пацієнтів з сильним болем; збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год; пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника та зменшує ризики

хронізації післяопераційного болю. Інфузія кетаміну зменшує ризики нудоти та блювання (OR 0,14 95% CI 0,03; 0,7) у післяопераційному періоді.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час лапароскопічних холецистектомій шляхом використання внутрішньовенної інфузії дексметомідину: перед індукцією в анестезію розпочинають інфузію розчину дексметомідину зі швидкістю 0,5мкг/кг/год та продовжують протягом всього хірургічного втручання. Такий спосіб дозволяє зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану на 25% та фентанілу на 37% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 50%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції та кількість пацієнтів з сильним болем; збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 5 год; покращує якість сну у першу добу після операції та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника; зменшує ризики ПОКД та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою. Застосування інфузії дексметомідину зменшує ризики тахікардії та гіпертензії під час операції, нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Впровадження

Практичні рекомендації, які базуються на основних положеннях дисертації, впровадженні в практичну діяльність ВАІТ: медичного центру «БОРИС», універсальної клініки “Оберіг”, Київської міської клінічної лікарні №4. Матеріали дисертаційної роботи включено до лекційного курсу кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача

Ідея, мета, задачі та основні напрями роботи розроблялися спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором Ю.Л. Кучиним. Дисертант особисто вивчав дані вітчизняної та закордонної літератури, брав участь в лікуванні пацієнтів, які увійшли в дослідження, виконував клінічні, психометричні спостереження, здійснив статистичну обробку та науковий аналіз усіх отриманих даних, обґрунтував концепцію та алгоритм, підготував текст дисертації, сформулював висновки й

основні положення, що виносяться на захист, запропонував практичні рекомендації, які є результатом проведених досліджень.

Апробація результатів дослідження

Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених», Euroanesthesia-2017 (Geneva, Switherland, 2017), Британсько-Українському симпозиумі 2017 р., Національному конгресі анестезіологів (2017р.), Науково-практичних семінарах “Сучасна стратегія відновлення хворих після оперативних втручань в онкохірургії” (Дніпро 2016 р., Харків 2016 р., Вінниця 2017 р., Івано-Франківськ 2017р., Миколаїв 2017р.), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Бердянськ, 2017 р.).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 – у виданні, віднесеному до другого квартилю відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, а також 2 тези доповідей на з'їздах і конференціях різного рівня, з яких 1 - англomовна.

Об'єм і структура дисертації

Робота викладена на 114 сторінках машинописного тексту у традиційному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, п'ятьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Матеріал ілюстрований таблицями та рисунками. Бібліографія включає найменування вітчизняних і зарубіжних літературних джерел (у тому числі – 3 кирилицею і 91 латиницею), що складає 8 сторінок.

РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯХ

1.1 Епідеміологія післяопераційного болю після лапароскопічних холецистектомій

Завдяки розвитку хірургії, анестезіології, інтенсивної терапії та інших дисциплін, хірургічні втручання стають все більш поширеними, безпечними та малоінвазивними. У 2013 році в світі було виконано більше 232 мільйонів хірургічних втручань [4]. Відповідно щорічно збільшується кількість пацієнтів з післяопераційним болем, але за даними різних досліджень якість знеболення залишається сталою – близько 37% пацієнтів відчують слабкий біль, 24% - помірний біль, 39% - сильний біль [13]. При цьому окрім дискомфорту та незадоволення пацієнта, біль має негативний вплив на більшість життєвоважливих

функцій – пригнічення дихання та кашлю, збільшення потреби міокарду в кисні, пригнічення моторики кишківника [14], та достовірно збільшує ризики тромботичних, інфекційних ускладнень, пневмоній, порушення сну, метастазування та рецидивів у онкологічних пацієнтів [15].

Пацієнти після лапароскопічних холецистектомій (ЛХЕ) мають достовірно меншу інтенсивність болю, порівняно з відкритим доступом [2], проте біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій [16] та у 17-41% пацієнтів основною причиною відтермінування виписки [1]. Локалізацією болю є здебільшого верхні та нижні відділи живота, спина та плечі, а інтенсивність болю досягає максимуму протягом перших післяопераційних годин та знижується до 3-4 післяопераційної доби [17]. За даними проспективного дослідження 1000 пацієнтів після ЛХЕ, біль був найбільш частою скаргою у пацієнтів як до так і після операції [18]. Середній рівень болю був 37 за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) протягом перших 5 годин після операції та зменшувався до 16 на третій день після операції. У 27,8% пацієнтів інтенсивність болю перевищувала 50 балів за ВАШ. Аналгетики були призначені 73,8% пацієнтів, опіати – 29,3% [18].

Післяопераційний біль після лапароскопічної ХЕ є мультифакторним та складним, включаючи декілька різних та клінічно окремих механізмів болю: соматичний біль через проникнення троакарів через передню черевну стінку, вісцеральний біль внаслідок швидкого роздування черевної порожнини зі стисненням судин та нервів та активацією прозапальних медіаторів, вісцеральний біль в зоні оперативного втручання – жовчного міхура, печінки, діафрагми, очеревини, рефлекторний біль в дерматомі С4 (біль в плечі) – переважно внаслідок роздування очеревини та подразнення діафрагмального нерву [3]. Загалом післяопераційний біль після ЛХЕ має високу індивідуальну варіабельність у інтенсивності та тривалості, та є важким для прогнозування. За даними різних авторів, 35-65% пацієнтів відчують помірний та сильний біль в животі та плечі протягом перших 24-48 годин після лапароскопічної ХЕ [19]. При цьому у 17% пацієнтів сильний біль може залишатися до 7 днів після операції [20].

1.2 Вплив сильного болю після лапароскопічних холецистектомій на результати лікування

Сьогодні комфорт пацієнта є пріоритетним напрямком будь-якої галузі інтервенційної медицини, а лікування післяопераційного болю відіграє основну роль у задоволенні пацієнтів [18]. Крім того ефективний контроль периопераційного болю дозволяє достовірно покращити результати лікування пацієнтів, скоротити кількість ускладнень та тривалість госпіталізації. Ефективна периопераційна аналгезія достовірно зменшує ризики респіраторних ускладнень - госпітальні пневмонії, ателектазування легень [2]; ускладнень з боку серцево-судинної системи - гострий коронарний синдром, артеріальна гіпертензія, аритмії [18]; тромботичних ускладнень [15]; інфекційних ускладнень, в т.ч. сепсису [18]; прискорює відновлення функцій шлунково-кишкового тракту [21]; знижує ризики хронізації болю; зменшує тривалість госпіталізації та потенційно має економічні переваги; у онкологічних пацієнтів ефективне лікування болю зменшує частоту рецидивів та метастазування [21].

У пацієнтів після ЛХЕ покращення лікування післяопераційного болю дозволяє скоротити тривалість госпіталізації, включаючи навіть амбулаторне ведення таких пацієнтів, за даними деяких авторів [1, 2], зменшити частоту ускладнень з боку дихання та гемодинаміки, частоту опіат-асоційованих ускладнень (нудота, блювання, свербіж, сонливість), прискорити відновлення моторики кишківника та мобілізацію пацієнта, зменшити ризики хронічного післяопераційного болю та підвищити задоволеність пацієнта.

1.3 Предиктори розвитку сильного болю після лапароскопічних холецистектомій

Визначення предикторів сильного післяопераційного болю є надзвичайно перспективним напрямком клінічних досліджень, оскільки може забезпечити раннє виявлення таких пацієнтів, деталізований їх моніторинг та раннє призначення лікування.

Одним з найбільших опублікованих досліджень за цією темою є систематичний

огляд 32 досліджень предикторів післяопераційного болю, опублікований у 2009 році [22]. За результатами систематичного огляду, вік мав негативну кореляцію як зі споживанням анальгетиків, так і за інтенсивністю болю. Результати щодо взаємозв'язку статі та інтенсивності болю були дискутабельними – третина досліджень вказувала на жіночу стать, як фактор ризику, інші – не знаходили кореляції між статтю та інтенсивністю болю. Інші демографічні фактори, такі як вага, зріст, рівень анестезіологічного ризику за шкалою Американської спілки анестезіологів (American Society of Anesthesiologists (ASA)), рівень освіти мали вплив на інтенсивність болю лише у декількох дослідженнях. Серед психологічних факторів були виділені тривожність, психологічний дистрес та стратегії опанування стресу. Так, тривожність була достовірним предиктором сильного післяопераційного болю у 15 дослідженнях (коефіцієнт регресії 0.074 (95% CI 0.042–0.106, P 0.001) та асоціювалась з підвищеним споживанням анальгетиків у 4 дослідженнях. Психологічний дистрес (вимірюваний переважно як ураження розумових функцій) також мав позитивну кореляцію з інтенсивністю післяопераційного болю та споживанням анальгетиків. Серед стратегій опанування стресу найзначиміший вплив на інтенсивність болю та споживання анальгетиків мали самоагресія та катастрофізація болю. Передопераційний біль був поширеним предиктором сильного післяопераційного болю, позитивна кореляція була визначена у 6 дослідженнях. За висновками авторів, вік, передопераційний біль та тривожність є найбільш достовірними предикторами сильного післяопераційного болю.

За даними проспективного дослідження післяопераційного болю після ЛХЕ у 1000 пацієнтів, сильний біль достовірно частіше виникав у жінок ($p < 0,05$), при цьому споживання опіатів статистично не відрізнялось [23]. Пацієнти, з сильним післяопераційним болем, мали достовірно вищий рівень болю до операції ($P = 0.018$), а також передопераційні нудоту, блювання, відчуття тиску в животі ($P = 0.003-0.031$). За результатами іншого проспективного дослідження 150 пацієнтів після ЛХЕ жіноча стать була також єдиним достовірним предиктором сильного післяопераційного болю [24].

В Україні на сьогоднішній день відсутні дані щодо статистики

післяопераційного болю після лапароскопічних ХЕ та дослідження предикторів помірною або сильною післяопераційною болем.

Таким чином, за даними доступним публікацій, предикторами сильного та помірною болем після лапароскопічних ХЕ є жіноча стать, сильний передопераційний біль та передопераційні блювота, нудота та відчуття тиску в животі [23], психологічні фактори – передопераційні тривога, депресія [22], передопераційна толерантність до болю [22], молодий вік [22]. Оскільки більшість досліджень предикторів сильного післяопераційного болю після ЛХЕ є описовими або ретроспективними, з невеликими виборками пацієнтів та низьким рівнем доказовості, потрібні подальші проспективні контрольовані дослідження на великих виборках пацієнтів.

1.4 Підходи до знеболення пацієнтів при лапароскопічних холецистектоміях

Для знеболення у ранньому післяопераційному періоді після ЛХЕ використовують різні техніки аналгезії з різними механізмами дії.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Ефект НПЗП заснований на модуляції локальної запальної відповіді шляхом пригнічення циклооксигенази на рівні спинного мозку та на периферії зі зниженням синтезу простагландинів [21]. Оптимально, терапія НПЗП має бути розпочата незадовго до початку або під час ЛХЕ, для досягнення ефекту на момент закінчення анестезії [15]. У дослідженні високої якості показали достовірно вищу ефективність при призначенні кетопрофену за годину до початку операції порівняно з призначенням в кінці операції, а також достовірно вищу ефективність кетопрофену порівняно з передопераційним або післяопераційним парацетамолом [16].

Ефективність НПЗП та парацетамолу при ЛХЕ була встановлена у багатьох клінічних дослідженнях [22]. Опіоїд-зберігаючий ефект НПЗП, ЦОГ-2-інгібіторів та парацетамолу варіює в межах 20-30%. Сучасні дослідження довели, що рутинне використання НПЗП або ЦОГ-2-інгібіторів та парацетамолу, призводять до більш швидкої та якісної післяопераційної реабілітації з меншим споживанням опіоїдів, меншою частотою нудоти та блювання, кращою якістю сну, без збільшення ризиків ускладнень.

Отже, НПЗП або ЦОГ2-інгібітори рекомендовані для рутинного використання під час ЛХЕ [22]. Лікування має бути розпочате незадовго до операції та продовжуватись 3-4 дні.

Місцеві анестетики (МА)

МА пригнічують передачу нервового імпульсу від місця ушкодження до спинного мозку та зменшують нейрогенне локальне запалення [22].

Інфільтрація розрізів

Деякі автори повідомляють про значний опіоїд-зберігаючий ефект при використанні локальної інфільтрації МА розрізів при ЛХЕ [16, 22], проте дослідження мають низький або середній рівень доказовості. Ефект аналгезії тривав 2-3 години після завершення операції.

Інтраперитонеальні інстиляції

Аналгетичний ефект інтраперитоніального введення МА після ЛХЕ проти плацебо був дослідженим у 24 рандомізованих дослідженнях помірного або низького ступеня доказовості [16]. 9 з них були негативними, 15 – показали достовірний аналгетичний ефект. Середня різниця у інтенсивності болю, за результатами метааналізу, складала 13мм, проте якісний аналіз результатів наведених досліджень неможливий через різноманітність їх дизайнів та доз МА. Таким чином, дані декількох досліджень, вказують на доцільність інфільтрації розрізу МА, хоча точні дані щодо часу та дози МА відсутні. Інтраперитонеальне введення МА не рекомендоване через протирічні результати досліджень.

Опіоїди

Опіоїди зменшують біль знижуючи локальне запалення в місці ушкодження та в задньому розі СМ, шляхом активізації низхідних інгібуючих шляхів [25].

Досліджувались різні шляхи введення опіоїдів при ЛХЕ. Периферична аналгезія опіоїдами (введення 2 мг морфіну у 20мл фізіологічного розчину через троакари) досліджувалась у рандомізованих дослідженнях середнього ступеню доказовості [26], де автори не знайшли достовірної різниці у порівнянні з плацебо. Ефективність системної аналгезії опіоїдами під час великих та малих хірургічних втручань є добре доведеною [22]. Проте, для пришвидчення післяопераційного відновлення та

мінімізації опіоїд-асоційованих побічних ефектів (седація, нудота, блювання, порушення сну, затримка сечі, пригнічення дихання) профілактичне використання опіоїдів не рекомендоване у післяопераційному періоді [22].

Таким чином, на сьогоднішній день немає даних про ефективність опіоїдів специфічно при ЛХЕ, проте на основі багатьох досліджень подібних хірургічних втручань, використання опіоїдів короткої дії є лікуванням першого вибору при сильному болю та застосовується у комбінації з іншими, опіоїд-зберігаючими препаратами (НПЗП, ЦОГ2-інгібітори, адьюванти) для зменшення побічних ефектів та ускладнень.

Стероїди

Аналгетичний ефект стероїдів зумовлений периферичною інгібіцією ферменту фосфоліпази та зниженням активізації прозапальних ланцюгів – ЦОГ та ліпооксигенази. Біологічна дія стероїдів починається через 1-2 години після введення, що обумовлює доцільність їх передопераційного призначення.

Ефективність передопераційного призначення стероїдів (дексаметазон 8мг за 90хв до хірургічного розрізу) перед ЛХЕ досліджувалась у рандомізованому дослідженні [27]. За результатами дослідження, достовірно знижувались рівень післяопераційного болю та споживання опіатів на 50% порівняно з плацебо. У пацієнтів в групі дексаметазону частота післяопераційних ускладнень (седація, нудота, блювання) була достовірно нижчою. Всі дослідження ЛХЕ показали протиблювотний ефект дексаметазону, без збільшення ризиків ускладнень. Також за результатами мета-аналізу однократна доза дексаметазону не підвищувала ризики інфекцій або інших ускладнень [28]. Загалом аналгетичний потенціал дексаметазону після ЛХЕ потребує подальших досліджень для остаточних висновків.

Епідуральна аналгезія (ЕА)

Аналгетичний ефект ЕА зумовлений блокуванням аферентного нервового імпульсу на рівні спинного мозку. Ефективність ЕА є добре доведеною для великих хірургічних втручань на органах черевної порожнини [22]. Дослідження низького ступеню доказовості, показали значимий аналгетичний ефект ЕА при ЛХЕ [29], та інтратекального призначення морфіну / спінальної анестезії у порівнянні з

контрольними групами, тому імовірно нейраксіальні техніки аналгезії є ефективними для контролю периопераційного болю при ЛХЕ [16]. Проте рутинне їх застосування під час ЛХЕ, не рекомендоване з питань безпеки, ризиків потенційних ускладнень та вартості процедури, з наданням переваги менш інвазивним технікам знеболення для більшості пацієнтів [16].

Габапентин та прегабалін

Габапентин, протиепілептичний препарат, що діє на центральному рівні, пригнічуючи вивільнення моноамінових нейротрансмітерів. Габапентин (1200мг) достовірно покращує післяопераційне знеболення та зменшує споживання морфіну у пацієнтів після операцій на молочній залозі, спінальної хірургії, абдомінальної гістеректомії [30]. Нещодавно опубліковане подвійне сліпе рандомізоване дослідження включило 459 пацієнтів після ЛХЕ, аналгетичний ефект 300мг габапентину призначеного за 2 години до операції порівнювали зі 100мг трамадолу або плацебо [31]. Габапентин достовірно знижував споживання опіатів на 17% порівняно з трамадолом та на 37% порівняно з плацебо. Також було значиме зниження інтенсивності болю за ВАШ у порівнянні з плацебо та трамадолом. Ефект часу призначення габапентину під час ЛХЕ не досліджувався [16].

Таким чином, перед тим як рекомендувати рутинне призначення габапентинів перед ЛХЕ, мають бути проведені дозо-залежні дослідження його аналгетичної ефективності.

Мультимодальна аналгезія

Результати багатьох досліджень пацієнтів після операцій на животі, Кесаріва розтину, абдомінальної гістеректомії [31] показали, що мультимодальні стратегії знеболення покращують якість аналгезії, швидкість відновлення дихальної функції та фізичної активності, зменшують споживання опіатів, ризики порушення сну та когнітивних функцій [32, 33]. Складність механізмів болю після ЛХЕ вказує також на користь мультимодального підходу. Michaloliakou та співавтори досліджували ефект мультимодальної аналгезії проти плацебо під час ЛХЕ. Група дослідження отримувала комбінацію внутрішньом'язевого опіюду, кеторолаку та інтраперитонеальної місцевої анестезії, пацієнти в цій групі практично не

потребували додаткового знеболення та не споживали додаткового морфіну, а їх відновлення та мобілізація були достовірно швидкими. Також за даними авторів [32], 65-92% пацієнтів, що отримують мономодальну аналгезію, потребують додаткових опіоїдів, тоді як серед пацієнтів, що отримують мультимодальну аналгезію, це лише 20-29%.

Загалом, складність болю при ЛХЕ та результати досліджень при різних хірургічних втручаннях, вказують на те, що біль після ЛХЕ має лікуватись з використанням мультимодального опіоїд-зберігаючого підходу. Контрольовані дослідження різних адьювантів є необхідними для встановлення оптимальної мультимодальної тактики аналгезії при ЛХЕ.

1.5 Застосування постійної інфузії лідокаїну для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях

Механізм дії цього місцевого анестетика пов'язаний з блокадою нейрональної трансмісії в місці травматизації та з його власною системною протизапальною активністю, крім того знеболюючі властивості лідокаїну можуть зберігатися навіть після зниження його концентрації в плазмі [34, 35]. У терапевтичних плазменних концентраціях місцеві анестетики зменшують надмірну збудливість без порушення нервової провідності, зменшують чутливість та пост-синаптичну деполяризацію NMDA-рецепторів та нейроендокринних медіаторів, зменшують медулярну нейронну активність [36]. Системний лідокаїн має антиноцицептивний ефект, що імовірно пов'язано з гліцинергічним механізмом [37]. Окрім дії на натрієві канали, лідокаїн також має ефект на G-протеїнові, NMDA та кальцій-активовані калієві канали, впливає на проведення імпульсу А-дельта та С-волоконками, модифікуючи чутливість до вісцерального болю, центральну сенситизацію та імунологічну відповідь на больові стимули [37]. З іншої сторони лідокаїн блокує NMDA рецептори зі впливом на післяопераційну гіпералгезію та толерантність до опіатів. Протизапальна активність лідокаїну проявляється у декількох механізмах: продукції вільних радикалів кисню, лізосомній сенситизації та дегрануляції нейтрофілів, вивільненні цитокінів макрофагами та гліальними клітинами. Лідокаїн також

зменшує пошкодження клітин цитокінами через взаємодію з мітохондріальними калієвими каналами аденозин трифосфату [36]. Загалом, механізм дії лідокаїну пояснює клінічно значимі ефекти у зменшенні болю, дизестезії, гіпералгезії та механічної алодинії через різні шляхи [36].

Окрім аналгезії інтраопераційний внутрішньовенний лідокаїн може зменшувати дози анестетиків та опіатів, пришвидчувати відновлення функції кишківника, зменшувати продукцію інтерлейкінів та реактивність дихальних шляхів [37]. Місцеві анестетики також мають важливий протизапальний ефект: зменшують вивільнення цитокінів *in vitro* та *in vivo*, інгібуючи активізацію нейтрофілів [37].

Ефективність та безпечність періопераційної інфузії лідокаїну вивчена багатьма авторами у дослідженнях різного ступеню доказовості [5-], а також сумована у декількох мета-аналізах, опублікованих за останні 5 років. P.Kranke та співавтори опублікували мета-аналіз у 2015 році, що включив 45 досліджень та 2802 пацієнтів [41]. Метою мета-аналізу було оцінити ефект періопераційної інфузії лідокаїну у порівнянні з плацебо або ЕА на якість знеболення та швидкість післяопераційного відновлення. До мета-аналізу включались дослідження, що оцінювали такий ефект у пацієнтів під час відкритих абдомінальних (12), лапароскопічних абдомінальних (13) та різних інших хірургічних втручань (20). За результатами мета-аналізу, внутрішньовенна інфузія лідокаїну зменшувала інтенсивність болю порівняно з плацебо у ранньому післяопераційному періоді (1-4 години після операції) та проміжному періоді (24 години після операції). У віддаленому періоді після операції (48 годин та більше) різниці за інтенсивністю болю не було. Найбільш достовірною ця різниця була серед пацієнтів, яким проводили лапароскопічне абдомінальне втручання (MD -1.14, 95% CI -1.51 to -0.78). Ефект лідокаїну на відновлення функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виявився у достовірному зменшенні часу до першого відходження газів (MD -5.49 hours, 95% CI -7.97 to -3.00), швидкості відновлення перистальтики (MD -6.12 hours, 95% CI -7.36 to -4.89) та зменшення ризиків динамічної кишкової непрохідності (risk ratio (RR) 0.38, 95% CI 0.15 to 0.99). Більше того, автори повідомляють про достовірне зменшення тривалості госпіталізації, частоти ускладнень (нудота), інтра- та післяопераційного споживання

опіатів. Дані щодо побічних ефектів інфузії лідокаїну (аритмії, системна токсичність) були обмежені. Порівняння внутрішньовенної інфузії лідокаїну та ЕА не виявило достовірної різниці. За висновками авторів, наявні доказові дані низької та середнього рівня доказовості про ефект внутрішньовенної інфузії лідокаїну на якість післяопераційного знеболення та зменшення частоти ускладнень (нудоти), зменшення споживання опіатів, тривалості госпіталізації та пришвидчення післяопераційного відновлення функції ШКТ.

У проспективному подвійному-сліпому контрольованому дослідженні Saadawy [38], що включило 3 групи пацієнтів (по 40 пацієнтів в кожній групі), вивчали вплив внутрішньовенної інфузії лідокаїну та магнія сульфату на якість післяопераційного знеболення та частоту побічних ефектів. Група М отримувала магнію сульфат в болюсній дозі 50 мг/кг внутрішньовенно (в/в) з послідуною інфузією 25 мг/кг/год в/в, група L отримувала лідокаїн в болюсній дозі 2 мг/кг в/в з послідуною інфузією 2 мг/кг/год в/в, та групі P вводився в/в фізіологічний розчин. Болюсна доза вводилась за 15 хвилин перед індукцією анестезії та інфузія продовжувалась до завершення операції. Абдомінальні болі та болі в плечі оцінювались за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) протягом 24 годин. Споживання морфіну підраховувалось на 2 та 24 години після операції, також монітувалась якість сну та час до появи перистальтики. Результати в групі L показали зменшення потреби в опіатних анальгетиках ($P < 0.05$), пацієнти групи лідокаїну мали достовірну меншу інтенсивність болю через 2, 6 та 12 годин після операції та достовірно швидше відновлення функції кишківника [38].

У іншому рандомізованому контрольованому дослідженні [39], що включило 40 пацієнтів після ЛХЕ, порівнювали внутрішньовенну інфузію лідокаїну з плацебо. Лідокаїн 2% призначали болюсом 1,5 мг/кг під час індукції анестезії, з наступною інфузією 2 мг/кг/год інтраопераційно та 1,3 мг/кг/год протягом 24 годин після операції. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну покращувала ефективність аналгезії, пришвидчувала відновлення функції кишківника та призводила до достовірного прискорення виписки пацієнтів.

У 2011 році було опубліковано мета-аналіз 29 досліджень периопераційної внутрішньовенної інфузії лідокаїну, що включив 1754 пацієнта [40]. За даними мета-аналізу внутрішньовенна інфузія лідокаїну зменшувала інтенсивність болю в спокої та при кашлі, це було найбільш достовірним в дослідженнях абдомінальних хірургічних втручань. Крім того, внутрішньовенна інфузія лідокаїну асоціювалася зі зменшенням тривалості госпіталізації, частоти нудоти та блювання, більш швидким відновленням функції кишківника.

У 2015 році опубліковано метааналіз Cochrane, присвячений ефективності периопераційної інфузії лідокаїну [5], що включив 45 досліджень та 2802 пацієнта. За висновками авторів, периопераційна інфузія лідокаїну зменшує інтенсивність болю та частоту нудоти у порівнянні з плацебо. Проте на сьогоднішній день недостатньо даних щодо впливу лідокаїну на функцію кишківника, тривалість госпіталізації та інші результати лікування.

Таким чином, аналіз даних контрольованих досліджень та мета-аналізів, вказує, що внутрішньовенна інфузія лідокаїну під час ЛХЕ та в ранньому післяопераційному періоді, мала достовірний аналгетичний ефект, запобігала хронізації болю, зменшувала споживання анестетиків та опіатів, достовірно прискорювала відновлення функції кишківника та зменшувала тривалість госпіталізації. У більшості досліджень лідокаїн використовували болюсом в дозі 1,5-2 мг/кг та з наступною постійною інфузією 1,5-3мг/кг/год під час ЛХЕ. З іншого боку, багато авторів вказують на достовірну протизапальну активність лідокаїну та потенційні можливості модуляції хірургічної стресової відповіді.

1.6 Застосування постійної інфузії кетаміну для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях

Останнім часом підвищився інтерес до використання антагоністів NMDA-рецепторів для покращення периопераційного знеболення. Кетамін проявляв знеболюючі властивості як окремий препарат і як допоміжний засіб до інших анальгетиків (наприклад, морфін, фентаніл і трамадол) [40]. Аналгетичний ефект

кетаміну забезпечується антагонізмом рецепторів NMDA, при цьому, кетамін модулює центральну сенсорну обробку болю [8].

За даними Brian M. Radvansky кетамін показав себе потужним антигіпералгетиком. Він може протидіяти опіюїд-індукованої гіпералгезії та попереджувати розвиток толерантності до опіюїдів [41].

Механізм дії кетаміну полягає у неконкурентному зв'язуванні з фенілциклідиновими ділянками внутрішньої поверхні каналів NMDA-рецепторів – антагонізм прямої дії [37]. Він пригнічує функцію нейронів асоціативної зони кори головного мозку і таламусу і одночасно стимулює частини лімбічної системи, включаючи гіпокамп [42]. При цьому виникає функціональна дезорганізація неспецифічних зв'язків в середньому мозку і таламусі – стан, що розцінюється як диссоціативна анестезія [37]. Кетамін перешкоджає формуванню гіперзбудливості спінальних нейронів, пригнічуючи прогресуюче підвищення числа ноцицептивних нейрональних реакцій (феномен «накручування»), знижуючи тимчасову потенціацію та сумацію болю [42]. При вже сформованій сенситизації кетамін зменшує обумовлені активацією NMDA-рецепторів зміни трансмісії ноцицептивних стимулів, в результаті чого перешкоджає розвитку гіпералгезії. Зниження центральної сенситизації відіграє важливу роль в профілактиці і лікуванні як післяопераційного, так і хронічного болю [43]. Також кетамін зв'язується з опіюїдними рецепторами в головному і задніх рогах спинного мозку, що може пояснити його знеболюючий ефект [44]. Препарат більше знижує соматичну больову чутливість і менше – вісцеральну, що слід враховувати при порожнинних операціях.

В дослідженні Kwok R.F. та співавторів оцінювався вплив малих превентивних доз кетаміну на післяопераційний біль [45]. В рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівняли вплив кетаміну на післяопераційних біль після гінекологічних лапароскопічних операцій при введенні до розрізу та після накладення шву і групу з плацебо-контролем. 135 пацієнтів були поділені для передопераційного та післяопераційного введення кетаміну в болюсній дозі 0,15 мг/кг, та плацебо-контроль група. Анестезіологічна техніка була стандартизованою. Опитування пацієнтів проводилось протягом 4 тижнів після операції. Пацієнти з

групи передопераційного введення кетаміну показали зниження інтенсивності болю в перші 6 годин після операції в порівнянні з групою післяопераційного введення ($P=0,001$) та групи плацебо-контролю. Інтервал часу до першої вимоги знеболення в першій групі (1.8 год) був довшим в порівнянні з другою (1.2 год) та третьою (0,7 год) групами. Потреба в опіатах в першій групі була меншою (1.5 +/- 2.0 мг) в порівнянні з другою групою (2.9 +/- 3.1 мг) та групою плацебо-контролю. Не спостерігалось істотних відмінностей в гемодинамічних змінах та побічних ефектах. Жоден пацієнт не скаржився на галюцинації та нічні кошмари [45].

Так у дослідженні 2015 р., Jouguelet-Lacoste J. та співавторів [46], було виявлено, що безперервна інфузія або болюсне введення низьких доз кетаміну для післяопераційної аналгезії забезпечує зниження показників болю або зменшення споживання опіоїдів. Середнє зменшення споживання опіоїдів при використанні низьких доз в/в інфузії кетаміну (швидкість інфузії менше 1,2 мг/кг/год) становить 40%. Також не виявлено жодних значних побічних ефектів при використанні вв інфузії низькими дозами кетаміну аж до 48 годин після оперативного втручання.

У системному огляді 70 випадків проведеному в 2011 р. Laskowski K. та співавторами [47], визначено, що в/в інфузія кетаміну є ефективним додатком для післяопераційного знеболення. Особлива користь спостерігалася при застосуванні його після оперативних втручань на верхніх відділах живота, торакальних та переважної більшості ортопедичній операцій. Що є особливо позитивним моментом для лапароскопічних холецистектомій, крім того, коли для знеболення інтраопераційно застосовувався кетамін, відмічалось значне зниження частоти виникнення таких негативних явищ як тошнота і рвота. Також у цьому дослідженні було встановлено, що аналгетичний ефект кетаміну не залежав від інтраопераційного застосування опіоїдів, часу інфузії кетаміну, а також дози кетаміну.

У подвійно сліпому рандомізованому дослідженні 2014 р проведеному Cengiz та співавторами [6] 60 пацієнтів, яким було проведено тотальну артропластику колінного суглоба, було розділено на дві групи - вв інтраопераційна інфузія низьких доз кетаміну (6 мг/кг/хв), контрольна група – плацебо. В результаті було відмічено, що інфузія кетаміну відтермінувала першу післяопераційну вимогу знеболення в

групі кетаміну. Крім того було виявлено зменшення сумарного використання морфіну через 1,3,6,12 та 24 год після операції. Постопераційна оцінка болю за шкалою ВАШ також відображала зниження больового синдрому у групі кетаміну, у порівнянні з плацебо. Тож тривала інфузія забезпечує ефективне знеболення не впливаючи на частоту виникнення побічних ефектів.

Також згідно із проспективним рандомізованим подвійно сліпим дослідженням Zankine і співавторів, було доведено, що застосування кетаміну протягом операції достовірно знижує загальну кількість використаного морфіну для знеболення [48]. Було проведено порівняння двох груп з різними режимами введення кетаміну та з групою плацебо при порожнинних абдомінальних операціях. Перша група отримувала інтраопераційно 0,5 мг/кг кетаміну болюсно, а потім в режимі постійної інфузії 2 мг/кг/хв протягом 48 годин після оперативного втручання, тоді як друга група отримувала аналогічно 0,5 мг/кг кетаміну болюсно потім інфузійно 2 мг/кг/хв., але інфузія припинялась одразу по закінченню оперативного втручання. Всім пацієнтам проводилось кпа морфіном. І виявлено що група з тривалою інфузією морфіну мала достовірно нижчий показник використання морфіну. Також оцінка болю за шкалою ВАШ, що проводилась після оперативного втручання показала значно нижчі показники у групі кетаміну порівняно з контрольною групою. Ще одним позитивним моментом було те що і цим дослідженням було підтверджено, зниження виникнення симптомів тошноти і рвоти в післяопераційному періоді у груп кетаміну (4% проти 27% в групі плацебо). При цьому дослідженні побічних ефектів кетаміну відмічено не було.

Elia N. та співавтори в 2005 р в систематичному обзорі 53 рандомізованих досліджень відмітили значне зниження больового синдрому при застосуванні кетаміну через 6, 12, 24 і 48 годин після операції, ніж у груп контролю [49]. Майже 95% досліджень підтвердили значне зниження опіоїдів для знеболення при інтраопераційному застосуванні кетаміну.

В систематичному огляді Subramaniam 2004 р., що включала 37 досліджень и 2385 рацієнтів, визначалась ефективність використання низьких доз кетаміну з метою знеболення в післяопераційному періоді [50]. Низькі дози кетаміну були

визнані абсолютно нешкідливими і такими, що не мали побічних ефектів. Застосування кетаміну значно знижувало використання опіоїдів у післяопераційному знеболенні. Епідуральне введення кетаміну дало позитивний ефект у 5 дослідженнях з 8 проведених. Безперервна вв інфузія кетаміну була визначена як найоптимальніша методика інтраопераційного знеболення при значних порожнинних операціях, особливо, коли прогнозується застосування високих доз наркотичних анальгетиків для післяопераційного знеболення.

Опубліковано декілька мета-аналізів щодо ефективності кетаміну при періопераційному застосуванні [47-50]. Автори повідомляють про зменшення споживання опіатів, інтенсивності болю та збільшення часу до першої аналгезії. З іншого боку, наявні дані про негативні ефекти кетаміну щодо когнітивних функцій та порушень сну. Таким чином, кетамін може бути перспективним адьювантом для покращення ефективності періопераційного знеболення під час ЛХЕ, проте необхідні подальші контрольовані дослідження його ефективності та безпечності.

1.7 Застосування постійної інфузії десмедетомідину для знеболення при лапароскопічних холецистектоміях

Клонідин, агоніст альфа-2-адренорецепторів, пригнічує симпатичну іннервацію, вивільнення субстанції Р та пригнічує ноцицептивну активність на рівні спинного мозку [51]. У двох рандомізованих дослідженнях показали клінічно значимий ефект болюсу 150 мкг або інфузії 3 мкг/кг клофеліну перед ЛХЕ [52, 53]. Нажаль ці дослідження є дуже низької методологічної якості та не дозволяють робити висновків щодо анальгетичного ефекту клофеліну. Крім того, клофелін асоціюється з суттєвим підвищенням ризику гіпотензії.

Десмедетомідин є ліпофільним похідним клонідину, що має у 8 разів більшу селективність до альфа-адренорецепторів. Десмедетомідин є центральним селективним агоністом альфа-адренорецепторів та взаємодіє з ними пресинаптично, попереджуючи вивільнення катехоламінів з синапсів, та постсинаптично, пригнічуючи симпатичну активацію [54]. До фармакологічних ефектів десмедетомідину відносять [55]: кооперативну седацію (за рахунок взаємодії з locus

coeruleus); аналгезію (взаємодія на супраспинальному та спінальному рівнях зменшує ноцицептивну трансмісію); серцево-судинні ефекти (зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень на 10-20% за рахунок пригнічення симпатичної активності та зменшення вивільнення катехоламінів); мінімальний вплив на дихання (не пригнічує респіраторний драйв, проте може мати кумулятивний ефект при застосуванні з анестетиками, опіоїдами тощо). Дексмететомідин має швидкий початок дії – через 15-30 хвилин після початку інфузії та короткий період напіввиведення – 2 години. Десмететомідин метаболізується переважно в печінці та на 95% виводиться з сечею. Порівняно з клонідіном, десмететомідин має ряд переваг – більш виражений седативний та аналгетичний ефекти, більша селективність до альфа-адренорецепторів, короткий період напіввиведення та краща можливість титрувати дози для досягнення потрібного ефекту. У 1999 році десмететомідин був рекомендований для седації пацієнтів інтенсивної терапії, яким проводиться ШВЛ, з можливим продовженням після екстубації, а також для процедурної седації для неінтубованих пацієнтів під час хірургічних та інших втручань [56].

Сьогодні опубліковано більше 100 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та мета-аналізів системного аналгетичного ефекту дексмететомідину при різних хірургічних втручаннях [55, 57, 58].

Мета-аналіз 7 РКД, опублікований у 2015 році [57], показав, що додаткова периопераційна інфузія дексмететомідину знижує інтенсивність болю ($p=0,002$), споживання морфіну ($p<0,0001$), ризик нудоти та блювання ($p<0,0001$), свербіжу ($p<0,05$).

Інший мета-аналіз [58] включив 7 РКД та 470 пацієнтів, та був присвячений периопераційній інфузії дексмететомідину під час абдомінальних хірургічних втручань. Автори мета-аналізу зробили більш стримані висновки: дексмететомідин має опіат-зберегаючий ефект, без достовірного впливу на інтенсивність болю, та якість опублікованих досліджень залишається низькою [58].

Про використання дексмететомідину під час ЛХЕ повідомив Ghodki S. та співавтори [9] у обсерваційному дослідженні, що включило 30 пацієнтів. Пацієнти мали анестезіологічний ризик ASA I-II ступеню та вік від 18 до 50 років. Початкову

дозу інфузії 1 мкг/кг розпочинали за 15хв до початку операції. Індукцію в анестезію проводили стандартно – пропофолом, дитиліном та фентанілом, та встановлювали подальшу інфузію дексмететомідину в дозі 0,2 мкг/кг/год. Пацієнти моніторувались стандартно з додатковим моніторингом індексу ентропії. Автори повідомляють про добрий контроль вазопресорної відповіді на ларингоскопію та пневмоперитонеум, з відсутністю потреби у призначенні метопрололу та нітрогліцерину, зниження дози пропофолу та інгаляційного анестетику.

Інше дослідження опубліковане R.Manne та співавторами у 2014 році включило 60 пацієнтів, що готувались до ЛХЕ [10]. Пацієнтів рандомізували до трьох груп – фізіологічного розчину, дексмететомідину в дозі 0,2 мкг/кг/год та в дозі 0,4 мкг/кг/год. Інфузію дексмететомідину розпочинали за 15хв до індукції та продовжували до кінця операції. У групах оцінювали частоту пульсу, середній артеріальний тиск, сатурацію кисню, післяопераційну седацію та якість аналгезії. У контрольній групі автори наблюдали значну гемодинамічну відповідь на інтубацію, карбоперитонеум та екстубацію, тоді як в групах дексмететомідину такої реакції не було. Цей результат був кращим в групі дексмететомідину 0,4. Післяопераційне споживання аналгетиків було достовірно меншим в групах дексмететомідину. Групи не відрізнялись за частотою ускладнень.

Kataria A. та співавтори провели подвійне сліпе проспективне рандомізоване дослідження ефективності дексмететомідину та фентанілу при ЛХЕ [59]. 60 пацієнтів віком 18-65 років з ризиком анестезії ASA I-II було розподілено на 2 групи. У групі 1 перед індукцією в анестезію розпочинали інфузію дексмететомідину в дозі 1мкг/кг з подальшим зменшенням до 0,2мкг/кг та тривалістю до кінця операції. У групі 2 фентаніл призначали болюсом у дозі 1 мкг/кг перед початком індукції з наступною інфузією 0,2мкг/кг протягом операції. Індукцію проводили пропофолом та векуроніумом, підтримку анестезії - ізофлюраном. За результатами дослідження, контроль частоти серцевих скорочень та середнього артеріального тиску під час інтубації та пневмоперитонеуму був достовірно кращим в групі 1 порівняно з групою 2. Також пацієнти групи 1 мали менший час до екстубації, менший рівень седації та кращу якість знеболення.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, що увійшли в дослідження

Робота проводилась на клінічній базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні №1. Для вирішення поставлених задач було проведено два дослідження: проспективне обсерваційне дослідження предикторів болю високої інтенсивності після ЛХЕ та проспективне рандомізоване контрольоване дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину під час ЛХЕ.

Структура розподілу пацієнтів на групи приведена на рис. 1.

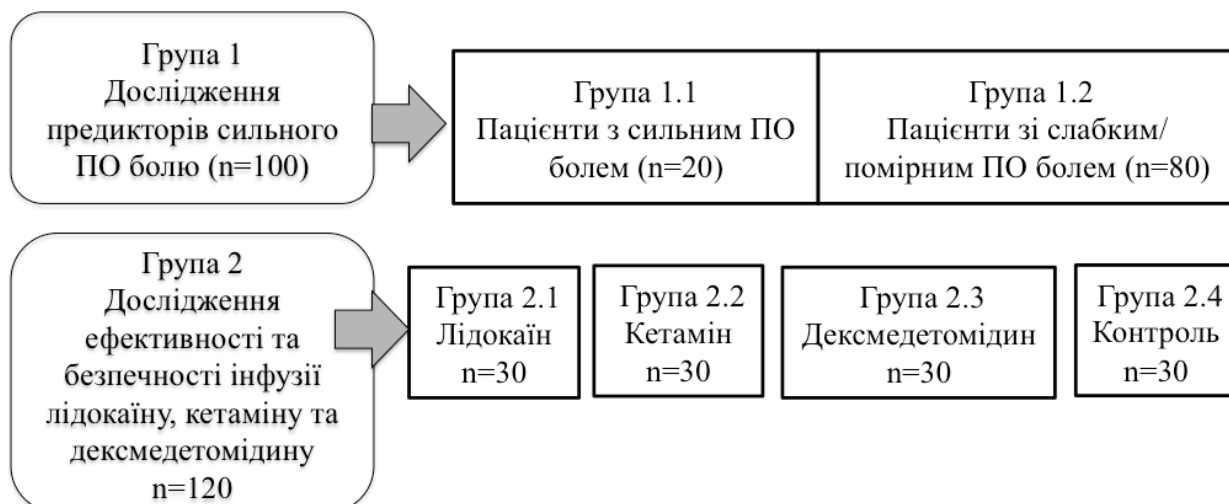


Рис. 1. Структура розподілу пацієнтів на групи

В дисертаційну роботу були включені пацієнти 5 досліджуваних груп, розділені на підгрупи, залежно від задач, які вирішувало конкретне дослідження.

Група 1 (n=100) – група, що включала пацієнтів після ЛХЕ, зі слабким та помірним післяопераційним болем (група 1.2) або сильним післяопераційним болем (група 1.1);

Група 2 (n=120) – група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та була розподілена на 4 підгрупи:

Група 2.1 (n=30) – група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії лідокаїну;

Група 2.2 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії кетаміну;

Група 2.3 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії дексмдетомідину;

Група 2.4 (n=30) – контрольна група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ.

Група 1 (n=100) – основна група, що включала пацієнтів після ЛХЕ. Критеріями включення у дослідження були: вік від 18 до 75 років, підписана пацієнтом або його законним представником інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: вік молодше 18 років та старше 75 років; неможливість отримати інформовану згоду пацієнта або його законного представника. Після включення в дослідження у пацієнтів оцінювали біль у перед- та післяопераційному періоді з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) у спокої та при рухах. Оцінку болю проводили кожні 1-2 години протягом 48 годин після операції. Критерієм сильного післяопераційного болю був рівень болю виміряний у спокої за ВАШ як 70 мм або більше протягом якнайменш 30% часу після операції. Відповідно в залежності від інтенсивності болю після операції пацієнтів розподіляли на 2 групи:

Група 1.1 – пацієнти з сильним післяопераційним болем, у яких рівень болю вимірний у спокої за ВАШ був 70 мм або більше протягом якнайменш 14 годин з загальних 48 годин після операції;

Група 1.2 - пацієнти з болем легкої або помірної інтенсивності.

Для виявлення предикторів сильного післяопераційного болю після ЛХЕ були виділені наступні групи факторів ризику: 1) Демографічні дані (вік, стать), 2) сильний гострий передопераційний біль (7 або більше балів за ВАШ), 3) наявність хронічного болю до операції, 4) наявність передопераційних психічних розладів – тривожності, депресії, 5) супутня патологія.

Група 2 (n=120) – основна група, що включала дорослих пацієнтів з гострим та хронічним холециститом, яким планувалась ЛХЕ. Загальними критеріями включення у дослідження були: вік від 18 до 80 років, підписана пацієнтом або його законним представником інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: вік пацієнта менше 18 або старше 80 років, відмова пацієнта, вагітність та лактація, опіатна наркоманія в анамнезі, психічні захворювання, важка супутня патологія (черепно-мозкова травма; гостре порушення мозкового кровообігу; хронічна серцева недостатність (New York Heart Association Functional Classification (NYHA) клас III-IV, [60]), дихальна недостатність, ниркова недостатність зі зниженням кліренсу креатиніну менше 30мл/хв/1,73м², печінкова недостатність класу С за Чайлд-Пью), індивідуальна чутливість до препаратів для седації та анестезії.

Пацієнтів включали у дослідження від моменту госпіталізації для проведення хірургічного втручання та отриманої згоди на участь у дослідженні та у подальшому спостерігали до виписки зі стаціонару. Кінцевими точками оцінки були результати лікування таких пацієнтів, на які могла вплинути якість післяопераційної аналгезії - тривалість госпіталізації, рівень летальності.

Вторинними результатами лікування були:

- Споживання анестетиків (севофлюрану);
- Споживання опіатів (інтра- та післяопераційно);
- Тривалість пробудження (час від кінця операції до екстубації);
- Середня інтенсивність болю (спокій/рухи) за ВАШ;

- Кількість пацієнтів, що мали сильний біль;
- Час до першої аналгезії на вимогу;
- Якість сну;
- Відновлення перистальтики кишківника (час до першого відходження газів та дефекації);
- Частота розвитку когнітивних дисфункцій та хронізації болю;
- Частота ускладнень;

Розподіл пацієнтів груп дослідження за статтю та за віком подано у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів за статтю та віком

(M [Q_I-Q_{III}])

Показники в групах	Група 1.1 (n=20)	Група 1.2 (n=80)	p	Група 2.1 (n=30)	Група 2.2 (n=30)	Група 2.3 (n=30)	Група 2.4 (n=30)	p
Стать ж/ч	14/6	35/45	0,046 ²	29/1	25/5	24/6	26/4	p>0,05 ²
Вік	46 [42-61]	45 [40-58]	p>0,05 ³	55 [49-62]	54 [48-60]	56 [49-61]	53 [49-66]	p>0,05 ¹

Примітка: ¹ – тест Крушкала-Уоліса; ² – критерій Фішера; ³ – тест Манна-Уїтні

Пацієнти групи 1.1 та 1.2 не мали достовірних відмінностей за віком, проте мали такі відмінності за статтю – жіночий вік міг бути предиктором сильного післяопераційного болю (p=0,046).

Певна кількість пацієнтів мали супутні захворювання, які могли мати вплив на перебіг післяопераційного періоду та якість аналгезії, бути факторами ризику сильного післяопераційного болю або впливати на результати лікування – такі як: тривалість госпіталізації, ускладнення лікування та летальність. Характер найбільш важливих супутніх захворювань наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характер супутніх захворювань

Супутні захворювання	Група 1.1 (n=20)	Група 1.2 (n=80)	p (критерій Фішера)
----------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Хронічна серцева недостатність, NYHA, клас I-II		1 (5)	4 (5)		p=1,0	
Артеріальна гіпертензія I-II ст.		6 (30)	23 (29)		p=1,0	
Цукровий діабет		2 (10)	9 (11)		p=1,0	
ХОЗЛ		2 (10)	1 (2)		p=0,1	
Хронічне захворювання нирок		1 (5)	4 (5)		p=1,0	
Надлишкова вага (ІМТ)	25-29 кг/м2	4	8		p=0,25	
	30-39 кг/м2	3	6		p=0,37	
	>40 кг/м2	1	2		p=1,0	
Супутні захворювання		Група 2.1 (n=30)	Група 2.2 (n=30)	Група 2.3 (n=30)	Група 2.4 (n=30)	p (критерій Крушкала-Уоліса)
Хронічна серцева недостатність, NYHA, клас I-II		2	1	2	1	p=1,0
Артеріальна гіпертензія I-II ст.		6	7	8	9	p=0,9
Цукровий діабет		3	2	1	3	p=0,9
ХОЗЛ		2	2	1	1	p=1,0
Хронічне захворювання нирок		1	2	2	1	p=1,0
Надлишкова вага (ІМТ)	25-29 кг/м2	3	2	3	3	p=1,0
	30-39 кг/м2	4	2	1	3	p=1,0
	>40 кг/м2	1	0	1	0	p=1,0

Серед пацієнтів групи 1.1 хронічну серцеву недостатність (NYHA, клас I-II) мав 1 пацієнт (5%), у групі 1.2 – 4 пацієнта (5%), артеріальну гіпертензію мали 6 пацієнтів (30%) у групі 1.1 та 23 пацієнта (29%) у групі 1.2 відповідно. Цукровий діабет мали 2 пацієнта (10%) в групі 1.1 та 9 пацієнтів (11%) в групі 1.2. Хронічне обструктивне захворювання легень 2 пацієнта (10%) у групі 1.1 та 1 пацієнт (2%) у групі 1.2. Хронічне захворювання нирок мав 1 пацієнт (5%) у групі 1.1 та 4 пацієнта (5%) у групі 1.2. Таким чином, пацієнти груп 1.1 та 1.2 достовірно не відрізнялись за частотою супутньої патології, та супутня патологія не була предиктором розвитку сильного болю після ЛХЕ.

Серед пацієнтів 2 групи 2 (7%) пацієнта мали хронічну серцеву недостатність (ХСН, NYHA, клас I-II) у групі 2.1 та 2.3, по 1 (3%) пацієнту – групах 2.2 та 2.4 ($p=1,0$). Артеріальну гіпертензію мали 6 (20%) пацієнтів у групі 2.1, 7 (23%) – у групі 2.2, 8 (27%) – у групі 2.3 та 9 (30%) пацієнтів у групі 2.4 ($p=1,0$). Хронічна серцева недостатність та артеріальна гіпертензія збільшували ризик ускладнень з боку серцево-судинної системи при проведенні анестезії та в ранньому післяопераційному періоді. Наявність цукрового діабету в анамнезі, що мали 3 (10%) пацієнта у групі 2.1, 2 (7%) пацієнта у групі 2.2, 1 (3%) – у групі 2.3 та 3 (9%) пацієнта у групі 2.4 ($p=1,0$), збільшувало ризики розвитку гіпер- та гіпоглікемії протягом лікування, а супутні захворювання дихальної системи - хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у 1 (3%) пацієнта групи 2.1 та 2.4, 2 пацієнтів груп 2.2 та 2.3 ($p=1,0$), могли підвищувати ризик ускладнень з боку дихальної системи, збільшувати час до екстубації, час госпіталізації пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та у палаті стаціонару. Наявність надлишкової ваги, особливо при $IMT > 30$, призводило до ускладнення активізації хворих, збільшення тривалості госпіталізації та ризиків тромбоемболічних ускладнень. За результатами аналізу супутньої патології у пацієнтів групи 2, групи 2.1-2.4 достовірно не відрізнялись за частотою супутньої патології.

2.2 Методики знеболення та анестезії

Більшість пацієнтів госпіталізувались до палати стаціонарного відділення за день до операції та повторно оглядались анестезіологом. У випадку вираженої тривоги, пацієнтам призначали премедикацію – пероральний гідазепам 50мг за 12 годин до операції, тромбопрофілактику за 12 годин до операції за показами. За 1 годину до операції пацієнтам призначали декскетопрофен 50мг внутрішньовенно. В операційній вводили фентаніл 0,2-0,3мг та проводили індукцію внутрішньовенним анестетиком (пропофол 2-3мг/кг або тіопентал натрію 3-5мг/кг) з цільовим досягненням показнику BIS від 40 до 60. Денітрогенізацію проводили з використанням потоку кисню $FiO_2=1,0$ протягом 10хв. Інтубацію трахеї виконували за стандартною схемою: міоплегія – дитилін 2мг/кг. Для підтримки анестезії газовий потік встановлювали на рівні 1л/хв з використанням севофлюрану в дозі 2-3об% (1-

1,3 МАК) та цільовим рівнем BIS від 40 до 60, аналгезію проводили фентанілом болюсами по 0,1мг з цільовим рівнем ANI від 50 до 70, міоплегію – піпекуронія бромідом у дозі 0,05мг/кг. За 5хв до кінця операції потік свіжого газу в контурі підвищували до 7-8л/хв та зупиняли подачу севофлюрану. Екстубацію проводили при відновленні м'язевого тонусу та спонтанного дихання пацієнта. Неінвазивний моніторинг життєвих функцій проводили монітором пацієнта “INTELLIVUE MP20 / MP30” (Філіпс, Нідерланди).

Післяопераційну аналгезію забезпечували стандартною добовою дозою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) – декскетопрофен 150мг/добу, метамізол 2000мг/добу протягом 72 годин після операції, та з використанням опіатів (морфін 5мг внутрішньом'язево) за вимогою та при болю 70мм та більше за ВАШ.

2.2.1 Методика внутрішньовенної інфузії лідокаїну

Пацієнтам групи 2.1 перед індукцією в анестезію призначали болюс розчину лідокаїну 1мг/кг та продовжували інфузію лідокаїну зі швидкістю 2мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Для проведення інфузії лідокаїну використовували перфузійні насоси “Perfusor Compact C” та “Perfusor Space” (Б.Браун, Німеччина). Інфузію зупиняли із закінченням операції.

2.2.2 Методика внутрішньовенної інфузії кетаміну

Пацієнтам групи 2.2 перед індукцією в анестезію призначали болюс розчину кетаміну 0,5мг/кг та продовжували інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Для проведення інфузії кетаміну використовували перфузійні насоси “Perfusor Compact C” та “Perfusor Space” (Б.Браун, Німеччина). Інфузію зупиняли із закінченням операції.

2.2.3 Методика внутрішньовенної інфузії дексмететомідину

Пацієнтам групи 2.3 перед індукцією в анестезію розпочинали інфузію розчину дексмететомідину зі швидкістю 0,5мкг/кг/год та продовжували протягом всього хірургічного втручання. Для приготування інфузійного розчину десмететомідин розчиняли у 0,9% розчині натрію хлориду до цільової концентрації 4 мкг/мл. Звичайно для цього брали 2 мл 0,01% розчину десмететомідину та 48 мл розчинника. Інфузію розпочинали одразу після приготування розчину. Для проведення інфузії

дексмедетомідину використовували перфузійні насоси “Perfusor Compact C” та “Perfusor Space” (Б.Браун, Німеччина). Інфузію зупиняли із закінченням операції.

2.2.4 Методика плацебо-контролю

Пацієнтам групи 2.4 перед індукцією в анестезію розпочинали інфузію натрію хлориду 0,9% зі швидкістю 10мл/год та продовжували протягом всього хірургічного втручання. Для проведення інфузії натрію хлориду 0,9% використовували перфузійні насоси “Perfusor Compact C” та “Perfusor Space” (Б.Браун, Німеччина). Інфузію зупиняли із закінченням операції.

2.3 Методи досліджень

У хворих, які були включені в дослідження, застосовувались клінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та статистичні методи.

У стандартний моніторинг під час хірургічного втручання входили: неінвазивне вимірювання АТ (кожні 3-5хв), моніторинг ЧСС, ЕКГ (II відведення), пульсу, периферичної сатурації, капнографії монітором пацієнта “INTELLIVUE MP20 / MP30” (Філіпс, Нідерланди). У післяопераційному періоді пацієнтам, що госпіталізувались до відділення інтенсивної, проводився цілодобовий моніторинг АТ (кожні 5-15хв), моніторинг ЧСС, ЕКГ (II відведення), пульсу, периферичної сатурації монітором пацієнта “INTELLIVUE MP20 / MP30” (Філіпс, Нідерланди), вимірювання температури тіла, частоти дихання. Наявність ознак дихальної та / або серцево-судинної недостатності було показанням до прямих вимірювань газів кислотно-основного стану артеріальної та венозної крові. Пацієнтам, що переводились до палат стаціонару проводили моніторинг АТ (3 рази на добу або частіше за призначенням чергового лікаря), пульсоксиметрії (3 рази на добу), частоти дихань (3 рази на добу або за показами), температури тіла, діурезу.

Всім пацієнтам передопераційно, а також за показами після операції, проводився контроль загального аналізу крові, коагулограми (активованій частковий тромбoplastиновий час, концентрація фібриногену, міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий індекс), біохімічних показників венозної крові: рівень загального білка, загального білірубину з фракціями, глюкози, сечовини, лактату,

калію, натрію, хлору і кальцію, аланін- та аспартат- амінотрансферази, лужної фосфатази. Рівень креатиніну та його кліренс визначались за день до операції та за показами в післяопераційному періоді.

Рентгенологічне дослідження легень проводили всім пацієнтам передопераційно та за показами у післяопераційному періоді. В ході лікування хворих за наявності показань проводились і інші інструментальні методи діагностики: УЗД органів грудної та черевної порожнини (апаратом Sonosite), фіброезофагогастроуденоскопія (апаратом фірми "Olimpus", Японія), електрокардіографія (апаратом SCHILLER AT-1, Швейцарія).

2.3.1 Методи оцінки рівня анестезії та аналгезії під час хірургічного втручання

Глибину анестезії під час хірургічного втручання оцінювали за допомогою моніторингу біспектрального індексу (BIS) монітором Covidien Vista. BIS це параметр, який забезпечує пряме вимірювання ефекту загальної анестезії головного мозку та обчислюється на основі неперервної реєстрації електроенцефалографії (ЕЕГ). Ефективність BIS-моніторингу під час проведення інгаляційної анестезії севофлюраном є доведеною в багатьох дослідженнях [61], та допомагає уникнути як недостатнього, так і надмірного рівня анестезії у пацієнта. Перед індукцією в анестезію на лоб пацієнта встановлювали сенсори для реєстрації ЕЕГ. Цільовим рівнем BIS під час операції вважали значення в діапазоні 40-60. Після пробудження та екстубації пацієнта сенсор видаляли.

Рівень аналгезії під час хірургічного втручання оцінювали з використанням індексу аналгезії-ноцицепції (Analgesia Nociception Index, ANI) монітором "A.N.I." (Metro Doloris, Франція). ANI індекс розраховується за допомогою складного алгоритму аналізу ЕКГ та може мати значення від 0 до 100 [62]. Доведено, що індекс ANI знижується під дією ноцицетивних стимулів та є більш чутливим, ніж показники гемодинаміки, а його значення під час пробудження після анестезії корелює з інтенсивністю болю вимірюного за суб'єктивними шкалами. Рівень індексу нижче 50 із чутливістю 86% та специфічністю 86% визначає інтенсивний біль (більше 30мм за ВАШ) від слабкого (менше 30мм за ВАШ) [63]. Перед індукцією в анестезію на лоб

пацієнта встановлювали сенсори для реєстрації ANI індексу. Цільовим рівнем ANI протягом хірургічного втручання були межі від 50 до 70. Після пробудження та екстубації пацієнта сенсор видаляли.

2.3.2 Методи оцінки інтенсивності болю та якості знеболення

Для дослідження інтенсивності болю у пацієнтів після ЛХЕ використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) - горизонтальний відрізок прямої лінії довжиною 10 см з бігунком. Лівий його кінець відповідав відсутності болю, а правий – найсильнішому болю, який може собі уявити пацієнт. Пацієнта просили позначити на цьому відрізку точку, яка відповідає рівню його болю. Зі зворотного боку цієї ж лінійки нанесені значення довжини з точністю до міліметрів. Пацієнт бачить лише сторону лінійки без позначень довжини, вказує на ньому точку відчуття болю, а дослідник фіксує при цьому значення довжини в мм, що відповідає проекції точки, вибраної пацієнтом.

Інтенсивність болю оцінювали у спокої та при рухах (кашлі) кожні 2 години протягом 48 годин після операції. Слабкий біль визначали як біль за ВАШ від 0 до 39мм. Помірний біль визначали як біль за ВАШ від 40 до 69 мм. Сильний біль визначали як рівень болю виміряний у спокої за ВАШ 70 мм або більше.

Додатково для оцінки якості знеболення через 48 годин після операції пацієнтів просили вказати, тривалість слабого болю у % (відношення тривалості слабого болю до загального часу після операції), тривалість помірною болю у % (відношення тривалості помірною болю до загального часу після операції), тривалість сильного болю у % (відношення тривалості сильного болю до загального часу після операції).

Час до першої аналгезії на вимогу визначали як час від закінчення анестезії до першої аналгезії на вимогу пацієнтом або рівня ВАШ \geq 40мм. Як аналгезія на вимогу використовували морфін 5мг внутрішньом'язево.

2.3.3 Методи оцінки інтраопераційного та післяопераційного споживання опіатів, анестетиків

Для оцінки споживання опіатів підраховували інтраопераційне споживання фентанілу (критерії його призначення описані у розділі 2.3.1), та післяопераційне

споживання морфіну за перші 24 год після операції та загальне споживання за час перебування в стаціонарі (критерії його призначення описані у розділі 2.3.2).

Вимірювання споживання анестетику (севофлюрану) проводили шляхом взвішування випаровувача до та після операції на лабораторних вагах ТВЕ-6-0,1 (Україна) з дискретністю 0,1г. Отриману різницю ваги у г розділяли на значення щільності севофлюрану при кімнатній температурі (1,52 г/л [64]), та отримували споживання севофлюрану у мл. Оскільки між прямим виміром споживання севофлюрану зважуванням випаровувача та розрахунком його за формулами Віго та Діон існує високий кореляційний зв'язок [65, 66], було обрано цей спосіб як єдиний для оцінки споживання севофлюрану.

2.3.4 Методи оцінки післяопераційної седації. Для оцінки рівня седації використовували шкалу Ричмонда (RASS-шкала [67]), яка включає 10 оцінок, з 4 оцінками збудження та ажитації (+1-+4), одним рівнем спокою та пильності (0), та 5 рівнями седації (-1 до -5). Рівні седації та збудження та метод їх оцінки описані в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Шкала збудження-седації Ричмонда (RASS)

Значення	Стан	Опис	
+4	Агресивний	Явно агресивна поведінка, безпосередньо небезпечний	
+3	Виражене збудження	Тягне або видаляє зонд(и) або катетер(и); агресивний	
+2	Збудження	Часті, ненаправлені рухи, десинхронізація з ШВЛ	
+1	Тривога	Стурбований або тривожний, але не агресивний	
0	Спокій та пильність	Спокійний, адекватний	
-1	Сонливість	Не повністю бадьорий, але прокидається (на більше 10с), відкриває очі/зоровий контакт <i>на звернення</i>	} Вербальний стимул
-2	Легка седація	Коротке (менше 10с) пробудження із зоровим контактом <i>на звернення</i>	
-3	Помірна седація	Рухи або відкривання очей <i>на звернення</i>	} Фізичний стимул
-4	Глибока седація	Рухи або відкривання очей <i>на фізичний стимул</i>	
-5	Непробудний	Немає відповіді <i>на будь-який стимул</i>	

Методика оцінки за шкалою збудження-седації Ричмонда:

1. Спостерігайте за пацієнтом

А. Пацієнт не спить, стурбований або збуджений. **(Оцінка від 0 до 4б)**

2. Якщо пацієнт спить, назвіть його ім'я та попросіть відкрити очі та подивитись на Вас

Б. Пацієнт прокинувся, відкрив очі, є зоровий контакт **(Оцінка -1б)**

В. Пацієнт проснувся (на менше 10с), відкрив очі, є зоровий контакт **(Оцінка -2б)**

Г. Пацієнт рухається/відкриває очі на звертання, але без зорового Контакту **(Оцінка -3б)**

3. Якщо пацієнт не відповідає на вербальний стимул, штовхніть його по плечу або потріть грудину

Д. Пацієнт рухається у відповідь на фізичну стимуляцію **(Оцінка -4б)**

Е. Пацієнт не відповідає на будь-яку стимуляцію **(Оцінка -5б)**

2.3.5 Методи оцінки післяопераційного відновлення функцій кишківника.

Для дослідження швидкості післяопераційного відновлення функцій кишківника, вимірювали час від кінця операції до першого відходження газів та першої дефекації пацієнта.

2.3.6 Методи дослідження предикторів сильного післяопераційного болю.

Після включення в дослідження у пацієнтів оцінювали біль у перед- та післяопераційному періоді з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ [68]) у спокої та при рухах. Оцінку болю проводили кожні 1-2 години протягом 48 годин після операції. Критерієм сильного післяопераційного болю був рівень болю виміряний у спокої за ВАШ як 70 мм або більше протягом якнайменш 30% часу після операції. Відповідно в залежності від інтенсивності болю після операції пацієнтів розподіляли на 2 групи:

Група 1.1 – пацієнти з сильним ПО болем,

Група 1.2 - пацієнти з болем легкої або помірної інтенсивності.

Для виявлення предикторів сильного післяопераційного болю були виділені наступні групи факторів ризику: 1) Демографічні дані (вік, стать, рівень освіти), 2) сильний передопераційний біль, 3) передопераційні блювання або нудота, 4) наявність хронічного болю до операції (не пов'язаного з основним захворюванням), 5) наявність передопераційних психічних розладів – тривожності, депресії, 6) супутня патологія, рівень анестезіологічного ризику.

2.3.7 Методи оцінки тривожності, якості сну та когнітивних функцій.

Для дослідження частоти депресивних та тривожних розладів у пацієнтів, що включені у дослідження, використовували госпітальну шкалу тривоги і депресії

(Hospital anxiety and depression scale, [69]), наведену у таблиці 2.5. Оцінку за шкалою HADS проводили за день до операції.

Таблиця 2.10

Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital anxiety and depression scale, HADS)

<p>1. Я відчуваю напруженість, мені не по собі</p> <ul style="list-style-type: none"> • весь час • часто • час від часу, іноді • зовсім не відчуваю
<p>2. Те, що приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так

Продовж.табл. 2.10

<ul style="list-style-type: none"> • напевно, це так • лише в дуже малому ступені це так; • це зовсім не так
<p>3. Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так, і страх дуже сильний • так, це та до, але страх не дуже сильний • іноді, але це мене не турбує • зовсім не відчуваю
<p>4. Я здатний розсміятися і побачити в ту чи іншу подію смішне</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так • напевно, це так • лише в дуже малому ступені це так • зовсім не здатний
<p>5. Неспокійні думки крутяться у мене в голів е постійно</p> <ul style="list-style-type: none"> • більшу частину часу • час від часу і не та до часто • тільки іноді
<p>6. Я відчуваю бадьорість</p> <ul style="list-style-type: none"> • зовсім не відчуваю • дуже рідко • іноді • практично весь час
<p>7. Я легко можу сісти і розслабитися</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так • напевно, це так • лише зрідка це та до • зовсім не можу
<p>8. Мені здається, що я став все робити дуже повільно</p> <ul style="list-style-type: none"> • практично весь час • часто • іноді • зовсім немає
<p>9. Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння</p> <ul style="list-style-type: none"> • зовсім не відчуваю • іноді • часто • дуже часто
<p>10. Я не стежу за своєю зовнішністю</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так • я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно • може бути, я став менше приділяти цьому уваги • я стежу за собою так само, ка до і раніше
<p>11. Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно треба рухатись</p> <ul style="list-style-type: none"> • виразно це так • напевно, це так • лише в деякій мірі це так • зовсім не відчуваю

<p>12. Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення</p> <ul style="list-style-type: none"> • точно так само, як і зазвичай • так, але не в такій мірі, як раніше • значно менше, ніж зазвичай • зовсім не вважаю
<p>13. У мене буває раптове відчуття паніки</p> <ul style="list-style-type: none"> • дуже часто • досить часто • не так вже часто • зовсім не буває
<p>14. Я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо-або телепрограми</p> <ul style="list-style-type: none"> • часто • іноді • рідко • дуже рідко

Результати дослідження за госпітальною шкалою тривоги і депресії, розраховували стандартно: оцінювали суму балів за 2 підшкалами:

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

Кожному твердженню відповідали 4 варіанти відповіді, що відображали градацію виразності ознаки і кодувалися по наростанню тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість). При інтерпретації даних враховували сумарний показник по кожній підшкалі (А і D), при цьому виділяли 2 можливих результати: 0-10 балів – норма або субклінічно виражені розлади (тривога / депресія); 11 балів і вище - клінічно виражена тривога / депресія.

Особистісну тривожність оцінювали за шкалою Спілбергера (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Scale [70]) в модифікації Ханіна, яка наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Шкала самооцінки Спілбергера – Ханіна

		Майже ніколи	Інколи	Часто	Майже завжди
1	Я відчуваю задоволення	1	2	3	4
2	Я швидко втомлююсь	1	2	3	4
3	Я легко можу заплакати	1	2	3	4
4	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4
5	Буває, що я програю через те, що недостатньо швидко приймаю рішення	1	2	3	4
6	Я почуваю себе бадьорим	1	2	3	4
7	Я спокійний холонокровний і зібраний	1	2	3	4
8	Очікувані труднощі дуже непокоять мене	1	2	3	4
9	Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
10	Я буваю повністю щасливий	1	2	3	4
11	Я приймаю все занадто близько до серця	1	2	3	4
12	Мені не дістає впевненості у собі	1	2	3	4
13	Я почуваю себе в безпеці	1	2	3	4
14	Я стараюсь обходити критичні ситуації і труднощі	1	2	3	4
15	У мене буває хондра	1	2	3	4
16	Я задоволений	1	2	3	4
17	Всіякі дрібниці відполікають та хвилюють мене	1	2	3	4
18	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути	1	2	3	4
19	Я врівноважена людина	1	2	3	4
20	Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи та турботи	1	2	3	4

Розраховують особистісну тривожність за формулою:

$$A - B + 35,$$

A – сума балів по пунктах 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

B – сума балів по пунктах 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Оцінка ситуаційної тривожності: 20-30 балів – низька тривожність, 31-45 балів – помірна, та 46-80 балів – висока тривожність.

Депривація сну є зменшенням загальної тривалості сну за останні 24 години, порівняно зі звичайною, та має потенційно небезпечні мультисистемні ефекти у хірургічних пацієнтів [71]. Стрес від порушення сну та хірургічний стрес можуть сумуватись у післяопераційних пацієнтів та призводити до підвищення катаболічної активності та деструкції тканин, зменшення анаболічної активності, уповільнювати післяопераційне відновлення, збільшувати продукцію вільних радикалів та прозапальних маркерів, збільшувати ризики ускладнень [72]. Депривація сну є поширеною проблемою у післяопераційному періоді, та виявляється у більше ніж 70% пацієнтів [71].

Для дослідження якості сну пацієнтів просили оцінити свій сон в ніч після операції за опитувальником Річардса-Кемпбела [73], наведеним в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Опитувальник Річардса-Кемпбела

1. Мій сон протягом останньої ночі був:	Глибоким	Поверхневим
0 _____		_____ 100
2. Я заснув	Майже миттєво	Дуже довго не міг заснути
0 _____		_____ 100
3. Минулої ночі я	Майже непрокидався	Не спав майже всю ніч
0 _____		_____ 100
4. Якщо я прокидався, я	Засинав майже одразу	Довго не міг заснути
0 _____		_____ 100

5. Я би описав свій сон минулої ночі як:

Добрий сон

Поганий сон

0 _____ 100

Показники якості сну від 0 до 100 за кожним параметром сумували та розділяли на 5.

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) є одним з найпоширеніших післяопераційних ускладнень, що уражає центральну нервову систему та проявляється порушенням пам'яті, абстрактного мислення, уваги та концентрації після перенесеного хірургічного втручання під загальною анестезією. ПОКД подовжує відновлення після операції, тривалість госпіталізації та збільшує летальність [74]. Частота ПОКД сягає 30-60% серед усіх післяопераційних пацієнтів, та збільшується у пацієнтів старше 60 років [74].

У дисертаційному дослідженні оцінку когнітивних функцій проводили за день до операції та через 48 годин після операції. Для цього використовували Тест створення стежки [75] та цифровий тест [76], що є стандартними тестами для діагностики ПОКД та наведені на 2.1 та таблиці 2.6.

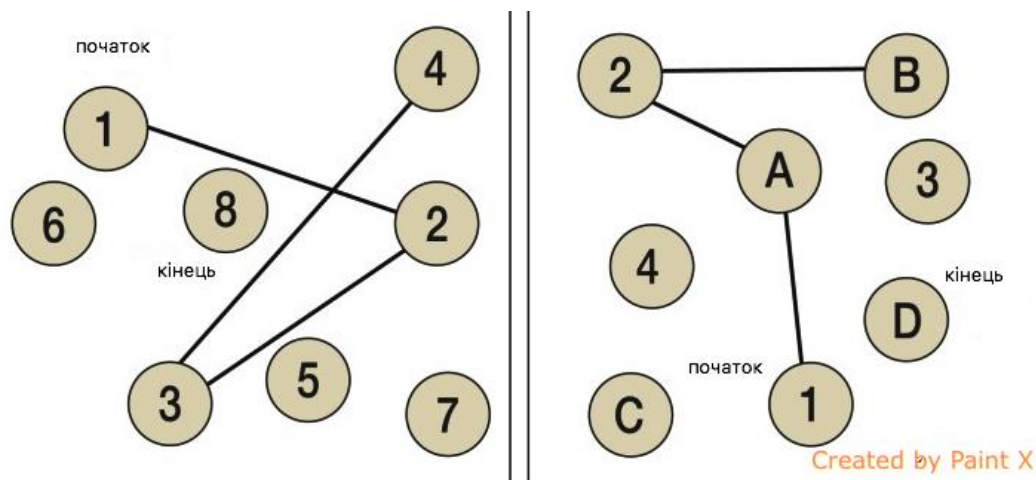


Рисунок 2.1 Тест створення стежки [75]

У тесті створення стежки необхідно з'єднати номери у зростаючому порядку та букви за алфавітом, час на виконання тесту у секундах є результатом.

Таблиця 2.6

Цифровий тест [76]

Прямий тест	(3) 2-6-5
-------------	-----------

	(4) 1-5-2-3 (5) 2-4-7-6-1 (6) 4-2-1-9-3-7 (7) 3-6-4-8-5-2-9 (8) 7-5-8-2-7-3-9-1 (9) 5-8-6-4-2-7-3-9-1
Зворотній тест	(2) 2-1 (3) 5-8-4 (4) 4-8-9-1 (5) 6-8-7-2-1 (6) 5-8-1-7-4-8 (7) 8-5-3-6-7-2-9 (8) 1-7-4-3-8-9-5-2
Максимальна послідовність цифр в прямому порядку + максимальна послідовність цифр в зворотньому порядку = загальна оцінка	

Для виконання цифрового тесту пацієнтів просили повторити названу дослідником послідовність цифр у прямому та зворотньому напрямку.

Когнітивною дисфункцією вважали зміну вихідних показників тесту створення смужки та цифрового тесту на більше ніж 15%.

Додатково, для оцінки когнітивних функцій всі пацієнти, включені у дослідження, проходили тест за шкалою міні-дослідження розумового стану (Mini Mental State Examination, MMSE) у день перед операцією та при виписці зі стаціонару. У таблиці 2.3 наведено шкалу MMSE [77].

Таблиця 2.8

Шкала міні-дослідження розумового стану [77]

Показники	Оцінка в балах
1. Орієнтація – назвати дату (рік, місяць, число, день тижня, час) – назвати місцезнаходження (країна, місто, вулиця, відділення)	5 5
2. Сприйняття – проводячи обстеження, називають три слова (наприклад яблуко, стіл, олівець), після чого хворий повинен повторити їх, кожну правильну відповідь оцінюють в один бал. Далі хворого просять запам'ятати ці три слова (повторювати, поки не будуть відтворені правильно)	3
3. Увага та лічильні властивості – відняти від 100 число 7, після чого з залишку знов віднімають 7, і так п'ять разів (100–7; 93–7; 86–7; 79–7; 72–7) Альтернативне завдання — вимовити слово із 5 літер, наприклад слово «ПАСТА», за зворотними літерами — «АТСАП»	5
4. ПАМ'ЯТЬ – назвати 3 слова, які запам'ятали при виконанні другого завдання	3
5. МОВА, ЧИТАННЯ, ПИСЬМО	

Показники	Оцінка в балах
– назвати два предмети (наприклад олівець та годинник)	2
– повторити «ніяких якщо, але або ні»	1
– 3-етапна команда (наприклад: «Підніміть вказівний палець правої руки, доторкніться ним до носа, далі до Вашого лівого вуха»)	3
– прочитати та виконати надруковане на папері завдання: «Закрийте очі»	1
–написати речення (один бал ставиться, коли речення має підмет і присудок та логічне за змістом)	1
– перемалювати малюнок (два п'ятикутники, що перетинаються)	1

Результати оцінювали за стандартною методикою, суму оцінок в балах інтерпретували як: 28-30 балів – норма; 24-27 – когнітивні порушення; 20-23 – легка деменція; 11-19 – помірна деменція; 0-10 – тяжка деменція.

2.3.8 Методи дослідження хронізації післяопераційного болю (ХПОБ)

Хронічний післяопераційний біль це поширене ускладнення хірургічних втручань, що може тривати від місяців до років та уражає мільйони пацієнтів щорічно, проте часто залишається недіагностованим, оскільки випадає із зони інтересу лікарів-хірургів, анестезіологів. ХПОБ призводить до погіршення якості життя, зменшення його тривалості та значних економічних витрат [78]. Частота ХПОБ різниться залежно від виду хірургічного втручання та складає від 5 до 80% [79].

У дисертаційному дослідженні для діагностики ХПОБ ми використовували оновлені критерії [80]: 1) біль, що виник або посилювався у інтенсивності після хірургічного втручання, 2) біль тривалістю не менше 3-6 міс., що значно впливає на якість життя, 3) біль є продовженням гострого післяопераційного болю або виник після асимтоматичного періоду, 4) біль локалізований в зоні хірургічного втручання, проектується у зону інервації нервів, що розташовані в ділянці операції, 5) інші причини болю виключені. Пацієнтів оцінювали на наявність ХПОБ через 3 та 6 міс. після хірургічного втручання під час планового візиту до лікуючого хірурга.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою: пакету Excel 2010, EpiInfo та R, що доступні до вільного використання онлайн.

2.4.1. Непараметричні критерії. Всі дані, отримані у результаті дисертаційного дослідження, були спершу проаналізовані на нормальність розподілу. Для визначення характеру розподілу використовували аналіз Пірсона та порівнювали вимірні показники з розрахунковими, які є очікуваними при умові нормального розподілу. Результати аналізу характеру розподілу для кожного з показників, не приводяться в тексті дисертації, бо це призвело б до значного збільшення її обсягу.

При умові нормального розподілу використовуються параметричні методи, що базуються на порівнянні параметрів розподілу, які включають в себе середнє значення в групі, стандартне відхилення від середнього та стандартну похибку середнього. При цьому середнє демонструє усереднений показник у групі, стандартне відхилення (квадратний корінь з дисперсії) показує величину розсіювання показників у групі навколо середнього (чим більше стандартне відхилення – тим більше відхилення значень від середнього), а стандартна похибка середнього характеризує точність, з якою вибіркоче середнє отримане в реальній групі дослідження характеризує середнє в генеральній сукупності. В усіх випадках коли це дозволяла кількість спостережень в групах та нормальність розподілу в них показників, застосовували параметричні методи оцінки статистичної різниці між групами – дисперсійний аналіз.

Характер розподілу варіант у групах, мав велике значення при невеликій кількості спостережень оскільки випадкове відхилення навіть одного спостереження справляло значний вплив на усереднений результат. При неправильному розподілі варіант в групах використати параметричні методи було неможливо, в цьому випадку застосовували їх непараметричні аналоги.

Переважає більшість даних, отриманих в результаті дисертаційного дослідження, мали ненормальний розподіл, що, враховуючи кількість спостережень (менше ніж 100 у кожній групі), та особливості проведення клінічного дослідження (створити абсолютно однакові умови та вихідні параметри не є можливим) є очікуваним. Відомо, що більше 50% клінічних досліджень отримують результати, які мають ненормальний розподіл, при цьому застосування параметричних критеріїв для оцінки достовірності таких даних, призводить до грубих статистичних помилок. Крім

того, для даних, що мають ненормальний розподіл, визначення середнього показника та його стандартного відхилення втрачає сенс, оскільки типовим є несиметричний по відношенню до середнього розподіл ознак. Тому дані, що мають такий розподіл, представляють як медіану та інтерквартильний розмах (інтервал між 25 та 75 перцентиліями або центральні 50% вимірів ознаки). Для аналізу статистичної достовірності використовують непараметричні методи оцінки, які є аналогами параметричних, але базуються не на порівнянні прямих значень параметрів розподілу (середнього, стандартного відхилення та стандартної похибки середнього), а на ранжуванні величин з подальшим порівнянням частоти кожного з рангів.

Таким чином, описова статистика, приведена в роботі, включала середню та стандартне відхилення для параметричних даних, медіану та квадратильний розмах (діапазон між 25 та 75 перцентиліями) для непараметричних даних. Для оцінки статистичної значимості різниці між кількісними показниками у групах застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) для параметричних даних, критерій Крушкала-Уоліса та Мана-Уїтні – для непараметричних даних. Статистично значимою різницю між показниками вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$).

При графічному відображенні, відповідно до основних вимог представлення матеріалу більшості світових наукових видань, найчастіше застосовувались діаграми розмаху.

2.4.2 Категоріальні дані. Частина результатів дисертаційного дослідження представляють собою бінарні дані (так/ні, 0/1 т.ін.). Для описання таких даних зазвичай використовують пропорцію – кількість спостережень ознаки a , поділене на загальну кількість спостережень $a+b$. В результаті пропорції можна отримати долі від цілого (від 0 до 1), або якщо помножити на 100, то назвати це відсотками (від 0 до 100). Для описання таких даних також використовують частоту – пропорція помножена на коефіцієнт (10, 100), у визначений проміжок часу. Окрім пропорції та частоти, для описання бінарних даних використовують розрахунок відношення – кількість спостережень у групі з даною характеристикою, поділене на кількість спостережень без даної характеристики, тобто b/v .

Для оцінки причинно-наслідкових зв'язків та доведення або спростування гіпотези, стосовно якісних показників, застосовують: розрахунок відношення шансів, різниці ризиків та відносного ризику. Для оцінки статистичної достовірності використовують довірчі інтервали (найчастіше 95%) та тести для порівняння частот – точний двобічний тест Фішера.

Відношення шансів (ВШ, Odds Ratio - OR) визначається як шанси розвитку кінцевого результату при впливі фактору ризику, поділені на шанси розвитку кінцевого результату без впливу фактору ризику [81].

$$\text{ВШ} = (a/c)/(b/d) = (a*d)/(c*b) \quad (1)$$

Наприклад, якщо відношення шансів ВШ=4, це означає, що шанси розвитку кінцевого результату (або наслідку) в групі дослідження в 3 разів вище порівняно з шансами в контрольній групі. Значення ВШ знаходиться між 0 та нескінченністю. ВШ дорівнює 1, коли немає різниці між ефектом впливу та контрольним ефектом, ВШ>1, коли ефект впливу більше, ніж контрольний ефект, ВШ<1, коли контрольний ефект більше ефекту впливу [81].

Для оцінки статистичної достовірності ВШ використовують довірчі інтервали. Так, наприклад, якщо відносний ризик гіпотензії у групі лідокаїну складає 4, а 95% довірчий інтервал від 2 до 6 (ВР=5 95% ДІ [2;6]), це означає що відносний ризик гіпотензії при внутрішньовенній інфузії лідокаїну у загальній популяції знаходиться між значеннями від 2 до 6. У випадку, коли довірчий інтервал відносного ризику або відношення шансів включає значення менше та більше 1, це вказує на те, що за результатами даного дослідження не можна говорити про перевагу впливу фактору на наслідок, оскільки популяційне ВШ може вказувати як на перевагу впливу фактору, так і на відсутність цієї різниці, або ж про перевагу впливу в групі контролю.

Аналіз залежностей проводили шляхом побудування та аналізу математичних моделей. При встановленні залежностей для їх опису застосовували регресійні рівняння - лінійну регресію. Рівняння лінійної регресії включає в себе залежну змінну та змінну впливу та передбачає, що значення залежної змінної є числовими. Крім того, метод розподілу коефіцієнтів при формуванні регресійного рівняння передбачає нормальність розподілу. Для уникнення цих обмежень, застосовували логістичну

регресію, при якій проводиться трансформація залежної змінної. Логістична регресія – багатофакторна регресія, яка аналізує зв'язки між кількома незалежними змінними (предикторами) та залежною змінною [81]. Для бінарних перемінних використовується бінарна логістична регресія.

РОЗДІЛ 3.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ БОЛЮ ВИСОКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ

У дослідження було включено 100 пацієнтів, з них 20 (20%) відповідали критеріям сильного ПО болю та були включені до групи 1.1; 80 (80%) пацієнтів відповідно були включені до групи 1.2. Пацієнти у досліджуваних групах статистично не відрізнялись за віком (медіана віку у групі 1 – 46 [42-61] років; у групі 2 – 45 [40-58] роки), проте при проведенні ранжування на 3 групи за віком – молодий вік (18-30 років), середній вік (30-65 років), похилий вік (65-75 рік), виявлено достовірні відмінності між групами. Так пацієнти молодого віку мали достовірно більші шанси на сильний післяопераційний біль (ВШ 14,6 95% ДІ 3-86,9).

У групі 1.1 було 14 жінок, у групі 1.2 – 45 жінок ($p=0,046$). Жіноча стать була фактором ризику сильного післяопераційного болю (ВШ 3 95% ДІ 0,95-10,43).

Певна кількість пацієнтів мали біль перед операцією, серед них 17 пацієнтів у групі 1.1 та 10 пацієнтів у групі 1.2 ($p=0,0001$), сильний передопераційний біль був предиктором сильного післяопераційного болю (ВШ 40 95% ДІ 10-155). Хронічний біль (тривалістю більше 3 міс.) мали 6 (30%) пацієнтів групи 1.1 та 4 (5%) пацієнта групи 1.2 ($p=0,0031$), та відповідно наявність хронічного болю була предиктором сильного післяопераційного болю (ВШ 8 95% ДІ 2-34).

Передопераційну тривожність та/або депресію мали 12 пацієнтів з групи 1.1 та 8 пацієнтів з групи 1.2 ($p=0,0001$). Передопераційна тривожність та /або депресія були фактором ризику сильного післяопераційного болю (ВШ 13,5 95% ДІ 4-50).

Пацієнти груп 1.1 та 1.2 достовірно не відрізнялись за анестезіологічним ризиком ASA, так 5 пацієнтів групи 1.1 та 15 пацієнтів з групи 1.2 ($p=0,36$; ВШ 1,4 95% ДІ 0,5-

4,6) мали ризик за ASA III. Надмірну вагу мали 8 пацієнтів з групи 1.1 та 32 пацієнта з групи 1.2 ($p=1,0$; ВШ 1 95%ДІ 0,37-2,7). Пацієнти також не мали відмінностей за рівнем професійної освіти ($p=0,8$; ВШ 1,2 95%ДІ 0,5-3,3).

Статистично значимих відмінностей також не було виявлено серед пацієнтів досліджуваних груп за супутньою патологією – хронічним захворюванням нирок ($p=1,0$), хронічною серцевою недостатністю ($p=1,0$) артеріальною гіпертензією ($p=0,9$), хронічним обструктивним захворюванням легень, ХОЗЛ ($p=1,0$), цукровим діабетом ($p=1,0$), за ступенем анестезіологічного ризику ($p=0,54$), за наявністю ожиріння ($p=1,0$) та за рівнем професійної освіти ($p=0,7$).

Таблиця 3.1

Результати дослідження предикторів сильного післяопераційного болю після ЛХЕ

Предиктори сильного післяопераційного (ПО) болю	Група 1.1 (сильний ПО біль) N=20	Група 1.2 (помірний ПО біль) N=80	ВШ [95% ДІ]	p (критерій Фішера)
Жіноча стать	14/6	35/45	3 [0,95-10,43]	0,046
Молодий вік (18-30 років)	2	1	14,6 [3-86,9]	0,003
Середній вік (30-65 років)	1	73	0,05 [0,0006-0,04]	1,0
Похилий вік (65-75 років)	0	23	-	1,0
Сильний передопераційний біль	17/3	10/70	40 [10-155]	0,0001
Хронічний біль	6/14	4/76	8 [2-34]	0,0031
Передопераційна тривога/депресія	12/8	8/72	13,5 [4-50]	0,0001
Високий анестезіологічний ризик ASA III	5/15	15/65	1,4 [0,5-4,6]	0,36
Ожиріння	8/12	32/48	1 [0,37-2,7]	1,0
Рівень освіти, вища	10/10	36/44	1,2 [0,5-3,3]	0,7
Супутня патологія:				
ХСН, NYHA, клас I-II	1/19	4/76	1,0 [0,1-9,5]	1,0
ХОЗЛ	2/18	1/79	8 [0,8-102]	0,8
Цукровий діабет	2/18	9/71	0,9 [0,17-4,4]	0,9
Хронічне захворювання нирок	1/19	4/76	1 [0,1-9,5]	1,0
Артеріальна гіпертензія	6/14	23/57	1 [0,4-3]	0,9

Таким чином, групи достовірно відрізнялись за статтю та віком: жіноча стать (14/6 проти 35/45, $p=0,046$), віком (молодий вік 2/18 проти 1/79, $p=0,03$), наявністю в

анамнезі сильного передопераційного болю (17/3 проти 10/70, $p=0,0001$), хронічного болю (6/14 проти 4/76, $p=0,0031$), передопераційної тривоги та/або депресії (12/8 проти 8/72, $p=0,0001$).

Логістичний регресійний аналіз не виявив достовірної значимості рівня анестезіологічного ризику – ВШ 1,4 95% ДІ [0,5-4,6]; надмірної ваги – ВШ 1 95% ДІ [0,37-2,7]; рівню професійної освіти – ВШ 1,2 95% ДІ [0,5-3,3]; супутньої патології: хронічної серцевої недостатності – ВШ 1,0 95% ДІ [0,1-9,5]; хронічного обструктивного захворювання легень – ВШ 8 95% ДІ [0,8-102]; цукровий діабет – ВШ 0,9 95% ДІ [0,17-4,4]; хронічне захворювання нирок – ВШ 1 95% ДІ [0,1-9,5]; артеріальна гіпертензія - ВШ 1 95% ДІ [0,4-3].

Предикторами, що достовірно збільшували ризики сильного післяопераційного болю були: жіноча стать – ВШ 3 95% ДІ [0,95-10,43]; молодий вік (18-30 років) – ВШ 14,6 95% ДІ [3-86,9]; наявність сильного передопераційного болю – ВШ 40 95% ДІ [10-155]; наявність хронічного болю в анамнезі – ВШ 8 95% ДІ [2-34]; наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі – ВШ 13,5 95% ДІ [4-50].

Отже, предикторами сильного післяопераційного болю після лапароскопічних холецистектомій були: молодий вік (18-30 років), жіноча стать, наявність сильного передопераційного болю (7 або більше балів за ВАШ), наявність хронічного болю, тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

ІНФУЗІЇ ЛІДОКАЇНУ, КЕТАМІНУ ТА ДЕСМЕДЕТОМІДИНУ ПІД ЧАС ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ

У дослідження було включено 120 пацієнтів (по 30 пацієнтів в групах 2.1, 2.2, 2.3 та 2.4). Демографічні характеристики та характер супутньої патології пацієнтів у досліджуваних групах подані у таблицях 2.1 та 2.2. Пацієнти досліджуваних груп достовірно не відрізнялись за віком, статтю та супутньою патологією.

Під час первинного огляду анестезіолога проводили оцінку ступеню анестезіологічного ризику за класифікацією фізичного статусу Американської спілки анестезіологів (ASA, [1]), більшість пацієнтів мали скарги на біль в правому підребер'ї, нудоту при поступленні. У таблиці 4.1 подано характеристику симптомів та ступеню анестезіологічного ризику у пацієнтів, включених в дослідження.

Таблиця 4.1.

Симптоми основного захворювання та ступінь анестезіологічного ризику у пацієнтів досліджуваних груп на момент включення в дослідження

(M [Q_I-Q_{III}])

Симптоми / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4	P (критерій Фішера)
Біль за ВАШ, від 0 до 3 балів	21	21	19	23	p≥0,05
Біль за ВАШ, від 4 до 6 балів	8	7	10	6	p≥0,05
Біль за ВАШ, 7 балів і вище	1	2	1	1	p≥0,05
Нудота / блювання	7	6	7	9	p≥0,05
Анестезіологічний ризик ASA I-II	22	21	20	21	p≥0,05
Анестезіологічний ризик ASA III	8	9	10	9	p≥0,05

Пацієнтам груп 2.1-2.4 інтраопераційно проводили інфузію досліджуваних препаратів відповідно протоколу дослідження: група 2.1 – внутрішньовенна інфузія лідокаїну, група 2.2 – внутрішньовенна інфузія кетаміну, група 2.3 – внутрішньовенна інфузія дексмететомідину, група 2.4 – внутрішньовенна інфузія плацебо (розчин натрію хлориду 0,9%).

4.1 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії лідокаїну під час ЛХЕ

У групу 2.1 було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 55 [49-62] років та переважно жінки – 29 з 30 пацієнтів (демографічні характеристики та супутня патологія подані у таблиці 2.1). Всі пацієнти мали діагноз гострого або хронічного холецистити та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Перед індукцією в анестезію призначали болюс розчину лідокаїну 1мг/кг та продовжували інфузію лідокаїну зі швидкістю 2мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання (методика внутрішньовенної інфузії лідокаїну подана у розділі 2.2.1).

Середня тривалість операції у пацієнтів в групі 2.1 складала 76,2 год. Інтраопераційне споживання фентанілу було 0,7 [0,6-0,8] мг, а споживання севофлюрану – 6,55 [5,8-7,7] мл. Інцидентність інтраопераційних гемодинамічних ускладнень була наступною: гіпотензія у 3 (9%) пацієнтів, гіпертензія у 8 (27%) пацієнтів, брадикардія у 1 (3%) та тахікардія у 2 (6%). Тривалість пробудження пацієнтів після операції була 10 [7-12] хв. Після закінчення операції всі пацієнти були переведені в палати стаціонару.

Щодо якості післяопераційного знеболення, середній рівень болю у спокої за перші 24 години після операції був 25 [10-30] балів, при рухах відповідно – 50 [50-50] балів. Час до першої аналгезії на вимогу складав 5 [3-7] год. Тривалість сильного болю у перші 48 годин після операції складала 15 [10-20]% часу, помірного болю – 17,5 [10-30]% часу, слабкого болю – 70 [50-80]% часу. Кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (що мали сильний протягом 30% часу та більше) – 2 (6%).

Споживання морфіну післяопераційно у перші 24 години після операції складало 5 [5-10] мг, загальне споживання за весь час госпіталізації – 20 [15-25] мг.

При дослідженні якості сну за опитувальником Річардса-Кемпбела якість сну складала 30 [28-40] балів, де 0 – добрий сон, 100 – поганий сон. ПОКД була діагностована у 3 (10%) пацієнтів. Швидкість відновлення моторної функції кишечника була наступною: час до першого відходження газів 35 [30-36] год, час до першої дефекації – 40 [38-41] год.

Всі пацієнти групи 2.1 були виписані з лікарні. У післяопераційному періоді 1 пацієнт (3%) мав нудоту та/або блювання, 6 (25%) пацієнтів мали післяопераційну седацію (≤ -2 за шкалою Річмонда) та 1 (3%) - свербіж.

При опитуванні пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді у 3 (9%) пацієнтів було виявлено хронічний післяопераційний біль через 3 місяці, та у 1 (3%) пацієнтів через 6 міс.

4.2 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії кетаміну під час ЛХЕ

У групу 2.2 було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 54 [48-60] років та переважно жінки – 25 з 30 пацієнтів (демографічні характеристики та супутня патологія подані у таблиці 2.1). Всі пацієнти мали діагноз гострого або хронічного холециститу та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Перед індукцією в анестезію призначали боліос розчину розчину кетаміну 0,5мг/кг та продовжували інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання (методика внутрішньовенної інфузії кетаміну подана у розділі 2.2.2).

Середня тривалість операції у пацієнтів в групі 2.2 складала 70 год. Інтраопераційне споживання фентанілу було 0,7 [0,6-0,8] мг, а споживання севофлюрану – 6,73 [5,8-7,5] мл. Інцидентність інтраопераційних гемодинамічних ускладнень була наступною: гіпотензія у 1 (3%) пацієнта, гіпертензія у 18 (55%) пацієнтів, брадикардія у жодного з пацієнтів та тахікардія у 11 (33%). Тривалість пробудження пацієнтів після операції була 15 [14-16] хв. Після закінчення операції всі пацієнти були переведені в палати стаціонару.

Щодо якості післяопераційного знеболення, середній рівень болю у спокої за перші 24 години після операції був 20 [10-30] балів, при рухах відповідно – 50 [40-50] балів. Час до першої аналгезії на вимогу складав 5 [4-5] год. Тривалість сильного болю у перші 48 годин після операції складала 15 [10-20] % часу, помірного болю - 25 [10-30] % часу, слабкого болю – 62 [50-80] % часу. Кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (що мали сильний протягом 30% часу та більше) – 2 (6%).

Споживання морфіну післяопераційно у перші 24 години після операції складало

7,5 [0-10] мг, загальне споживання за весь час госпіталізації – 20 [15-25] мг.

Всі пацієнти групи 2.2 були виписані з лікарні. У післяопераційному періоді 2 пацієнтів (6%) мали нудоту та/або блювання, 3 пацієнти мали післяопераційну седацию ($RASS \leq -2$), 9 (29%) пацієнтів мали післяопераційне збудження ($RASS \geq +1$) та 1 (3%) пацієнт - свербіж.

При дослідженні якості сну за опитувальником Річардса-Кемпбела якість сну складала 70 [67-78] балів, де 0 – добрий сон, 100 – поганий сон. ПОКД була діагностована у 12 (40%) пацієнтів. Швидкість відновлення моторної функції кишківника була наступною: час до першого відходження газів 36 [30-38] год, час до першої дефекації – 40 [36-48] год.

При опитуванні пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді у 4 (13%) пацієнтів було виявлено хронічний післяопераційний біль через 3 місяці, та у 1 (3%) пацієнтів через 6 міс.

4.3 Дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії дексмететомідину під час ЛХЕ

У групу 2.3 було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 56 [49-61] років та переважно жінки – 24 з 30 пацієнтів (демографічні характеристики та супутня патологія подані у таблиці 2.1). Всі пацієнти мали діагноз гострого або хронічного холециститу та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Перед індукцією в анестезію розпочинали інфузію дексмететомідину зі швидкістю 0,5мкг/кг/год та продовжували протягом всього хірургічного втручання (методика внутрішньовенної інфузії дексмететомідину подана у розділі 2.2.3).

Середня тривалість операції у пацієнтів в групі 2.3 складала 73 год. Інтраопераційне споживання фентанілу було 0,5 [0,4-0,5] мг, а споживання севофлюрану – 6,11 [5,8-6,54] мл. Інцидентність інтраопераційних гемодинамічних ускладнень була наступною: гіпотензія у 9 (29%) пацієнта, гіпертензія у 4 (14%) пацієнтів, брадикардія у 6 (20%) та тахікардія у 1 (3%). Тривалість пробудження пацієнтів після операції була 10 [5-10] хв. Після закінчення операції всі пацієнти були переведені в палати стаціонару.

Щодо якості післяопераційного знеболення, середній рівень болю у спокої за

перші 24 години після операції був 23 [15-30] балів, при рухах відповідно – 46 [40-50] балів. Час до першої аналгезії на вимогу складав 7 [6-7] год. Тривалість сильного болю у перші 48 годин після операції складала 10 [10-20] % часу, помірного болю – 17,5 [10-30] % часу, слабкого болю – 72,5 [55-80] % часу. Кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (що мали сильний протягом 30% часу та більше) – 1 (3%).

Споживання морфіну післяопераційно у перші 24 години після операції складало 5 [0-10] мг, загальне споживання за весь час госпіталізації – 15 [10-25] мг. Всі пацієнти групи 2.3 були виписані з лікарні. У післяопераційному періоді 6 (25%) пацієнти мали післяопераційну седацію ($RASS \leq -2$), жоден з пацієнтів не мав післяопераційного збудження ($RASS \geq +1$) та свербіжу. При дослідженні якості сну за опитувальником Річардса-Кемпбела якість сну складала 30 [20-34] балів, де 0 – добрий сон, 100 – поганий сон. ПОКД була діагностована у 1 (3%) пацієнтів. Швидкість відновлення моторної функції кишківника була наступною: час до першого відходження газів 34 [30-36] год, час до першої дефекації – 39 [36-42] год. При опитуванні пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді у 3 (9%) пацієнтів було виявлено хронічний післяопераційний біль через 3 місяці, та у жодного з пацієнтів через 6 міс.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ ЛІДОКАЇНУ, КЕТАМІНУ ТА ДЕСМЕДЕТОМІДИНУ ПІД ЧАС ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ У ПОРІВНЯННІ З КОНТРОЛЬНОЮ ГРУПОЮ

5.1. Дослідження тривалості госпіталізації у стаціонарі та летальності

Жоден з пацієнтів, включених у дослідження не потребував госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та всі пацієнти були виписані з лікарні. Отже групи дослідження не відрізнялись за тривалістю госпіталізації у ВІТ та летальністю. Тривалість госпіталізації в стаціонарі складала 55,5 год [48-60] у групі 1.1, 56 [48-62] год у групі 1.2, 51 [45-60] у групі 1.3 та год 59 [51-68] у групі 1.4. Групи 1.1-1.3 достовірно не відрізнялись від контрольної групи 1.4 ($p=0,7$) та між собою ($p=1,0$) за тривалістю госпіталізації проте мали тенденцію до зменшення

тривалості госпіталізації. Розподіл досліджуваних груп за тривалістю госпіталізації у стаціонарі наведений на рис. 5.1.

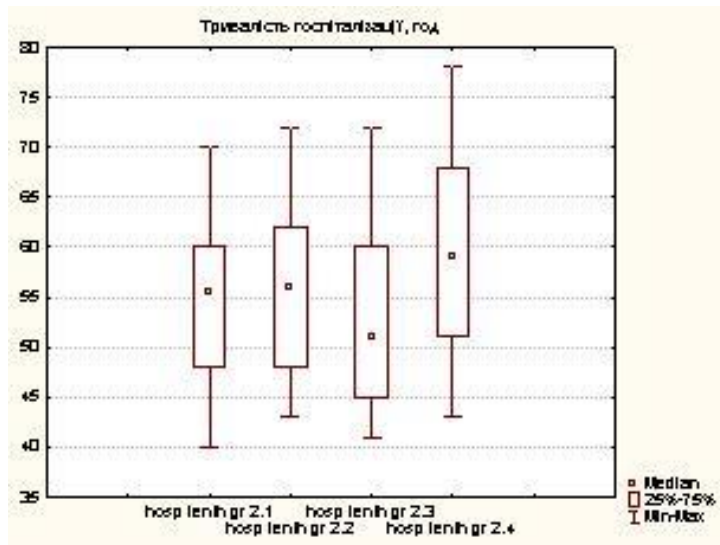


Рис. 5.1. Тривалість госпіталізації у стаціонарі в досліджуваних групах

5.2 Дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів

Інтраопераційне споживання севофлюрану було достовірно меншим в групах 2.1-2.3, порівняно із контрольною групою 2.4 ($p < 0.001$). Так споживання севофлюрану було 6,55 [5,8-7,7] мл в групі 2.1, 6,73 [5,8-7,5] мл в групі 2.2 та 6,11 [5,8-6,54] мл в групі 2.3 проти 8,21 [7,2-9,6] мл в контрольній групі 2.4.

Інтраопераційне споживання фентанілу було достовірно меншим в групах 2.1-2.3, порівняно із контрольною групою 2.4 ($p = 0,001$), при цьому пацієнти у групі 2.3 мали найменше споживання фентанілу та достовірно відрізнялись від груп 2.1 та 2.2 ($p = 0,01$). Споживання фентанілу було 0,7 [0,6-0,8] мг в групі 2.1, 0,7 [0,6-0,8] мг в групі 2.2 та 0,5 [0,4-0,5] мг в групі 2.3 проти 0,8 [0,7-0,9] мг в контрольній групі 2.4.

Післяопераційне споживання морфіну було достовірно меншим в групах 2.1-2.3, порівняно із контрольною групою 2.4 ($p < 0.05$). Так споживання морфіну у перші 24 год після операції було 5 [5-10] мг в групі 2.1, 7,5 [0-10] мг в групі 2.2 та 5 [0-10] мг в групі 2.3 проти 20 [10-20] мг в контрольній групі 2.4, загальне споживання морфіну за період госпіталізації було 20 [15-25] мг в групі 2.1, 20 [15-25] мг в групі 2.2 та 15

[10-25] мг в групі 2.3 проти 30 [20-35] мг в контрольній групі 2.4. Результати дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів наведені у таблиці 5.1 та на рис. 5.2.

Таблиця 5.1

Результати дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів

(M [Q_I-Q_{III}])

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
Інтраопераційне споживання севофлюрану, мл	6,55 [5,8-7,7]	6,73 [5,8-7,5]	6,11 [5,8-6,54]	8,21 [7,2-9,6] ¹
Інтраопераційне споживання фентанілу, мг	0,7 [0,6-0,8] ²	0,7 [0,6-0,8] ²	0,5 [0,4-0,5] ²	0,8 [0,7-0,9] ¹
Споживання морфіну за перші 24 години після операції, мг	5 [5-10]	7,5 [0-10]	5 [0-10]	20 [10-20] ¹
Загальне споживання морфіну, мг	20 [15-25]	20 [15-25]	15 [10-25]	30 [20-35] ¹

Примітка: ¹- p<0.001 (тест Крушкала-Уоліса); ²- p<0.001 (тест Мана-Уїтні)

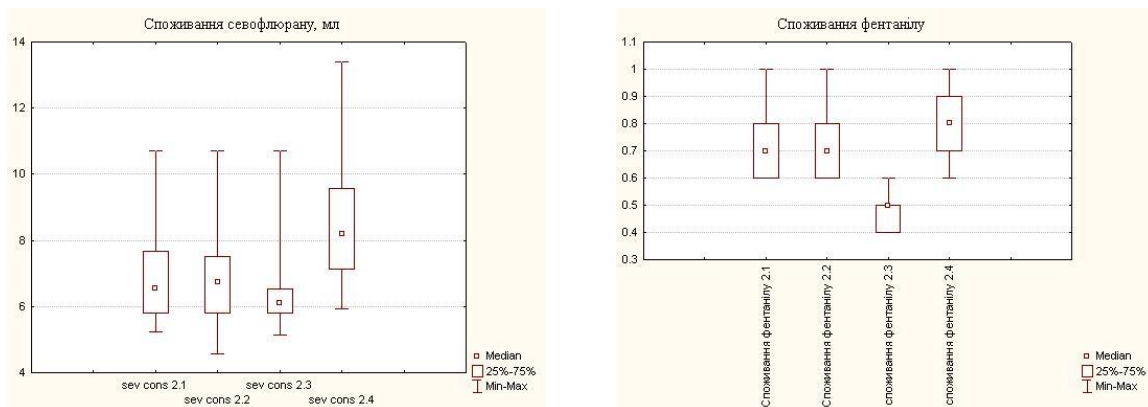


Рис. 5.2 Інтраопераційне споживання севофлюрану та фентанілу у досліджуваних групах.

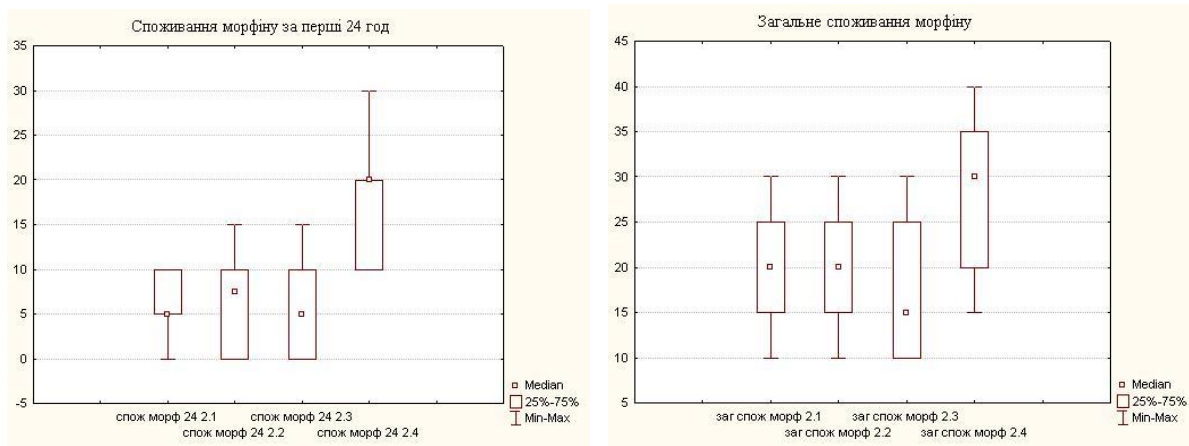


Рис. 5.3 Споживання морфіну за перші 24 години після операції та загальне споживання морфіну за час госпіталізації.

Таким чином, пацієнти груп 2.1-2.3 мали достовірно менше споживання анестетиків та опіатів як інтра- так і післяопераційно порівняно з контрольною групою.

5.3 Дослідження тривалості пробудження пацієнтів після операції

Тривалість пробудження після операції не відрізнялась у групах 2.1, 2.3 та 2.4, але була достовірно більшою у групі 2.2 ($p=0,001$). Тривалість пробудження у групі 2.1 складала 10 [7-12] хв, у групі 2.3 – 10 [5-10] хв, у групі 2.4 – 9 [8-10] хв, а у групі 2.2 – 15 [14-16] хв. Результати дослідження тривалості пробудження пацієнтів після операції відображені на рис. 5.4.

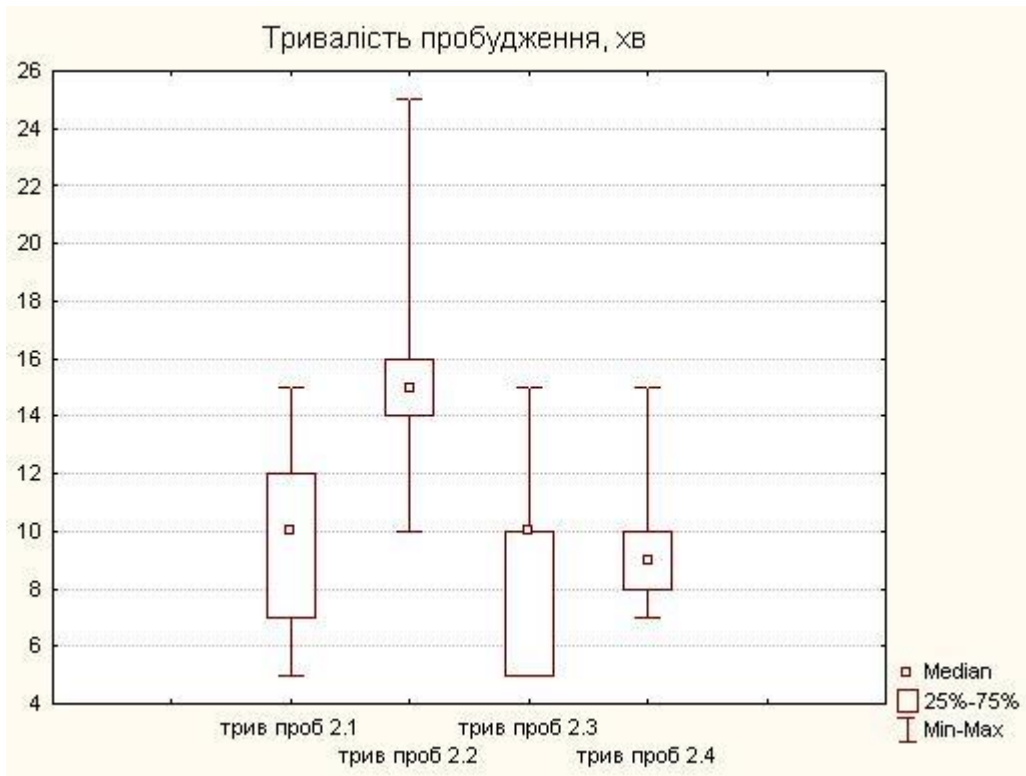


Рис. 5.4 Результати дослідження тривалості пробудження пацієнтів після операції.

5.4 Дослідження інтенсивності післяопераційного болю та якості знеболення

Більшість пацієнтів у всіх групах дослідження не мали сильного післяопераційного болю, а середній рівень болю знаходився в межах слабого або помірною болю в спокої та помірною болю при рухах. Пацієнти груп 2.1-2.3 не мали достовірних відмінностей за рівнем середнього болю протягом перших 24 годин після операції у спокої – 25 [10-13], 20 [10-30] та 23 [15-30] балів за ВАШ відповідно, пацієнти групи 2.4 мали достовірно вищий середній рівень болю у спокої – 40 [35-50] балів ($p=0,001$). За рівнем болю при рухах у перші 24 години після операції пацієнти груп 2.1-2.3 також статистично не відрізнялись – 50 [50-50], 50 [40-50] та 46 [40-50] відповідно, пацієнти контрольної групи мали достовірно вищий середній рівень болю при рухах - 60 [50-70] балів ($p=0,001$).

Через 24-48 годин після операції групи 2.1-2.4 не відрізнялись за середнім болем у спокої ($p=0,88$) та при рухах ($p=0,76$).

Час до першої аналгезії в групі 2.1 складав 5 [3-7] год, в групі 2.2 - 5 [4-5] год, в групі 2.3 - 7 [6-7] год, в групі 2.4 - 2 [1-2]. У пацієнтів груп 2.1-2.3 достовірно збільшувався час до першої аналгезії за вимогою, порівняно з контрольною групою

2.4 ($p=0,001$).

Тривалість слабого болю (до 39 мм за ВАШ) по відношенню до загального часу протягом 48 год після операції була наступною в групах: в групі 2.1 - 70 [50-80] % часу, в групі 2.2 - 62 [50-80]% часу, в групі 2.3 - 72,5 [55-80]% часу, в групі 2.4 - 30 [20-40]% часу. Тривалість болю слабкої інтенсивності була достовірно меншою в групі 2.4 порівняно з групами 2.1-2.3 ($p=0,001$).

Тривалість помірного болю (40-69 мм за ВАШ) по відношенню до загального часу протягом 48год після операції була наступною в групах: в групі 2.1 - 17,5 [10-30]% часу, в групі 2.2 - 25 [10-30]% часу, в групі 2.3 - 17,5 [10-30]% часу, в групі 2.4 - 50 [40-60]% часу. Тривалість помірного болю була достовірно більшою в групі 2.4 порівняно з групами 2.1-2.3 ($p=0,001$).

Тривалість сильного болю (більше 70мм) по відношенню до загального часу протягом 48 год після операції була наступною в групах: в групі 2.1 - 15 [10-20]% часу, в групі 2.2 - 15 [10-20]% часу, в групі 2.3 - 10 [10-20]% часу, в групі 2.4 - 20 [20-30]% часу. Тривалість сильного болю була достовірно більшою в групі 2.4 порівняно з групами 2.1-2.3 ($p=0,001$).

Кількість пацієнтів з сильним болем (біль за ВАШ ≥ 70 мм протягом 30% часу або більше) достовірно відрізнялась у групах: у групі 2.1 та 2.2 критеріям сильного болю відповідали 2 (7%) пацієнта, у групі 2.3 – 1 (3%) пацієнт, у групі 2.4 – 9 (30%) пацієнтів ($p=0,042$). При проведенні логістичного регресійного аналізу було виявлено, що пацієнти контрольної групи мали достовірно більш високі ризики розвитку сильного післяопераційного болю, порівняно з пацієнтами груп 2.1-2.3 – відношення шансів 6 95% ДІ 1,05-61. Результати дослідження інтенсивності післяопераційного болю та якості знеболення наведені у таблиці 5.2 та на рис. 5.5 – 5.7.

Таблиця 5.2

Результати дослідження інтенсивності післяопераційного болю та якості знеболення

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Середній рівень болю у спокої за ВАШ у перші 24 год після операції, бали	25 [10-30]	20 [10-30]	23 [15-30]	40 [35-50] ¹
Середній рівень болю при рухах за ВАШ у перші 24 год після операції, бали	50 [50-50]	50 [40-50]	46 [40-50]	60 [50-70] ¹
Середній рівень болю у спокої за ВАШ через 24-48 год після операції, бали	15 [10-20]	15 [5-20]	15 [10-25]	17 [10-30]
Середній рівень болю при рухах за ВАШ через 24-48 год після операції, бали	25 [15-30]	30 [15-35]	30 [10-35]	25 [20-35]
Час до першої аналгезії за вимогою, год	5 [3-7]	5 [4-5]	7 [6-7]	2 [1-2] ¹
Тривалість слабого болю (до 39 мм за ВАШ) протягом 48 год після операції, %	70 [50-80]	62 [50-80]	72,5 [55-80]	30 [20-40] ¹
Тривалість помірною болю (40-69 мм за ВАШ) протягом 48 год після операції, %	17,5 [10-30]	25 [10-30]	17,5 [10-30]	50 [40-60] ¹
Тривалість сильного болю (більше 70мм) протягом 48 год після операції, %	15 [10-20]	15 [10-20]	10 [10-20]	20 [20-30] ¹
Кількість пацієнтів з сильним болем, n (%)	2	2	1	9 ²

Примітка: ¹- p<0.001 (тест Крушкала-Уоліса); ² – p<0,05 (подвійний критерій Фішера)

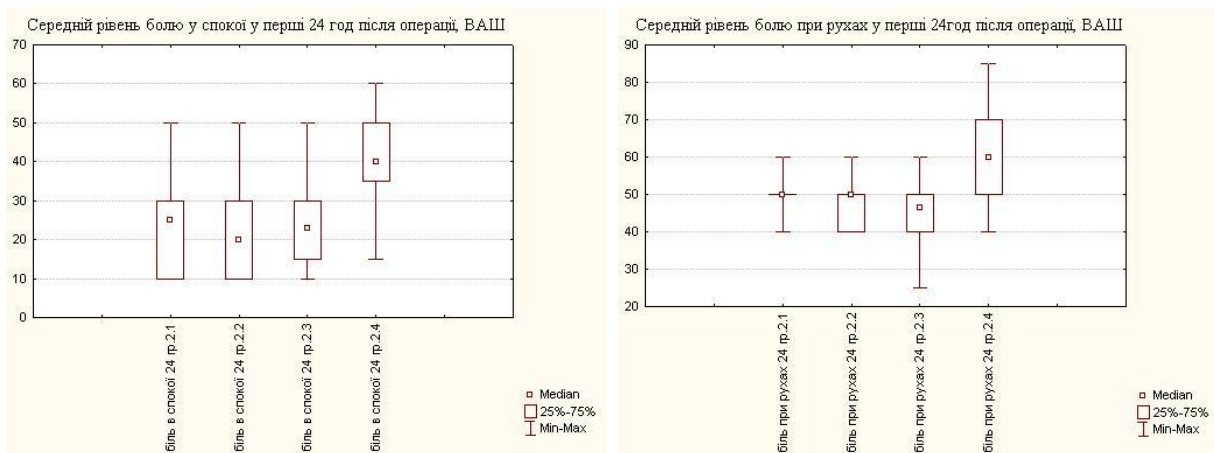


Рис. 5.5 Середній рівень болю у спокої та при рухах протягом перших 24 годин після операції у досліджуваних групах.

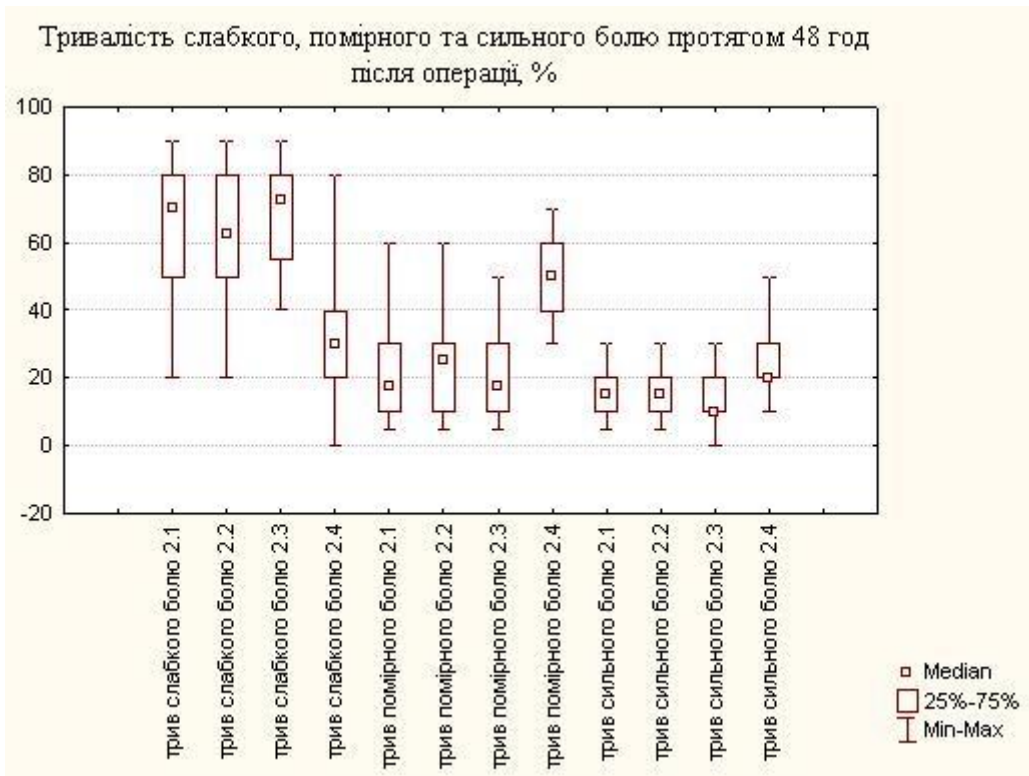


Рис. 5.6 Тривалість слабкого, помірного та сильного болю протягом 48 годин після операції у досліджуваних групах

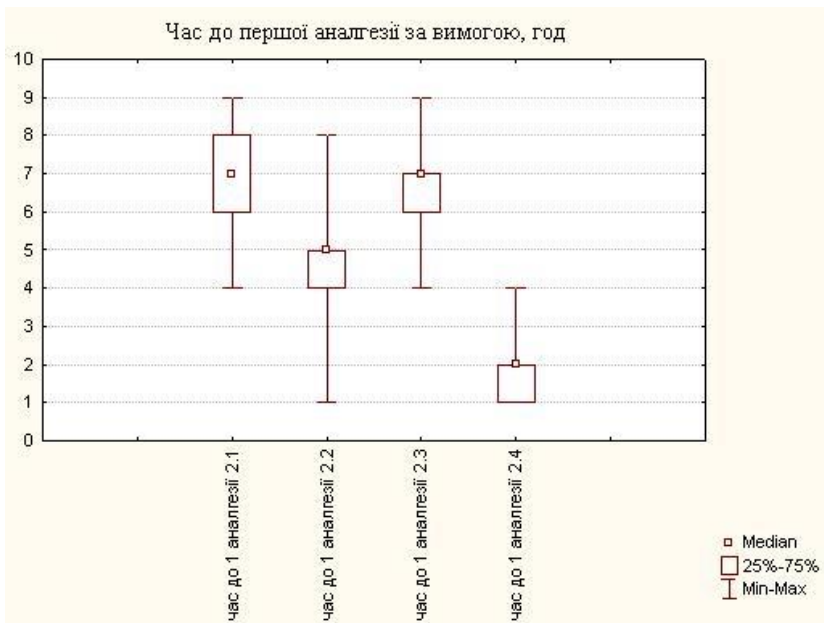


Рис. 5.7 Час до першої аналгезії за вимогою у досліджуваних групах

5.5 Дослідження якості сну

Групи 2.1 та 2.3 мали достовірно вищу якість сну порівняно з групами 2.2 та 2.4. Якість сну в групі 2.1 складала 30 [28-40] балів, в групі 2.3 30 [20-34] балів, в групі 2.2 – 70 [67-78] балів та в групі 2.4 – 67,5 [60-80] балів. Таким чином, пацієнти груп

2.1 та 2.3 не відрізнялись за якістю сну та мали достовірно кращу якість сну порівняно з пацієнтами груп 2.2 та 2.4 ($p=0,0001$, Критерій Мана-Уїтні). Результати дослідження якості сну зображені на рис. 5.8.

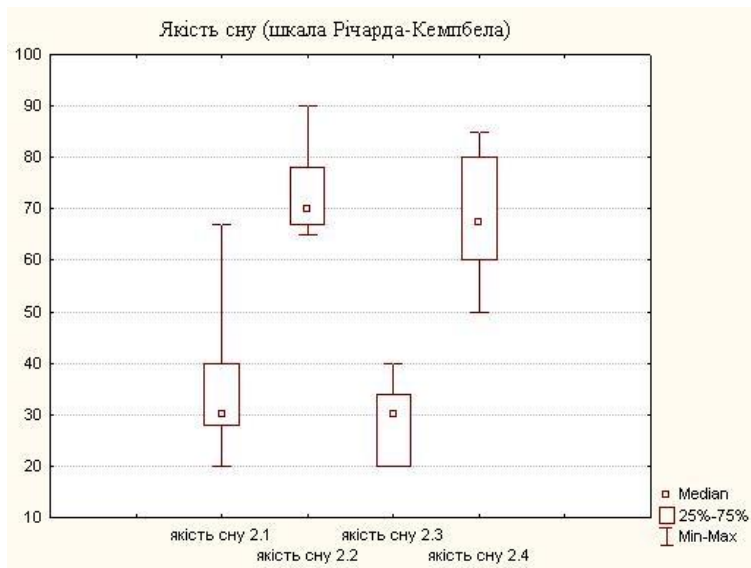


Рис. 5.8 Розподіл якості сну у пацієнтів в досліджуваних групах.

5.6 Дослідження швидкості відновлення функцій кишківника

Жоден з пацієнтів не мав таких ускладнень як кишкова непрохідність, проте пацієнти мали відмінності за швидкістю відновлення функцій кишківника. Час до першого відходження газів у групі 2.1 складав 35 [30-36] год, у групі 2.2 - 36 [30-38] год, у групі 2.3 - 34 [30-36] год та у групі 2.4 - 48 [40-50] год. Пацієнти контрольної групи мали достовірно більший час до першого відходження газів, порівняно з групами 2.1-2.3 ($p=0,001$).

Час до першої дефекації в групі 2.1 складав 40 [38-42] год, в групі 2.2 - 40 [36-48] год, в групі 2.3 - 39 [36-42] год, в групі 2.4 - 50 [48-54] год. Час до першої дефекації був достовірно більшим в групі 2.4 порівняно з групами дослідження 2.1-2.3 ($p=0,001$).

Таким чином, пацієнти досліджуваних груп у порівнянні з контрольною мали достовірно більш швидке відновлення функцій кишківника. Результати дослідження швидкості відновлення кишківника наведені у таблиці 5.3 та на рис. 5.9.

Таблиця 5.3

Результати дослідження швидкості відновлення кишківника

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
Час до першого відходження газів, год	35 [30-36]	36 [30-38]	34 [30-36]	48 [40-50] ¹
Час до першої дефекації, год	40 [38-42]	40 [36-48]	39 [36-42]	50 [48-54] ¹

Примітка: ¹ - $p < 0.001$ (тест Крушкала-Уоліса).

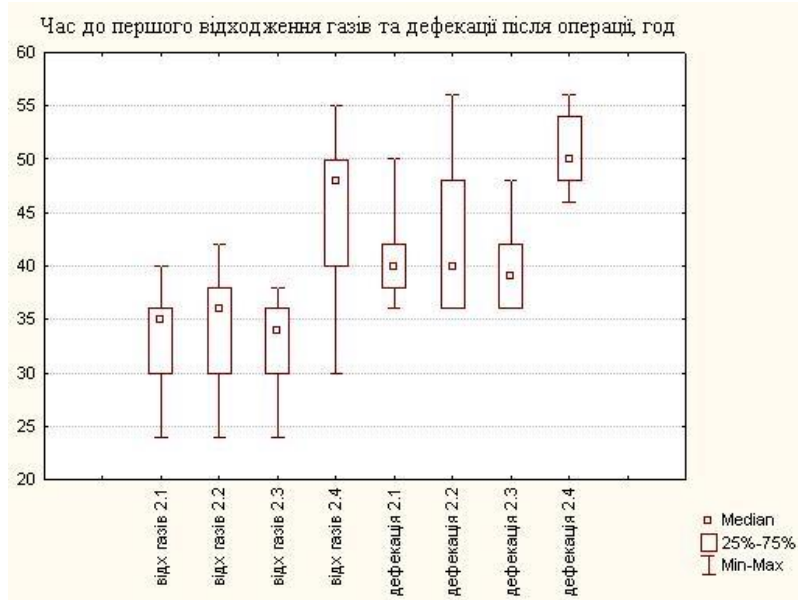


Рис. 5.9 Результати дослідження швидкості відновлення кишківника

5.7 Дослідження частоти ускладненого перебігу інтра- та післяопераційного періоду

Пацієнти всіх груп були виписані зі стаціонару. Серед інтраопераційних ускладнень у групах 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 були переважно гемодинамічні: гіпотензія, брадикардія, гіпертензія та тахікардія. Гіпотензія виникла у 3 (10%) пацієнтів у групі 2.1, 1 (3%) пацієнта в групі 2.2, 9 (30%) пацієнтів в групі 2.3 та 4 (13%) пацієнтів у групі 2.4. Групи 2.1, 2.3 та 2.4 статистично не відрізнялись за частотою гіпотензії ($p > 0,05$), пацієнти групи 2.2 мали достовірно нижчу інцидентність гіпотензії порівняно з групою 2.3 ($p = 0,012$; ВШ=14 95% ДІ 1,5-56) та не мали достовірних відмінностей порівняно з групами 2.1 та 2.4. Брадикардія виникла у 1 (3%) пацієнта групи 2.1, жодного пацієнта групи 2.2, 6 (20%) пацієнтів групи 2.3 та 2 (7%) пацієнтів групи 2.4, статистичних відмінностей за інцидентністю гіпотензії між групами не було ($p > 0,05$). Жоден пацієнт у дослідженні не потребував вазопресорної підтримки, у всіх випадках гіпотензія була скоригована зменшенням глибини анестезії та/або

внутрішньовенним болюсом кристалоїдного розчину. Більшість випадків брадикардії були скореговані зменшенням глибини анестезії; 1 пацієнту групи 2.1 та 1 пацієнту групи 2.3 було призначено розчин атропіну сульфату 0,1% 0,5 мл. Епізодів важкої брадикардії, асистолії, порушень ритму протягом дослідження зафіксовано не було.

Артеріальна гіпертензія виникла у 8 (27%) пацієнтів групи 2.1, 18 (60%) пацієнтів групи 2.2, 4 (13%) пацієнтів групи 2.3 та 17 (57%) пацієнтів групи 2.4. Інцидентність артеріальної гіпертензії була достовірно вищою у групах 2.2 та 2.4 порівняно з групами 2.1 ($p=0,035$) та 2.3 ($p=0,001$). Пацієнти групи 2.2 мали достовірно вищі шанси гіпертензії – ВШ 4 95% ДІ 1,2-14 ($p=0,018$) порівняно з групою 2.1 та ВШ 9,8 95% ДІ 2,4-46 ($p=0,001$) порівняно з групою 2.3.

Тахікардія виникла у 2 (7%) пацієнтів групи 2.1, 11 (37%) пацієнтів групи 2.2, 1 (3%) пацієнта групи 2.3 та 9 (30% пацієнтів) групи 2.4. Інцидентність тахікардії була достовірно вищою у групах 2.2 та 2.4 ($p<0,05$) порівняно з групами 2.1 та 2.3. Пацієнти груп 2.2 та 2.4 мали достовірно вищі шанси тахікардії – ВШ 8 95% ДІ 1,5-81 ($p=0,01$) та ВШ 6 95% ДІ 1,05-61 ($p=0,04$) порівняно з пацієнтами груп 2.1 та 2.3.

Нудота виникла у 1 (3%) пацієнта групи 2.1 та 2.3, 2 (7%) пацієнтів групи 2.2 та 10 (30%) пацієнтів групи 2.4, схожі результати були отримані щодо частоти блювання – у 1 пацієнта з кожної з груп 2.1, 2.2, 2.3, та у 8 (27%) пацієнтів групи 2.4. Таким чином пацієнти контрольної групи 2.4 мали достовірно вищі шанси розвитку нудоти та блювання – ВШ 10,6 95% ДІ 1,5-24 ($p=0,02$). Свербіж виник у 1 пацієнта з груп 2.1 та 2.2, жодного з пацієнтів групи 2.3 та 5 пацієнтів групи 2.4. Статистично достовірних відмінностей за частотою свербіжу виявлено не було, проте пацієнти контрольної групи мали тенденцію до більшої інцидентності свербіжу, порівняно з іншими групами (ВШ 5,8 95% ДІ 0,6-283; $p=0,18$).

Пацієнти груп 2.1-2.4 не мали достовірних відмінностей за частотою післяопераційної седації ($p>0,05$), у всіх пацієнтів рівень седації не перевищував -3 за шкалою Ричмонда та самостійно регресував протягом декількох годин після операції. У пацієнтів групи 2.2 достовірно частіше виникало післяопераційне збудження (RASS $\geq +1$), декілька пацієнтів скаржилися на відчуття тривоги та неспокою, так відношення шансів післяопераційного збудження у групі 2.2 порівняно з іншими групами

складало 6 95% ДІ 1,05-61; $p=0,04$. Інші групи не мали достовірних відмінностей за частотою післяопераційного збудження. Результати дослідження частоти інтра- та післяопераційних ускладнень наведені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Інцидентність інтра- та після операційних ускладнень у групах

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
Інтраопераційні ускладнення				
Гіпотензія	3/30	1/30*	9/30*	4/30
Брадикардія	1/30	0/30	6/30	2/30
Гіпертензія	8/30	18/30*	4/30	17/30*
Тахікардія	2/30	11/30*	1/30	9/30*
Післяопераційні ускладнення				
Нудота	1/30	2/30	1/30	10/30*
Блювання	1/30	1/30	1/30	8/30*
Свербіж	1/30	1/30	0/30	5/30
Седація (RASS ≤ -2)	6/30	3/30	6/30	5/30
Збудження (RASS $\geq +1$)	1/30	9/30*	0/30	2/30

Примітка: * - $p < 0,05$ (подвійний критерій Фішера).

5.8 Дослідження частоти розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції

За результатами дослідження когнітивних функцій перед операцією пацієнти груп 2.1-2.4 статистично не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Після операції пацієнти груп 2.1 та 2.3 мали достовірно вищі показники порівняно з пацієнтами груп 2.2 та 2.4 ($p = 0,001$). Так, за результатами тесту створення стежки (ТМТ) пацієнти груп 2.1 та 2.3 мали результати 13 [12-14] та 13 [12-13] с відповідно, а пацієнти груп 2.2 та 2.4 - 20 [18-22] та 20 [20-23] відповідно. За результатами цифрового тесту пацієнти груп 2.1 та 2.3 мали результати 14 [13-16] та 14 [13-15], а пацієнти груп 2.2 та 2.4 - 12 [10-13] та 12 [10-14] відповідно, що є достовірно гіршими ($p < 0,001$). Результати тесту MMSE були співставними та корелювали з результатами попередніх тестів – пацієнти груп 2.2 та 2.4 мали достовірно гірші показники когнітивних функцій.

Критеріям ПОКД відповідали 3 (10%) пацієнтів у групі 2.1, 12 (40%) пацієнтів у групі 2.2, 1 пацієнт у групі 2.3 та 11 (36%) пацієнтів у групі 2.4. Інцидентність ПОКД була достовірно вищою у групі 2.2 ($p = 0,005$) та у групі 2.4 ($p = 0,01$), а ризики розвитку ПОКД були достовірно вищими – ВШ 9 95% ДІ 1,9-47 та ВШ 8 95% 1,6-41 відповідно.

Результати дослідження когнітивних функцій до та після операції наведені у таблиці 5.5 та на рис. 5.7-5.9.

Таблиця 5.5

Результати дослідження когнітивних функцій

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
Тест створення стежки, до операції, с	14 [13-15]	15 [13-15]	14 [13-15]	14 [13-15]
Тест створення стежки, після операції, с	13 [12-14]	20 [18-22] ¹	13 [12-13]	20 [20-23] ¹
Цифровий тест до операції	15 [15-16]	14,5 [14-15]	15 [14-16]	15 [14-16]
Цифровий тест після операції	14 [13-16]	12 [10-13] ¹	14 [13-15]	12 [10-14] ¹
MMSE до операції	27 [26-27]	27 [26-27]	27 [26-28]	27 [26-27]
MMSE після операції	26 [26-27]	25 [24-26] ¹	27 [26-27]	26 [24-27] ¹
ПОКД, n (%)	3 (10)	12 (40) ²	1 (3)	11 (36) ²

Примітка: ¹- $p < 0.001$ (тест Мана-Уїтні); ² – $p < 0.05$ (подвійний критерій Фішера).

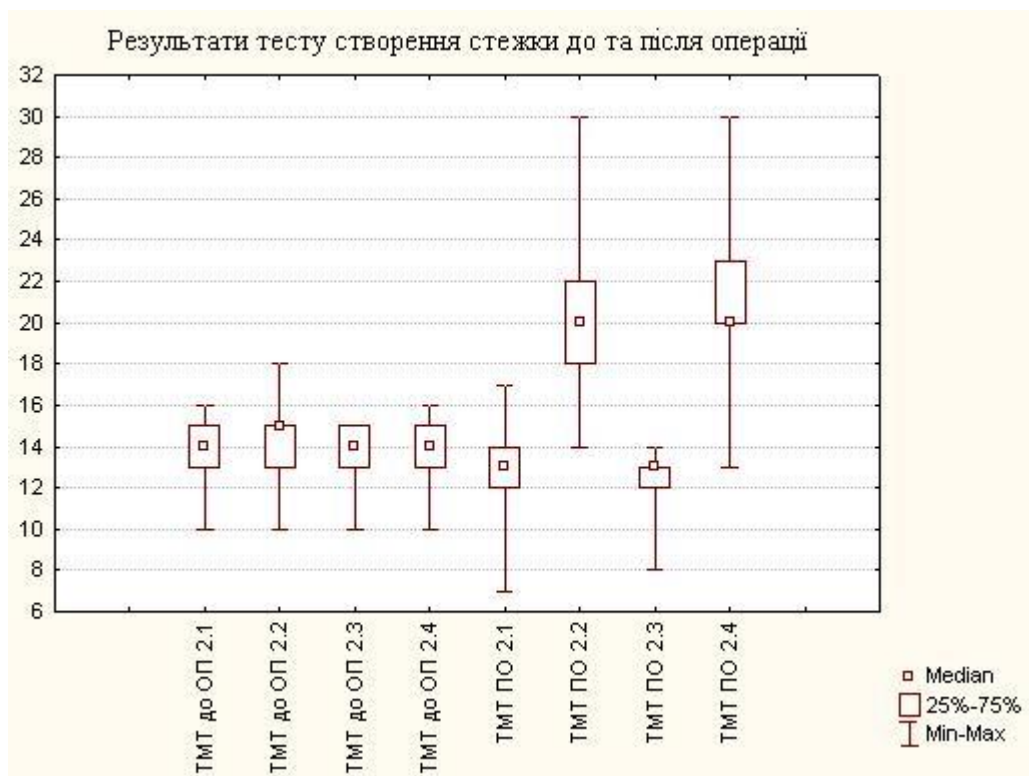


Рис. 5.10 Результати тесту створення стежки до та після операції

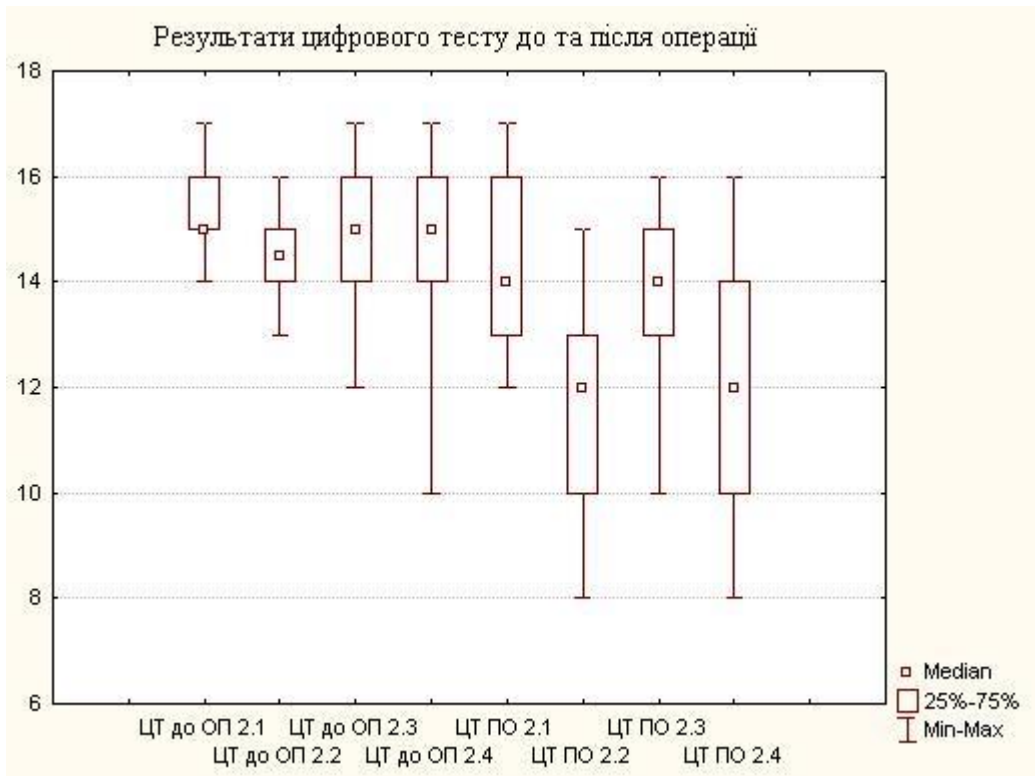


Рис. 5.11 Результати цифрового тесту до та після операції

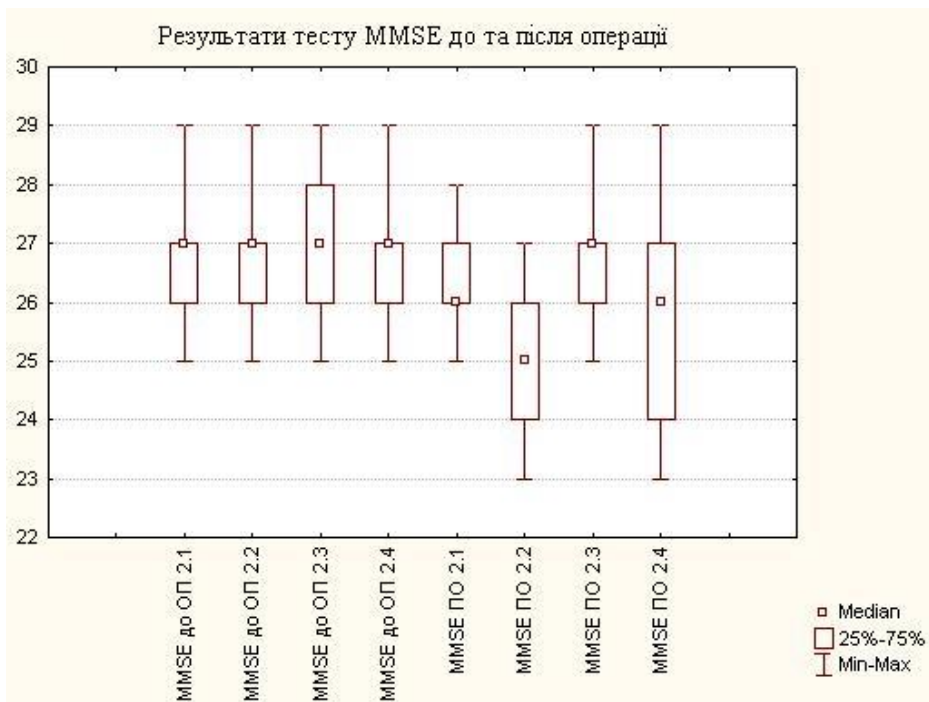


Рис. 5.12 Результати тесту MMSE до та після операції

5.9 Дослідження частоти хронізації післяопераційного болю

При проведенні планового огляду та опитуванні пацієнтів через 3 міс після ЛХЕ

критеріям хронічного післяопераційного болю (ХПОБ) відповідали по 3 (10%) пацієнта у групах 2.1 та 2.3, 4 (13%) пацієнта у групі 2.2 та 8 пацієнтів у групі 2.4 (27%). Через 6 міс після хірургічного втручання критеріям ХПОБ відповідали 1 пацієнт у групі 2.1, 1 пацієнт у групі 2.2, жоден пацієнт у групі 2.3 та 7 (23%) пацієнтів у групі 2.4. Таким чином, пацієнти контрольної групи 2.4 мали достовірно більшу інцидентність хронізації післяопераційного болю та достовірно більші шанси мати ХОПБ – ВШ 10 95% ДІ 1,2-90 ($p=0,025$). Результати дослідження частоти хронізації післяопераційного болю наведені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Результати дослідження частоти хронізації післяопераційного болю

Показник / група	Група 2.1	Група 2.2	Група 2.3	Група 2.4
Хронічний післяопераційний біль, 3 міс	3/30	4/30	3/30	8/30
Хронічний післяопераційний біль, 6 міс	1/30	1/30	0/30	8/30*

Примітка: * - $p<0,05$ (подвійний критерій Фішера)

**РОЗДІЛ 6.
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Ефективне лікування післяопераційного болю є одним з найбільш важливих результатів для пацієнтів та має значимі впливи на перебіг післяопераційного періоду, швидкість відновлення пацієнта після операції та частоту ускладнень [82]. Так, неефективно лікований біль призводить до збільшення ускладнень з боку серцево-судинної та дихальної систем, збільшення тромботичних ускладнень, уповільнення відновлення функції кишківника, пригнічення імунітету та збільшення ризиків хронізації болю [83].

Ефективність лікування післяопераційного болю в світі залишається низькою, в середньому близько третини пацієнтів відчують сильний біль, третина пацієнтів відчуває помірний біль після різних хірургічних втручань (). ЛХЕ загалом асоціюються з меншим болем, порівняно з відкритими абдомінальними втручаннями, проте біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та основною причиною відтермінування виписки пацієнта [1, 84]. За даними різних авторів, 35-65% пацієнтів відчують помірний та сильний біль в животі та плечі протягом перших 24-48 годин після лапароскопічної ХЕ [84, 85].

Післяопераційний біль після ЛХЕ є мультифакторним та складним, включаючи такі механізми болю: соматичний біль через проникнення троакарів через передню черевну стінку, вісцеральний біль внаслідок швидкого роздування черевної порожнини зі стисненням судин та нервів та активацією прозапальних медіаторів, вісцеральний біль в зоні оперативного втручання – жовчного міхура, печінки, діафрагми, очеревини, рефлекторний біль в дерматомі С4 (біль в плечі) – переважно внаслідок роздування очеревини та подразнення діафрагмального нерву [3]. Таким чином, багатокомпонентний больовий синдром вимагає мультимодального знеболення після ЛХЕ.

Опіати, що використовують для післяопераційної аналгезії, часто викликають побічні ефекти, такі як закрепи, нудота, блювання, свербіж, пригнічення дихання, седація, що перешкоджають швидкій мобілізації та одужанню пацієнта після малоінвазивних хірургічних втручань. При цьому 80% пацієнтів потребують призначення опіатів для лікування болю після ЛХЕ [1, 85]. На сьогоднішній день

тривають дослідження альтернативних та адьювантних препаратів для лікування периопераційного болю під час ЛХЕ. Найбільш перспективними в цьому напрямку є лідокаїн, кетамін, дексмедетомідин. За даними фундаментальних досліджень щодо вісцерального болю після ЛХЕ [4], виникнення гіпералгезії, периферичної та центральної сенситизації є клінічно значимою ланкою розвитку периопераційного больового синдрому та хронізації болю. Саме на ці механізми впливають препарати, заплановані до дослідження, завдяки блоку нейрональної трансмісії больових імпульсів, НМДА-рецепторів, рецепторів G-протеїну, модуляції больових імпульсів та протизапального ефекту [4].

За даними різних досліджень, лідокаїн має аналгетичні, анти-гіпералгетичні, протизапальні властивості, та за висновками метааналізів [5, 40, 84] периопераційна інфузія лідокаїну може знижувати інтенсивність болю, споживання опіатів, скорочувати терміни госпіталізації та зменшувати частоту побічних ефектів (нудота, блювання) після абдомінальних хірургічних втручань [5]. Проте більшість досліджень мають низький рівень доказовості, є геетрогенними за дизайном, тому залишається необхідність у подальших контрольованих дослідженнях периопераційної інфузії лідокаїну.

Використання антагоністів НМДА-рецепторів є іншим напрямком покращення ефективності периопераційного знеболення. Механізмом аналгетичного ефекту кетаміну є модуляція болю на рівні центральної нервової системи [6]. Ряд авторів повідомляють про зниження інтенсивності післяопераційного болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при використанні периопераційної інфузії кетаміну [85], але дослідження переважно гетерогенні з невеликою кількістю пацієнтів та відсутністю плацебо-контролю.

Дексмедетомідин, селективний агоніст альфа-2-адренорецепторів, має седативний, аналгетичний та опіоїд-зберігаючий ефекти при периопераційному застосуванні [9]. Декілька авторів повідомляють про зниження інтенсивності болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при периопераційному призначенні інфузії дексмедетомідину [10, 86, 87, 88].

Таким чином, на сьогоднішній день в Україні та в світі зокрема залишається не дослідженою проблема лікування болю після лапароскопічних холецистектомій, предиктори сильного післяопераційного болю, а також відсутня стандартизована тактика періопераційної аналгезії. В зв'язку з цим, метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування періопераційного болю під час лапароскопічних холецистектомій шляхом застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексметомідину.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Встановити предиктори болю високої інтенсивності під час лапароскопічних холецистектомій
2. Дослідити ефективність та безпечність інфузії лідокаїну для періопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій
3. Дослідити ефективність та безпечність інфузії кетаміну для періопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій
4. Дослідити ефективність та безпечність інфузії дексметомідину для періопераційної аналгезії під час лапароскопічних холецистектомій
5. На основі отриманих даних науково обґрунтувати та розробити алгоритм періопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій

Дослідження проводилось на одній з клінічних баз кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні №1. В основу роботи покладено аналіз лікування та перебігу післяопераційного періоду 220 пацієнтів, яким проводились лапароскопічні холецистектомії.

Для вирішення поставлених задач та досягнення мети дослідження було проведено два окремих дослідження: обсерваційне дослідження предикторів сильного післяопераційного болю та проспективне рандомізоване контрольоване дослідження ефективності та безпечності застосування інфузії лідокаїну, кетаміну та дексметомідину під час ЛХЕ.

Пацієнтів включали у дослідження від моменту госпіталізації для проведення

хірургічного втручання та отриманої згоди на участь у дослідженні та у подальшому спостерігали до виписки зі стаціонару.

В дисертаційну роботу були включені пацієнти 5 досліджуваних груп, розділені на підгрупи, залежно від задач, які вирішувало конкретне дослідження.

Група 1 (n=100) – група, що включала пацієнтів після ЛХЕ, зі слабким та помірним післяопераційним болем (підгрупа 1.2) або сильним післяопераційним болем (підгрупа 1.1);

Група 2 (n=120) – група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та була розподілена на 4 підгрупи:

Група 2.1 (n=30) – група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії лідокаїну;

Група 2.2 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії кетаміну;

Група 2.3 (n=30) - група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ та у яких досліджували ефективність та безпечність застосування інфузії дексметомідину;

Група 2.4 (n=30) – контрольна група, що включала пацієнтів, яким планувалась ЛХЕ.

Кінцевими точками оцінки були результати лікування таких пацієнтів, на які могла вплинути якість післяопераційної аналгезії - тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації, рівень летальності. Вторинними результатами лікування були: споживання анестетиків (севофлюрану); споживання опіатів (інтра- та післяопераційно); тривалість пробудження (час від кінця операції до екстубації); середня інтенсивність болю (спокій/рухи) за ВАШ; кількість пацієнтів, що мали помірний та сильний біль; час до першої аналгезії на вимогу; якість сну; відновлення перистальтики кишківника (час до першого відходження газів та дефекації); частота розвитку когнітивних дисфункцій та хронізації болю; частота ускладнень.

За результатами першої частини дисертаційного дослідження, предикторами сильного післяопераційного болю були: жіноча стать – ВШ 3 95% ДІ [0,95-10,43]; молодий вік (18-30 років) – ВШ 14,6 95% ДІ [3-86,9]; наявність сильного

передопераційного болю – ВШ 40 95% ДІ [10-155]; наявність хронічного болю в анамнезі – ВШ 8 95% ДІ [2-34]; наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі – ВШ 13,5 95% ДІ [4-50]. Такі результати співставляються з результатами інших авторів, що досліджували предиктори сильного післяопераційного болю. Жіноча стать була визначена предиктором сильного болю після операції у 10 з 32 досліджень, що ввійшли до мета-аналізу, опублікованому у 2009 році [22, 89]. У більшості досліджень вік мав негативну кореляцію зі споживанням анальгетиків та з інтенсивністю болю [22]. Тривожність також була достовірним предиктором сильного післяопераційного болю у 15 з 32 досліджень [22, 90] та асоціювалась з підвищеним споживанням анальгетиків. За даними інших авторів, пацієнти, з сильним післяопераційним болем, мали достовірно вищий рівень болю до операції [91].

Проте опубліковані дослідження були невеликими та найчастіше рестроспективними, у більшості досліджень автори аналізували сукупну виборку післяопераційних пацієнтів, та лише мала кількість досліджень включала пацієнтів після ЛХЕ. В Україні подібних публікацій при проведенні літературного пошуку виявлено не було.

У нашому дисертаційному дослідженні були отримані нові достовірні дані на великій виборці пацієнтів щодо предикторів сильного післяопераційного болю після ЛХЕ. Таким чином, предикторами сильного післяопераційного болю після ЛХЕ були: молодий вік (18-30 років), жіноча стать, наявність сильного передопераційного болю (7 або більше балів за ВАШ), наявність хронічного болю, тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі.

У другій частині дисертаційного дослідження були отримані наступні результати. Інтраопераційна внутрішньовенна інфузія лідокаїну виявилась ефективною для покращення знеболення пацієнтів після ЛХЕ. Застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну знижувало інтраопераційне споживання севофлюрану на 23% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, не впливало на швидкість післяопераційного пробудження пацієнта, знижувало післяопераційне споживання морфіну на 35%. Завдяки інфузії лідокаїну у

досліджуваній групі вдалось достовірно покращити якість знеболення: зменшити інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції, збільшити час до першої аналгезії за вимогою (на 3 год, $p=0,001$), зменшити тривалість помірною та сильного болю протягом перших 48 год після операції на 35% та кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (ВШ 6 95% ДІ 1,05-61).

Інфузія лідокаїну асоціювалась з кращою якістю сну протягом першої доби після операції - 30 [28-40] балів за шкалою Річарда-Кемпбела проти 67,5 [60-80] балів у контрольній групі, збереженням показників когнітивних функцій та зменшенням ризиків післяопераційної когнітивної дисфункції (ВШ 0,19 95% ДІ 0,05-0,8). Швидкість відновлення функцій кишечника у групі лідокаїну була достовірно кращою, порівняно з контрольною групою – час до першого відходження газів 35 [30-36] год проти 48 [40-50] год ($p=0,001$), час до першої дефекації 40 [38-42] проти 50 [48-54] год. У пацієнтів з групи 2.1 (лідокаїну) інцидентність хронізації післяопераційного болю була достовірно нижчою, порівняно з контрольною групою (ВШ 10 95% ДІ 1,2-90, $p=0,025$).

Щодо інцидентності ускладнень, інфузія лідокаїну не впливала на частоту гіпотензії та брадикардії, але достовірно зменшувала частоту тахікардії та гіпертензії - ВШ 0,17 95% ДІ 0,03-0,9 ($p=0,04$) та ВШ 0,28 95% ДІ 0,09-0,8 ($p=0,03$) відповідно, інфузія лідокаїну також знижувала інцидентність нудоти та блювання – ВШ 0,09 95% ДІ 0,01-0,8, $p=0,026$.

Інтраопераційна внутрішньовенна інфузія кетаміну виявилась ефективною для покращення знеболення пацієнтів після ЛХЕ. Застосування внутрішньовенної інфузії кетаміну знижувало інтраопераційне споживання севофлюрану на 18% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, знижувало післяопераційне споживання морфіну на 35%. Завдяки інфузії кетаміну у досліджуваній групі вдалось достовірно покращити якість знеболення: зменшити інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції, збільшити час до першої аналгезії за вимогою (на 3 год, $p=0,001$), зменшити тривалість помірною та сильного болю протягом перших 48 год після операції на 30% та кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (ВШ 6 95% ДІ 1,05-61).

Інфузія кетаміну асоціювалась зі збільшенням часу пробудження пацієнта після операції на 40% та не впливала на якість сну протягом першої доби після операції порівняно з контрольною групою. Пацієнти в групі кетаміну мали достовірно гірші показники когнітивних функцій та вищу інцидентність ПОКД (ВШ 5,2 95% ДІ 1,3-21) порівняно з групами дослідження, та достовірно не відрізнялись за цими показниками від контрольної групи. Швидкість відновлення функцій кишківника у групі кетаміну була достовірно кращою, порівняно з контрольною групою – час до першого відходження газів 36 [30-38] год проти 48 [40-50] год ($p=0,001$), час до першої дефекації 40 [36-42] проти 50 [48-54] год. У пацієнтів з групи 2.2 (кетаміну) інцидентність хронізації післяопераційного болю була достовірно нижчою, порівняно з контрольною групою (ВШ 10 95% ДІ 1,2-90, $p=0,025$).

Щодо інцидентності ускладнень, інфузія кетаміну не впливала на частоту гіпотензії та брадикардії порівняно з контрольною групою, інцидентність гіпертензії та тахікардії в групі кетаміну була достовірно більшою ніж в інших групах дослідження (гр.2.1 та 2.3) та достовірно не відрізнялась від контрольної групи. Інфузія кетаміну також знижувала інцидентність нудоти та блювання – ВШ 0,14 95% ДІ 0,03-0,7, $p=0,02$. Інфузія кетаміну збільшувала ризики післяопераційної ажитації – ВШ 6 95% ДІ 1,05-61, $p=0,04$.

Таким чином, інфузія кетаміну зменшувала споживання опіатів та анестетиків, покращувала якість знеболення та зменшувала частоту опіод-асоційованих побічних ефектів, проте не впливала на гемодинамічну реакцію при індукції в анестезію та карбоперитонеумі, збільшувала тривалість пробудження після анестезії та ризики післяопераційного збудження.

Інтраопераційна внутрішньовенна інфузія дексметомідину була ефективною для покращення знеболення пацієнтів після ЛХЕ. Застосування внутрішньовенної інфузії дексметомідину знижувало інтраопераційне споживання севофлюрану на 25% та фентанілу на 37% порівняно з контрольною групою, не впливало на швидкість післяопераційного пробудження пацієнта, знижувало післяопераційне споживання морфіну на 50%. Завдяки інфузії дексметомідину у досліджуваній групі вдалось достовірно покращити якість знеболення: зменшити інтенсивність болю у спокої та

при рухах протягом перших 24 год після операції, збільшити час до першої аналгезії за вимогою (на 5 год, $p=0,001$), зменшити тривалість помірного та сильного болю протягом перших 48 год після операції на 42% та кількість пацієнтів з сильним післяопераційним болем (ВШ 12 95% ДІ 1,4-105).

Інфузія дексмететомідину асоціювалась з кращою якістю сну протягом першої доби після операції - 30 [20-34] балів за шкалою Річарда-Кемпбела проти 67,5 [60-80] балів у контрольній групі, збереженням показників когнітивних функцій та зменшенням ризиків післяопераційної когнітивної дисфункції (ВШ 0,05 95% ДІ 0,004-0,001). Швидкість відновлення функцій кишківника у групі дексмететомідину була достовірно кращою, порівняно з контрольною групою – час до першого відходження газів 34 [30-36] год проти 48 [40-50] год ($p=0,001$), час до першої дефекації 39 [38-42] проти 50 [48-54] год. У пацієнтів з групи 2.3 (дексмететомідину) інцидентність хронізації післяопераційного болю була достовірно нижчою, порівняно з контрольною групою ($p=0,004$).

Щодо інцидентності ускладнень, інфузія дексмететомідину достовірно не впливала на частоту гіпотензії та брадикардії, але достовірно зменшувала частоту тахікардії та гіпертензії - ВШ 0,08 95% ДІ 0,01-0,68 ($p=0,01$) та ВШ 0,11 95% ДІ 0,03-0,4 ($p=0,0004$) відповідно, інфузія дексмететомідину також знижувала інцидентність нудоти та блювання – ВШ 0,08 95% ДІ 0,009-0,7, $p=0,01$.

При загальному аналізі ефективності та безпечності внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину під час ЛХЕ, у порівнянні з контрольною групою, було виявлено, що групи 2.1-2.3 достовірно не відрізнялись від контрольної групи 2.4 ($p=0,7$) та між собою ($p=1,0$) за тривалістю госпіталізації, проте мали тенденцію до зменшення тривалості госпіталізації. Так, тривалість госпіталізації в стаціонарі складала 55,5 год [48-60] у групі 2.1, 56 [48-62] год у групі 2.2, 51 [45-60] у групі 2.3 та год 59 [51-68] у групі 2.4. Інші автори повідомляли про зменшення тривалості госпіталізації при застосуванні інтраопераційної інфузії лідокаїну [5], що було виявлено на більших виборках пацієнтів. Щодо впливу інфузії кетаміну та дексмететомідину на тривалість госпіталізації опубліковані дані на сьогоднішній день відсутні.

У досліджуваних групах 2.1-2.3 вдалося зменшити інтраопераційне споживання севофлюрану та фентанілу, післяопераційне споживання морфіну. Так, інтраопераційне споживання севофлюрану складало 6,55 [5,8-7,7] у групі 2.1, 6,73 [5,8-7,5] у групі 2.2, 6,11 [5,8-6,54] у групі 2.3 та 8,2 [7,2-9,6] у групі 2.4 ($p=0,001$). Інтраопераційне споживання фентанілу було 0,7 [0,6-0,8] мг у групі 2.1, 0,7 [0,6-0,8] мг у групі 2.2, 0,5 [0,4-0,5] мг у групі 2.3 та 0,8 [0,7-0,9] мг у групі 2.4 ($p=0,001$). Післяопераційне споживання морфіну за перші 24 години після операції було 5 [5-10]мг у групі 2.1, 7,5 [0-10] мг у групі 2.2, 5 [0-10] мг у групі 2.3 та 20 [10-20] мг у групі 2.4 ($p=0,001$), загальне післяопераційне споживання морфіну було 20 [15-25]мг у групі 2.1, 20 [15-25] мг у групі 2.2, 15 [10-25] мг у групі 2.3 та 30 [20-35] мг у групі 2.4 ($p=0,001$). Такі дані співвідносяться з даними інших авторів, які повідомляли про зменшення післяопераційного споживання опіатів при використанні інфузії лідокаїну [9, 84], кетаміну [43, 85] та дексмететомідину [23, 87-89].

Із застосуванням внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину вдалося достовірно знизити інтенсивність післяопераційного болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції (табл. 5.2), зменшити тривалість болю помірної та високої інтенсивності та кількість пацієнтів з сильним болем (ВШ 6 95% ДІ 1,05-6). За даними інших авторів, внутрішньовенна інфузія лідокаїну також зменшувала інтенсивність болю у ранньому післяопераційному періоді (24 год) після відкритих та лапароскопічних абдомінальних втручань [38, 85], інфузія кетаміну зменшувала інтенсивність болю протягом перших 6 год після операції та збільшувала час до першої вимоги аналгезії [16, 86]; у опублікованому мета-аналізі досліджень інфузія дексмететомідину не впливала на інтенсивність післяопераційного болю, проте мала опіат-зберігаючий ефект .

У групах, де застосовували інфузію лідокаїну та дексмететомідину, вдалося достовірно покращити якість сну у першу добу після операції, що також було повідомлено у 1 проспективному дослідженні інтраопераційного системного лідокаїну (9) та не досліджувалось щодо дексмететомідину. Якість сну залишалась не змінною у групі кетаміну та контрольній групі.

Швидкість відновлення функцій кишківника була кращою у групах дослідження

2.1-2.3 (час до першого відходження газів у групі 2.1 35 [30-36] год, у групі 2.2 36 [30-38] год, у групі 2.3 34 [30-36] год, у групі 2.4 48 [40-50] год; час до першої дефекації у групі 2.1 40 [38-42] год, у групі 2.2 40 [36-48], у групі 2.3 39 [36-42] год, у групі 2.4 50 [48-54] год). Схожі дані були отримані авторами мета-аналізу, де лідокаїн достовірно зменшував час до першого відходження газів (MD -5.49 hours, 95% CI -7.97 to -3.00), швидкості відновлення перистальтики (MD -6.12 hours, 95% CI -7.36 to -4.89) та зменшення ризиків динамічної кишкової непрохідності [41].

Інфузія лідокаїну та дексметомідину достовірно знижувала ризики таких інтраопераційних ускладнень як гіпертензія (ВШ 0,28 95% ДІ 0,09-0,8 ($p=0,03$) та ВШ 0,11 95% ДІ 0,03-0,4 ($p=0,0004$) відповідно) та тахікардія (ВШ 0,17 95% ДІ 0,03-0,9 ($p=0,04$) та ВШ 0,08 95% ДІ 0,01-0,68 ($p=0,01$) відповідно); також у всіх групах дослідження (2.1-2.3) зменшувався ризик післяопераційних опіат-асоційованих побічних ефектів – нудоти та блювання. Інцидентність нудоти та блювання була достовірно вищою у пацієнтів контрольної групи (ВШ 10,6 95% ДІ 1,5-24, $p=0,02$). У групі застосування інфузії кетаміну достовірно збільшувались ризики післяопераційного збудження, порівняно з іншими групами дослідження та контрольною групою (ВШ 9 95% ДІ 1,05-61, $p=0,04$). Схожі дані були отримані іншими авторами – інфузія дексметомідину значимо зменшувала ризики гемодинамічних інтраопераційних реакцій на інтубацію, карбоперитореум та екстубацію [10, 88]. Інтраопераційна інфузія лідокаїну під час відкритих та лапароскопічних абдомінальних втручань зменшувала інцидентність нудоти та блювання (11, 12, 85), інфузія кетаміну знижувала інцидентність опіат-асоційованих нудоти та блювання [86], інфузія дексметомідину знижувала частоту нудоти після різних хірургічних втручань [24]. Щодо побічних ефектів кетаміну – більшість авторів не відмічають достовірного збільшення частоти післяопераційних галюцинацій та кошмарів [92, 93], проте частоту післяопераційного збудження більшість авторів не досліджували, а виборки пацієнтів були переважно малими.

Результати дослідження когнітивних функцій показали відсутність достовірного зниження результатів тесту створення стежки (ТМТ), цифрового тесту та MMSE після операції у групах лідокаїну та дексметомідину (табл. 5.5), та достовірне

зниження когнітивних функцій у групах кетаміну та контрольній ($p=0,001$). Інцидентність ПОКД була достовірно вищою в групі кетаміну (12 з 30 пацієнтів, ВШ 9 95% ДІ 1,9-47, $p=0,005$) та контрольній групі (11 з 30 пацієнтів, ВШ 8 95% 1,6-41, $p=0,001$). Інші автори також повідомляли про негативні ефекти кетаміну (17, 92) на післяопераційні когнітивні функції, ефекти лідокаїну та дексмететомідину на когнітивні функції після ЛХЕ не досліджувались.

Частота хронізації післяопераційного болю через 6 міс. була достовірно вищою в контрольній групі, порівняно з усіма групами дослідження (7 пацієнтів з 30 проти 1 пацієнта у групі 2.1 та 2.2 та жодного пацієнта у групі 2.3) – ВШ 10 95% ДІ 1,2-90, $p=0,025$. Схожі дані були отримані іншими авторами щодо лідокаїну [5, 94] та дексмететомідину після різних хірургічних втручань [87, 88].

Таким чином, інтраопераційна інфузія лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину достовірно зменшувала інтраопераційне споживання анестетиків та опіатів, післяопераційне споживання опіатів, інтенсивність післяопераційного болю та кількість пацієнтів з сильним болем; збільшувала якість післяопераційного знеболення та час до першої аналгезії за вимогою. Інфузія лідокаїну та дексмететомідину достовірно покращувала якість сну у першу добу після операції, зменшувала ризики післяопераційної когнітивної дисфункції та не впливала на тривалість пробудження після операції. Інфузія кетаміну подовжувала час пробудження після операції, асоційовалася зі збільшенням ризиків післяопераційного збудження та не впливала на якість сну та інцидентність ПОКД порівняно з контрольною групою. Інфузія лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину прискорювала післяопераційне відновлення функцій кишківника та зменшувала ризики опіат-асоційованих побічних ефектів (нудота та блювання). Інтраопераційне застосування лідокаїну та дексмететомідину зменшували гемодинамічну реакцію на інтубацію та карбопериторнеум та ризики тахікардії та гіпертензії. Пацієнти контрольної групи мали достовірно більші шанси на розвиток хронічного післяопераційного болю після через 6 міс.

АЛГОРИТМ ПЕРИОПЕРАЦІОНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ДЛЯ ЛАПАРСОКПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ

В рамках проведеного дисертаційного дослідження було обґрунтовано алгоритм періопераційної аналгезії для ЛХЕ. Використання такого алгоритму дозволяє виявити пацієнтів з ризиком сильного післяопераційного болю та оптимізувати періопераційне знеболення призначенням внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну або дексмететомідину. При цьому кетамін не має бути обраним у пацієнтів з наявними розладами сну або ризиками ПОКД (старечий вік, деменція тощо). Використання такого алгоритму дозволяє покращити якість знеболення, зменшити ризики сильного післяопераційного болю, споживання анестетиків та опіатів (інтра- та післяопераційно), зменшити ризики опіат-асоційованих нудоти та блювання та хронізації післяопераційного болю. Алгоритм періопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій наведено на рис. 5.13.

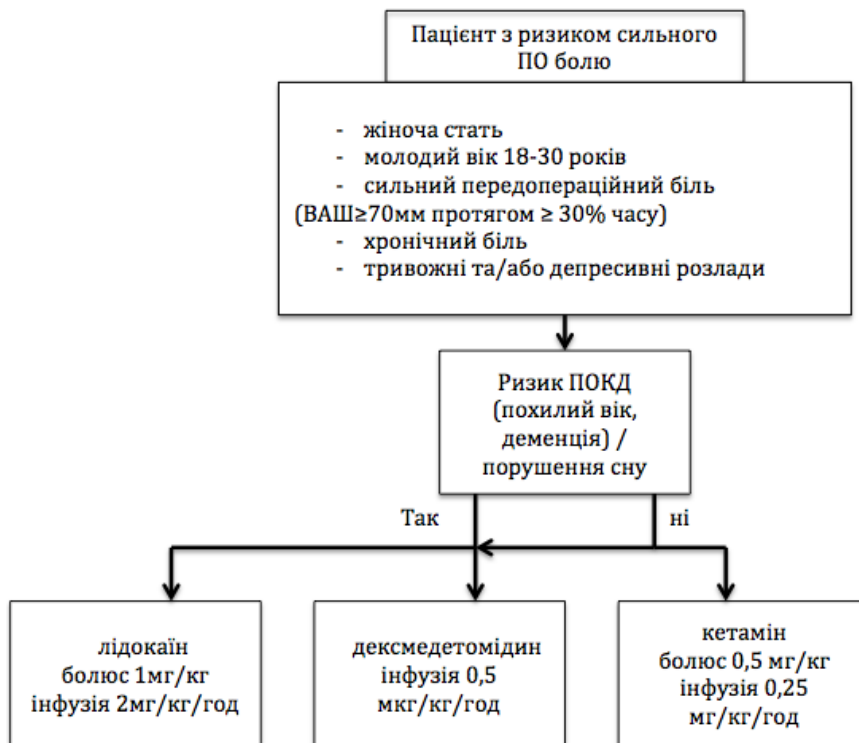


Рис. 5.13 Алгоритм періопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій

ВИСНОВКИ

1. Біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та у 17-41% пацієнтів основною причиною відтермінування виписки. Ефективність

лікування болю залишається незадовільною – більше 30% пацієнтів відчувають сильний / помірний біль та більше 70% потребують призначення системних опіатів з розвитком опіат-асоційованих побічних ефектів. Тому пошук нових адьювантів анальгезії при ЛХЕ залишається актуальним.

2. Визначені предиктори сильного післяопераційного болю після ЛХЕ: жіноча стать (OR 3 95% CI 0,95; 10,43); молодий вік 18-30 років (OR 14,6 95% CI 3; 86,9); наявність сильного передопераційного болю (OR 40 95% CI 10; 155); наявність хронічного болю в анамнезі (OR 8 95% CI 2; 34); наявність тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі (OR 13,5 95% CI 4; 50).

3. Застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 23% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95% CI 1,05-61), збільшує час до першої анальгезії за вимогою на 3 год ($p = 0,001$); покращує якість сну у першу добу після операції ($p < 0,001$) та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p = 0,001$); зменшує ризики ПОКД (OR 0,19 95% CI 0,05; 0,8) та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою (OR 10 95% CI 1,2; 90). Застосування інфузії лідокаїну зменшувало ризики тахікардії (OR 0,17 95% CI 0,03; 0,9) та гіпертензії (OR 0,28 95% CI 0,09; 0,8) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,09 95% CI 0,01; 0,8) у післяопераційному періоді.

4. Застосування внутрішньовенної інфузії кетаміну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 18% та фентанілу на 12% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95% CI 1,05-61), збільшує час до першої анальгезії за вимогою на 3 год ($p = 0,001$); пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p = 0,001$) та зменшує ризики хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою (OR 10 95% CI 1,2; 90). Інфузія кетаміну збільшує тривалість пробудження після операції на 40% та ризики

післяопераційної ажитації (OR 6 95% CI 1,05-61). Застосування інфузії кетаміну зменшувало ризики нудоти та блювання (OR 0,14 95% CI 0,03; 0,7) у післяопераційному періоді.

5. Застосування внутрішньовенної інфузії дексметомідину під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 25% та фентанілу на 37% порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 50%; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 12 95% CI 1,4-105), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 5 год ($p = 0,001$); покращує якість сну у першу добу після операції ($p < 0,001$) та пришвидчує післяопераційне відновлення функції кишківника ($p = 0,001$); зменшує ризики ПОКД (OR 0,05 95% CI 0,004;0,01) та хронізації післяопераційного болю порівняно з контрольною групою ($p = 0,004$). Застосування інфузії дексметомідину зменшувало ризики тахікардії (OR 0,08 95% CI 0,01; 0,68) та гіпертензії (OR 0,11 95% CI 0,03; 0,4) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,08 95% CI 0,009; 0,01) у післяопераційному періоді.

6. Науково обґрунтовано та розроблено алгоритм периопераційної аналгезії для лапароскопічних холецистектомій, що дозволяє зменшити споживання опіатів та інцидентність опіат-асоційованих побічних ефектів, а також підвищити якість післяопераційного знеболення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для пацієнтів з високим ризиком сильного післяопераційного болю: жіночої статі, молодого віку (18-30 років), з наявністю сильного передопераційного болю або хронічного болю в анамнезі, з наявністю тривожних та/або депресивних розладів в анамнезі, рекомендованим є інтраопераційне застосування адьювантів аналгезії – лідокаїну, дексметомідину або кетаміну, та моніторинг післяопераційного болю за ВАШ кожні 2 години.

2. Інтраопераційну інфузію лідокаїну проводити наступним чином: перед

індукцією в анестезію призначити болюс розчину лідокаїну 1мг/кг та продовжувати інфузію лідокаїну зі швидкістю 2мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання.

3. Інтраопераційну інфузію кетаміну проводити наступним чином: перед індукцією в анестезію призначити болюс розчину кетаміну 0,5мг/кг та продовжувати інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання.

4. Інтраопераційну інфузію дексмететомідину проводити наступним чином: перед індукцією в анестезію розпочинати інфузію розчину дексмететомідину зі швидкістю 0,5мг/кг/год та продовжувати протягом всього хірургічного втручання.

5. Пацієнтам, що мають високі ризики ПОКД (похилий вік, деменція) або порушення сну, надавати перевагу інтраопераційній інфузії лідокаїну або дексмететомідину та утриматись від призначення кетаміну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sarakatsianou C. R. Acute pain management in laparoscopic cholecystectomy: Is there a role for pregabalin? A review. / C. R. Sarakatsianou, S. D. Georgopoulou, G. Tzovaras. // The Greek E-Journal of Perioperative Medicine. – 2016. - №14(a). – С. 15–24.
2. Mitra S. Pain Relief in Cholecystectomy - A Review of the Current Options. / S. Mitra, P. Khandelwal, K. Roberts. // Pain Practice. – 2012. - №12(6). – С. 485–96.
3. Morsy K. M. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: intraperitoneal lidocaine versus nalbuphine / K. M. Morsy, E. E. Abdalla. // Ain Shams Journal of Anesthesiology. – 2014. – №7. – С. 40–44.

4. Pogatzki-Zahn E. M. Postoperative pain—from mechanisms to treatment / E. M. Pogatzki-Zahn, D. Segelcke, S. Schug. // PAIN Report. – 2017. – №2. – С. 560–588.
5. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Vigneault, A. F. Turgeon, D. Côté, D. Can. // Anaesth. – 2011. - №58(1). – С. 22–37.
6. Cengiz P. Intraoperative Low-Dose Ketamine Infusion Reduces Acute Postoperative Pain Following Total Knee Replacement Surgery: A Prospective, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial / P. Cengiz, D. Gokcinar, I. Karabeyoglu. // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2014. – №24 (5). - С. 1–10.
7. Radvansky B. M. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review / B. M. Radvansky, K. Shah, A. Parikh. // BioMed Research International. – 2015. – №2015. - С. 1–10.
8. Himmelseher S. Ketamine for perioperative pain management / S. Himmelseher, M. E. Durieux. // Anesthesiology. – 2005. – №102. – С. 211–220.
9. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring / P. S. Ghodki, S. K. Thombre, S.P. Sardesai, K. D. Harnagle // J Anaesthesiol Clin Pharmacol. – 2012. - №28(3). – С. 334–338.
10. Manne G. R. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and post-operative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / G. R. Manne, M. R. Upadhyay, V. Swadia. // Indian J Anaesth. – 2014. – №58. – С. 726–731.
11. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A consort-Prospective, Randomized, Controll / [C. Ren, M. Chi, Z. Zhang та ін.] // Medicine. – 2015. – №94. – e1348.
12. Бишовець С. М. Трикомпонентна місцева анестезія для знеболювання лапароскопічних втручань / С. М. Бишовець. // Укр.мед.часопис. – 2013. – №4(96). – С. 147–150.

13. Lovich-Sapola J. Postoperative Pain Control / J. Lovich-Sapola. // *Surg Clin North Am.* – 2015. – №95(2). – С. 301–318.
14. Garimella V. Postoperative Pain Control / V. Garimella, C. Cellini. // *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* – 2013. – №26(3). – С. 191–196.
15. Лісний І. І. Моніторинг і корекція нейровегетативних та ноціцептивних порушень у хірургічних пацієнтів в процесі післяопераційної інтенсивної терапії : дис. докт. мед. наук : 14.01.30 / Лісний І. І. – Донецьк, 2013. – 390 с.
16. Bisgaard T. Analgesic Treatment after Laparoscopic Cholecystectomy: A Critical Assessment of the Evidence / Thue Bisgaard. // *Anesthesiology.* – 2006. – №104. – С. 835–846.
17. Postoperative analgesia with intraperitoneal fentanyl and bupivacaine: a randomized control trial / R.Gupta, J. Bogra, N. Kothari, M. Kohli. // *Can J Med.* – 2010. – №1. – С. 1–11.
18. Gan T. J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention / T. J. Gan. // *Journal of Pain Research.* – 2017. – №10. – С. 2287–2298.
19. Intraperitoneal and intravenous routes for pain relief in laparoscopic cholecystectomy / [S. I. Jabbour-Khoury, A. S. Dabbous, F. J. Gerges та ін.]. // *JSLs.* – 2005. – №9. – С. 316–321.
20. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy / T.Bisgaard, B. Klarskov, J. Rosenberg, H. Kehlet. // *Pain.* – 2001. – №90. – С. 261–269.
21. Schug S. A. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition / S. A. Schug, G. M. Palmer, D. A. Scott. // *Med J Aust.* – 2016. – №204. – С. 315–317.
22. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption: A Qualitative Systematic Review / [Hui Y., Abrishami A., Philip W. та ін.] // *Anesthesiology.* – 2012. - №117(4). – С.755-764.
23. Pain after laparoscopic cholecystectomy. Intensity and localization of pain and analysis of predictors in preoperative symptoms and intraoperative events / [Ure B.M., Troidl H., Spangenberg W. та ін.] // *Surg Endosc.* – 1994. - №8(2). – С.90-96.

24. Dabbagh A. Pain after Laparoscopic Cholecystectomy /A. Dabbagh// Zanco J. Med. Sci. – 2009. - №13. – С.23-28.
25. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain / [R. A. Moore, C. Gay-Escoda, R. Figueiredo та ін.]. // J Headache Pain. – 2015. – №16. – С. 541.
26. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive / [R. Chou, D. Gordon, O. Leon-Casasola та ін.]. // The Journal of Pain. – 2016. – №17. – С. 131–157.
27. Freudzon L. Perioperative steroid therapy: where's the evidence? / L. Freudzon. // Curr Opin Anaesthesiol. – 2018. – №31(1). – С. 39–42.
28. Henzi I. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review / I. Henzi, B. Walder, M. R. Tramer. // Anesth Analg. – 2000. – №90. – С. 186–194.
29. Fujii Y. Efficacy of thoracic epidural analgesia following laparoscopic cholecystectomy / Y. Fujii, H. Toyooka, H. Tanaka. // Eur J Anaesthesio. – 1998. – №15. – С. 342–344.
30. Gabapentin in Acute Postoperative Pain Management / [C. Chang, C. Challa, J. Shah та ін.]. // BioMed Research International. – 2014. – №2014. – С. 7.
31. Clinical study evaluating pregabalin efficacy and tolerability for pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / [M. S. Bekawi, L. M. Wakeel, W. M. Taher та ін.]. // Clin J Pain. – 2014. – №30(11). – С. 944–952.
32. Wardhan R. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy / R. Wardhan, J. Chelly. // F1000research. – 2017. – №6. – С. 20–65.
33. Wick E. C. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review / E. C. Wick, M. C. Grant, C. L. Wu. // JAMA Surg. – 2017. – №152(7). – С. 691–697.

34. Weibel S. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trialsequential analysis / S. Weibel, J. Jokinen, N. L. Pace. // *Br J Anaesth.* – 2016. – №116(6). – С. 770–783.
35. Dunn L. K. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine / L. K. Dunn, M. E. Durieux. // *Anesthesiology.* – 2017. – №126(4). – С. 729–737.
36. Preventive analgesia by local anesthetics: The reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs / [A. Barreveld, J. Witte, H. Chahal та ін.]. // *Anesth Analg.* – 2013. – №116. – С. 41–61.
37. Mendonça F.T. Systemic Lidocaine for Perioperative Analgesia: A Literature Review / [F.T. Mendonça, M. C. Reis, J. A. та ін.] // *J Anest & Inten Care Med.* – 2015. - №1. – С. 1-8.
38. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy / [Saadawy I.M., Kaki A.M., Abd E. та ін.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2010. - №54(5). – С.549-56.
39. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy / [Kaba A., Laurent S.R., Detroz B.J. та ін.] // *Anesthesiology.* – 2007. - №106(1). – С. 11-8.
40. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management / M. Suzuki. // *Current Opinion in Anaesthesiology.* – 2009. – №5. – С. 618–622.
41. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / [Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. та ін.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. - №7. – С.1-60.
42. Trimmel H. S(+)-ketamine : Current trends in emergency and intensive care medicine [Електронний ресурс] / H. Trimmel, R. Helbok, T. Staudinger // *Wien Klin Wochenschr.* – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817884>.
43. Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. / [R. Motov, B. Rockoff, V. Cohen та ін.]. // *Ann Emerg Med.* – 2015. – №66(3). – С. 222–229.

44. Low-dose ketamine vs morphine for acute pain in the ED: a randomized controlled trial / J. P. Miller, S. G. Schauer, V. J. Ganem, V. J. Bebart. // *Am J Emerg Med.* – 2015. – №33(3). – С. 402–408.
45. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery / [Kwok R.F., Lim J., Chan M.T. та ін.] - *Anesth Analg.* – 2004. - №98(4). – С.1044-9.
46. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature / J. Jouguelet-Lacoste, L. La Colla, D. Schilling, J. E. Chelly. // *Pain Med.* – 2015. – №16(2). – С. 383–4033.
47. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia / K. Laskowski, A. Stirling, W. P. McKay, H. J. Lim. // *Can J Anaesth.* – 2011. – №58(10). – С. 911–23.
48. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind, controlled study / [J. Zakine, D. Samarcq, E. Lorne та ін.]. // *Anesth Analg.* – 2008. – №106. – С. 856–861.
49. Elia N. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials / N. Elia, M. R. Tramèr. // *Pain.* – 2005. – №113(1-2). – С. 61–70.
50. Subramaniam K. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review / K. Subramaniam, B. Subramaniam, R. A. Steinbrook. // *Anesth Analg.* – 2004. – №99(2). – С. 482–495.
51. Alpha-2 Agonists / V. Nguyen, D. Tiemann, E. Park, A. Salehi. // *Anesthesiol Clin.* – 2017. – №35(2). – С. 233–245.
52. Effect of oral clonidine premedication on perioperative hemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / [C. S. Sung, S. H. Lin, K. H. Chan та ін.]. // *Acta Anaesthesiol Sin.* – 2000. – №38. – С. 23–29.
53. Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy / [M. Laisalmi, A. M. Koivusalo, P. Valta та ін.]. // *Surg Endosc.* – 2001. – №15. – С. 1331–1335.

54. Tang C. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic / C. Tang, Z. Xia. // *J Pain Res.* – 2017. – №11. – С. 1899–1904.
55. Peng K. 55. Optimization of Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Opioid-Dexmedetomidine Combinations: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials / K. Peng, J. Zhang, X. W. Meng. // *Pain Physician.* – 2017. – №20(7). – С. 569–596.
56. Keating G. M. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting / G. M. Keating. // *Drugs.* – 2015. – №75(10). – С. 1119–1130.
57. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and post-operative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / [Gourishankar R. M., Mahendra R U., Swadia V.N. та ін.] // *Indian J Anaesth.* – 2014. - №58(6). – С.726–731.
58. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults / [Jessen L.L., Korvenius N.H., Møller A.M. та ін.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. - №2: CD010358.
59. Efficacy of dexmedetomidine and fentanyl on pressor response and pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy / A. P.Kataria, J. P. Attri, R. Kashyap, L. Mahajan. // *Anesth Essays Res.* – 2016. – №10(3). – С. 446–450.
60. Dolgin M. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels / M. Dolgin. // USA: Little Brown & Co. – 1994. – №9. – С. 352.
61. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. / [A. G. Messina, M. Wang, M. J. Ward та ін.]. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – №10. – CD007272.
62. De jonckheere J. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: A Review / J. De jonckheere, V. Bonhomme, M. Jeanne. // *Yearb Med Inform.* – 2015. – №10(1). – С. 95–101.
63. Dundar N. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study [Электронний ресурс] / N. Dundar, A. Kus, Y. Gurkan // *J Clin Monit Comput.* – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631050>.

64. Cost Analysis of Three Techniques of Administering Sevoflurane / A. Tyagi, V. Venkateswaran, A. K. Jain, U. C. Verma. // *Anesthesiology Research and Practice*. – 2014. – №2014. – С. 6.
65. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow / P. Biro. // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. – 2014. – №58(8). – С. 968–972.
66. Dion P. The cost of anaesthetic vapours / P. Dion // *Canadian Journal of Anaesthesia*. – 1992. – №39. – С. 633–633.
67. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / [C. N. Sessler, M. S. Gosnell, M. J. Grap та ін.]. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – №166(10). – С. 1338–1344.
68. Reed M. D. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity / M. D. Reed, W. J. Van Nostran. // *Clin Pharmacol*. – 2014. – №54(3). – С. 241–244.
69. Mihalca A.M. The factorial structure and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Polish adolescents / A. M. Mihalca, W. Pilecka // *Psychiatr Pol*. – 2015. – №49(5). – С. 1071–1088.
70. Julian L. J. Measures of Anxiety / L. J. Julian. // *Arthritis care & research*. – 2011. – №63. – С. 1–11.
71. Dolan R. A prospective analysis of sleep deprivation and disturbance in surgical patients / R. Dolan, J. Huh, N. Tiwari. // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2016. – №6. – С. 1–5.
72. McEwen B. S. Mechanisms of stress in the brain / B. S. McEwen, N. P. Bowles, J. D. Gray. // *Nat Neurosci*. – 2015. – №18(10). – С. 1353–1363.
73. Jeffs E. L. Measuring Sleep in the Intensive Care Unit: A Critical Appraisal of the Use of Subjective Methods [Электронный ресурс] / E. L. Jeffs, J. L. Darbyshire // *J Intensive Care Med*. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631532>.
74. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis / C. Zhou, Y. Zhu, R. Liu, L. Ruan. // *J Int Med Res*. – 2016. – №44(6). – С. 1182–1190.

75. Fellows R. Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test / R. Fellows, J. Dahmen, D. Cook. // *Clin Neuropsychol.* – 2017. – №31(1). – С. 154–167.
76. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction / I. Rundshagen. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – №111(8). – С. 119–125.
77. Distinct Patterns of Cognitive Aging Modified by Education Level and Gender among Adults with Limited or No Formal Education: A Normative Study of the Mini-Mental State Examination / [H. Xie, C. Zhang, Y. Wang та ін.] // *J Alzheimers Dis.* – 2015. - №49(4). – С. 961-9.
78. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management [Електронний ресурс] / D. Correll // *F1000Res.* – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28713565>.
79. Kubricht V. Chronic postsurgical pain in mixed surgical population. Does an acute pain service make a difference? / V. Kubricht, P. Sevcik. // *Bratisl Lek Listy.* – 2017. – №118(12). – С. 746–751.
80. Werner M. U. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? / M. U. Werner, U. E. Kongsgaard. // *Br J Anaesth.* – 2014. – №113(1). – С. 1–4.
81. Кучин Ю. Л. Мультимодальне знеболювання пацієнтів з поєднаною травмою в ранньому посттравматичному періоді, під час операцій та у післяопераційному періоді : дис. докт. мед. наук : 14.01.30 / Кучин Ю. Л. – Київ, 2015. – 253 с.
82. Kuusniemi K. Present-day challenges and future solutions in postoperative pain management: results from PainForum 2014 / K. Kuusniemi, R. Pöyhiä. // *Journal of Pain Research.* – 2014. – №9. – С. 25—36.
83. Bonnet F. Postoperative pain management and outcome after surgery / F. Bonnet, E. Marret. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2007. – №21(1). – С. 99–107.
84. Li J. Efficacy of intravenous lidocaine on pain relief in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials [Електронний ресурс] / J. Li, G. Wang, W. Xu // *Int J Surg.* – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331604>.

85. Zhu J. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials / J. Zhu, H. Xie, L. Zhang. // *Int J Surg.* – 2018. – №49. – C. 1–9.
86. Postoperative Analgesia with Intravenous Paracetamol and Dexmedetomidine in Laparoscopic Cholecystectomy Surgeries: A Prospective Randomized Comparative Study / R.Sharma, R. Gupta, R. Choudhary, S. J. Singh Bajwa. // *Int J Appl Basic Med Res.* – 2017. – №7(4). – C. 218–222.
87. Khare A. Effects of Dexmedetomidine on Intraoperative Hemodynamics and Propofol Requirement in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy / A. Khare, S. P. Sharma, M. L. Deganwa. // *Anesth Essays Res.* – 2017. – №11(4). – C. 1040–1045.
88. Bhutia M. P. Attenuation of Haemodynamic Parameters in Response to Pneumoperitoneum during Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial Comparing Infusions of Propofol and Dexmedetomidine / M. P. Bhutia, A. Rai. // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – №11(5). – C. 1–4.
89. Storesund A. Females report higher postoperative pain scores than males after ankle surgery / A. Storesund, Y. Krukhaug, M. V. Olsen. // *Scand J Pain.* – 2016. – №12. – C. 85–93.
90. Ramesh C. Effect of Preoperative Education on Postoperative Outcomes Among Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Ramesh, B. S. Nayak, V. B. Pai. // *J Perianesth Nurs.* – 2017. – №32(6). – C. 518–529.
91. Alí A. Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study / A. Alí, J. G. Olivieri, F. Duran-Sindreu. // *J Dent.* – 2016. – №45. – C. 39–42.
92. Kaur S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia / S. Kaur, R. Saroa, S. Aggarwal. // *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine.* – 2015. – №6(2). – C. 378–382.
93. Kurdi M. S. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care / M. S. Kurdi, K. A. Theerth, R. S. Deva. // *Anesthesia, Essays and Researches.* – 2014. – №8(3). – C. 283–290.

94. Wennmacker S. Z. Persistent abdominal pain after laparoscopic cholecystectomy is associated with increased healthcare consumption and sick leave [Электронный ресурс] / S. Z. Wennmacker, M. G. Dijkgraaf, G. P. Westert // Surgery. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133112>.