

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШКІТАК ІННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.22-006-089-87-089.5:615.211

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИБІР МЕТОДУ ОПОЇД-ЛІМІТУЮЧОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ
ЛАРИНГЕКТОМІЇ

22 Охорона здоров'я

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

_____ І.О. Шкітак

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Кобеляцький Юрій Юрійович**, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Шкітак І.О. Вибір методу опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній ларингектомії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за направленням 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету.

Адекватне анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії висуває вимоги щодо розумного балансу між доцільним використанням опіоїдів та уникненням шкоди, пов'язаної з ними. Опіоїдошадна техніка знеболення при тотальній ларингектомії потребує застосування мультимодальної аналгезії (ММА) та персоніфікованого підходу до періопераційного анестезіологічного менеджменту.

З урахуванням зазначеного, проведено дослідження щодо оптимізації метода анестезії у хворих на рак гортані III – IV стадії при тотальних ларингектоміях через зниження дози опіоїдів, як під час операції, так і в післяопераційному періоді шляхом застосування лідокаїну і дексмететомідину як опіоїд-лімітуючих компонентів, з урахуванням впливу анестезіологічного забезпечення на імунний стан хворих в післяопераційному періоді.

У дисертації наведено результати комплексного обстеження анестезіологічного супроводу 100 хворих на рак гортані T₃-4N₀-3M₀ віком 63,5 (95 % ДІ 62,1 – 64,9) років, переважно чоловіків (97 %), яким проводилася тотальна ларингектомія на базі відділення отоларингології №2 (онкологічного) Дніпровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова у 2019 – 2021 рр.

Проведення дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації та інших міжнародних і національних документів, що стосуються біоетичних принципів наукових досліджень (протокол засідання комісії з біомедичної

етики ДДМУ №6 від 04.10.2019 року). Обстежені були включені до дослідження після отримання особистої письмової згоди.

Проводився порівняльний аналіз чотирьох груп пацієнтів ($n=25$ у кожній групі), які відрізнялися за ад’ювантними компонентами ММА та не відрізнялися за віком, статтю, вагою, характером, обсягом і тривалістю операцій ($p>0,05$).

Контрольна (I група) склалася із 25 пацієнтів, що отримували класичну анестезію зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків. Цим хворим за 40 хвилин до операції в премедикацію внутрішньом’язово вводили розчин сибазону 10 мг, атропіну 1 мг, декскетопрофену 50 мг. Проводилась індукція пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентанілом 0,005 % 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхоліном 1,5-2 мг/кг болюсно, після чого проводилась інтубація трахеї через трахеостому. Підтримувалась анестезія внутрішньовенно (в/в) безперервним введенням пропофолу через перфузор зі швидкістю 4-12 мг/кг/год, за потребою – знеболення фентанілом 0,005 % 2 мл.

Групи порівняння склали 25 пацієнтів, що додатково отримували відповідно інфузію лідокаїну (II група) та дексмететомідину (III група). Дослідна (IV група) складалася із 25 пацієнтів, що отримували інфузію, як лідокаїну, так і дексмететомідину.

У схему мультимодальної анестезії було включено внутрішньовенне введення парацетамолу 1000 мг за 20 хв. до тракції гортані (найбільш болісного етапу оперативного втручання). У разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу анальгезії та ноцицепції вводилися наркотичні анальгетики у вигляді розчину фентанілу 0,005 % -2 мл.

Всім хворим після оперативного втручання призначалось знеболення: декскетопрофен 50 мг в/в двічі на добу, інфузія парацетамолу 1000 мг в/в крапельно тричі на добу.

Інтраопераційно проводився моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем (неінвазивний середній артеріальний тиск – САТ, частота

серцевих скорочень – ЧСС, електрокардіограма, SpO₂); контроль глибини анестезії за біспектральним індексом BIS; контроль болю за змінами індексу анальгезії та ноцицепції ANI. У динаміці оцінювалися загальні та імунологічні показники крові (лейкоформула, інтерлейкін 2 – ІЛ-2, фактор некрозу пухлин – ФНП-α). Післяопераційний контроль болю здійснювався за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Параметри серцево-судинної та дихальної систем, дані BIS та ANI фіксувалися на 8 етапах оперативного втручання: 1) до початку втручання, 2) накладання трахеостоми, 3) індукція, 4) виділення гортані, тракція, 5) відсікання гортані і лімфодулектомія б) формування трахеостоми, 7), ушивання рани, 8) пробудження. Дослідження маркерів імунного стану (лейкоформули, ІЛ-2 та ФНП-α) проводилися на 1-шу, 2-гу, 5-ту та 7-му добу після операції.

Статистичний аналіз проводився за допомогою STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA), включав описову й аналітичну біостатистику, параметричний і непараметричний дисперсійний аналіз, ANOVA повторних вимірів, кореляційний аналіз.

Тривалість оперативного втручання коливалась від 115,3 (95 % ДІ 104,0 - 126,6) хвилин у I групі до 132,6 (95 % ДІ 118,7 - 146,5) хвилин у IV групі без статистично значущої розбіжності між групами ($p=0,137$), та складала в середньому 121,9 (95 % ДІ 116,4 - 127,3) хвилин.

Загальні витрати пропофолу і фентанілу 0,005 % для забезпечення адекватного рівня седації та анальгезії під час проведення тотальної ларингектомії в середньому складала 1100 (1000; 1325) мг і 8,0 (6,0; 10,0) мл на пацієнта. Витрати лідокаїну у II групі дослідження склали в середньому 240,0 (160,0; 240,0) мг, тоді як у IV групі, де він застосовувався разом із дексмететомідіном – 180,0 (160,0; 240,0) мг, без статистично значущих розбіжностей між групами ($p=0,441$). Витрати дексмететомідину у III групі дослідження склали в середньому 0,6 (0,5; 0,6) мкг, у IV групі – 0,5 (0,5; 0,6) мкг ($p=0,121$). Незважаючи на дещо менші середні значення препарату в

основній групі дослідження, суттєвих розбіжностей між групами за ад'ювантами компонентами знеболювання не було визначено ($p > 0,05$).

Спостерігалось зниження інтраопераційної дози фентанілу у IV групі дослідження порівняно з II групою за медіанними значеннями на 4,0 (2,0; 6,0) мл, порівняно з III групою ($p < 0,001$) та групою контролю – на 6,0 (4,0; 8,0) мл ($p < 0,001$), що свідчить про ефективність застосованого підходу медикаментозного інтраопераційного забезпечення у дослідній групі.

Пробудження прооперованих на рак гортані хворих відбувалось протягом 10 – 20 хвилин, з медіаною серед усіх обстежених 12,0 (10,0; 15,0) хвилин та найменшими показниками у II та IV групах порівняно з I-ю та III-ю групами ($p < 0,05$), що свідчить на користь опіоїд-лімітуючої анестезії.

Час потреби першого знеболення після операції був найбільшим у IV групі порівняно з групою контролю та іншими групами дослідження ($p < 0,001$) та становив 5,0 (4,0; 6,0) годин, тоді як в інших групах коливався у діапазоні 2 – 3-ри години.

Проведений аналіз анестезіологічного забезпечення під час тотальної ларингектомії з використанням стандартних доз опіоїдів (I група) показав закономірні, компенсовані протягом всього хірургічного втручання, характерні для загальної анестезії коливання показників: сатурації, САТ, частоти серцевих скорочень, індексу BIS (від 44,7 (3,7) ум. од. на етапі тракції до 82,3 (10,6) ум. од. на етапі пробудження), індексу ANI (від 31,0 (6,65) ум. од. на етапі пробудження до 72,6 (6,99) ум. од. на етапі ушивання рани), показників загального аналізу крові.

Спостерігалися негативні наслідки застосування опіоїдів у вигляді імуносупресії (зниження на 2-гу добу після втручання рівня лімфоцитів, ІЛ-2 та ФНП-а відповідно на 43,1 %, 54,2 % та 49,4 %; $p < 0,001$) та збільшення інтенсивності болю (частка пацієнтів з індексом ANI < 30 ум. од., що свідчить про сильний біль, після виходу з операції складала 52,0 %) та зменшення можливостей щодо післяопераційного контролю болю (через 2 години після втручання 80,0 % пацієнтів оцінювали біль за ВАШ як помірний).

Порівняльна оцінка методів анестезіологічного забезпечення у I – IV групах дослідження показала, що рівень сатурації SpO₂ на різних етапах анестезії при тотальній ларингектомії коливався у діапазоні від 90,0 % до 99,0 % і складав в середньому серед обстежених ($p > 0,05$ між групами) у всі періоди спостереження 98,1 % (95 % ДІ 96,0 – 99,0) %.

Практично на всіх етапах спостереження, окрім початкового, у IV-й групі дослідження показники систолічного артеріального тиску, були статистично суттєво меншими порівняно з I-ю та II-ю групами ($p < 0,05$); однак середній рівень САТ був у межах рекомендованих значень і мав мінімальне середнє значення 79,0 (8,39) мм рт. ст. на етапі ушивання рани, піднімаючись до 90,6 (9,70) мм рт. ст. на етапі пробудження ($p < 0,001$). Подібна картина зафіксована і для частоти серцевих скорочень.

Гіпотонія (САТ менше 70 мм рт. ст.) спостерігалася на етапі формування трахеостоми 1-го пацієнта з II-ї групи та у 2-х – з IV групи з підвищенням рівня САТ до компенсованого рівня на наступному етапі операції. ЧСС менше 60 уд./хв не спостерігалось у жодного пацієнта, для III та IV групи були характерні статистично суттєво менші показники порівняно з I та II групами починаючи з етапа тракції ($p < 0,001$).

На етапах індукції виділення гортані та тракції спостерігалися статистично суттєво вищі рівні BIS у III-й групі порівняно з I-ю групою, на етапі формування трахеостоми – у III-й групі порівняно з IV-ю ($p < 0,05$), на інших етапах та в інших групах розбіжностей не було виявлено ($p > 0,05$).

Рівень індексу інтраопераційної аналгезії та ноцицепції ANI коливався за середніми значеннями у діапазоні від 31,0 (95 % ДІ 28,3 - 33,8) ум. од. на етапі пробудження у I-й групі до 78,6 (95 % 75,8 - 81,4) ум. од. на етапі ушивання рани у IV-й групі та у переважаючій більшості випадків знаходився у діапазоні нормативних значень (50 - 70 ум. од.). На етапі пробудження серед усіх обстежених індекс ANI складав 39,1 (95 % ДІ 37,2 – 40,9) ум. од. і був найвищим IV-й групі порівняно з іншими – 49,4 (95 % ДІ 47,2 – 51,6) ум. од. ($p < 0,001$). Сильний біль за індексом ANI (0 – 30 ум. од.) на етапі пробудження

відчували 52,0% хворих I-ї групи, 28,0 % – II-ї групи, і жодний з III-ї та IV-ї груп ($p < 0,001$).

Результати суб'єктивних оцінок післяопераційного болю за ВАШ показали найгірші результати у I-й групі дослідження, проміжні у II-й та III-й групах та найкращі – у IV-й групі в якій спостерігалися швидші і триваліші суб'єктивні позитивні оцінки післяопераційного болю. На протязі 2-х діб після операції середній рівень оцінки болю пацієнтами був нижчим у IV-й групі дослідження порівняно з контролем та групами порівняння ($p < 0,001$), нормалізація стану з оцінками болю як слабкого (1 – 3 бали за ВАШ) відзначалася відразу після пробудження усіма пацієнтами IV-ї групи і зберігалася практично на такому ж рівні протягом 48 годин після втручання, прийнятний контроль післяопераційного болю (менше 3,3 балів за ВАШ) спостерігався серед усіх обстежених IV-ї групи практично на всіх етапах післяопераційного спостереження.

Згідно з результатами кореляційного рангового аналізу щодо зв'язку потенційних чинників впливу з рівнем післяопераційного болю, було встановлено, що індекс ВАШ має зворотній зв'язок з індексом ANI у різні післяопераційні періоди. Найбільш сильний взаємозв'язок індексів ВАШ та ANI спостерігався через 4 години після втручання ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$). Було визначено зворотні зв'язки між варіабельністю оцінок болю за ВАШ та рівнем SpO_2 ($r_s = -0,22$; $p = 0,025$), часом першого знеболення ($r_s = -0,64$; $p < 0,001$). Встановлено прямі кореляційні зв'язки рівню ВАШ з рівнем моноцитів ($r_s = 0,26$; $p = 0,008$); рівнем лейкоцитів ($r_s = 0,34$; $p = 0,001$); рівнем ІЛ-2 ($r_s = 0,29$; $p = 0,003$) та ФНП-а ($r_s = 0,29$; $p = 0,003$). Ці зв'язки можуть свідчити про збільшену потребу у знеболюванні за використання високих доз опіоїдів, оскільки останні спричиняють негативний вплив на імунологічний стан пацієнта, на що вказують виявлені кореляційні зв'язки застосованої дози фентанілу з імунологічними маркерами: з ІЛ-2 ($r_s = -0,34$; $p = 0,043$) та ФНП-а ($r_s = 0,24$; $p = 0,016$).

Доза фентанілу, яка була використана під час втручання, мала прямий зв'язок з варіабельністю оцінок за ВАШ стосовно післяопераційного болю. Ця асоціація спостерігалася, як після пробудження, так і на інших етапах обстеження хворих та була найбільшою на другу добу після операції ($r_s=0,64$; $p<0,001$).

За результатами проведеного дисперсійного аналізу повторних вимірів було визначено значний ефект впливу застосованого підходу до анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії на стан післяопераційної імуносупресії пацієнтів у всі періоди обстеження пацієнтів – з 1-ї по 7 добу після тотальної ларингектомії. Ступінь впливу використаних схем опіоїд-лімітуючої анестезії на рівень післяопераційної імуносупресії (за показником ФНП-а) складав 12,2 % ($p=0,001$) у 1-шу добу після втручання, мав найбільший вплив на 2-гу добу після операції – 30,9 % ($p<0,001$) та поступово зменшувався на 5-ту та 7-му добу і відповідно складав 16,6 % та 16,8 % ($p<0,001$).

Проведена порівняльна оцінка різних схем знеболення при тотальній ларингектомії показала доцільність мультимодального знеболення й опіоїд-лімітуючої анестезії із сполученим застосуванням лідокаїну та дексмететомідину. Лідокаїн та дексмететомідін, як ад'ювантні компоненти мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії, при сумісному застосуванні призводили до меншої імуносупресії, сприяли кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходом із застосуванням опіоїдів.

Ключові слова: рак гортані, онкологічна хірургія, тотальна ларингектомія, мультимодальна аналгезія, малоопіоїдна анестезія, техніка знеболювання, анестетики, опіоїди, ад'ювантні компоненти аналгезії, імуносупресія.

ANNOTATION

Shkitak I. O. Selection of the method of opioid-limiting anesthesia in total laryngectomy. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) on specialty 22 – Health Care, 222 - Medicine. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation work was performed at the Department of Anesthesiology and intensive care of the Dnipro State Medical University.

Adequate anesthetic management during total laryngectomy requires striking a careful balance between judicious opioid utilization and preventing opioid-associated adverse effects. Employing an opioid-sparing analgesia technique for total laryngectomy involves implementing multimodal analgesia (MMA) along with an individualized strategy for perioperative anesthetic care.

Taking into account these considerations, a study was conducted to refine anesthesia procedures for patients diagnosed with stage III-IV laryngeal cancer undergoing total laryngectomy. The goal was to reduce opioid dosage both intraoperatively and in the postoperative phase by incorporating lidocaine and dexmedetomidine as components to limit opioid use. Additionally, the study investigated how the chosen anesthetic approach influenced patients' immune status during the postoperative period.

The dissertation presents comprehensive findings derived from assessing the anesthesiological support provided to a cohort of 100 patients diagnosed with T₃-4N₀-3M₀ laryngeal cancer. The subjects, with a mean age of 63.5 years (95 % CI 62.1 – 64.9), predominantly comprised males (97 %). These patients underwent total laryngectomy at the Department of Otolaryngology No. 2 (Oncology) within the Dnipro Regional Clinical Hospital, named after I.I. Mechnikov, between 2019 and 2021.

Conducted in adherence to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and other relevant international and national bioethical guidelines for scientific research, the study's protocol received approval from the Biomedical Ethics

Commission of the State Medical University (Protocol No. 6, dated 04.10.2019). Participation in the study was contingent upon obtaining individualized written consent from each participant.

A comparative analysis was conducted on four distinct groups of patients (n=25 in each group) characterized by varying adjuvant components of multimodal analgesia (MMA). These groups were homogeneous concerning age, gender, weight, as well as the nature, volume, and duration of operations ($p>0.05$).

The initial group, referred to as group I or the control group, comprised 25 patients who underwent classical anesthesia involving standard doses of opioid analgesics. Before the operation, these patients received 10 mg of sibazone, 1 mg of atropine, and 50 mg of dexketoprofen intramuscularly, 40 minutes prior to the procedure.

Induction was achieved through a bolus of propofol (1.5-2 mg/kg), supplemented with 2 ml of 0.005 % fentanyl. Precursor relaxation was attained using 10 mg of rocuronium bromide, followed by a bolus of succinylcholine (1.5-2 mg/kg) for muscle relaxation. Tracheal intubation was carried out via tracheostomy.

During the procedure, anesthesia was sustained intravenously by continuously infusing propofol through a perfusor at a rate ranging from 4 to 12 mg/kg/h, supplemented with fentanyl (2 ml of 0.005 %) as needed for analgesia.

The comparison groups, each consisting of 25 patients, received additional infusions of either lidocaine (group II) or dexmedetomidine (group III), respectively. The experimental group, designated as group IV, comprised 25 patients who received combined infusions of both lidocaine and dexmedetomidine.

As part of the multimodal anesthesia protocol, intravenous administration of paracetamol (1000 mg in 20 minutes) was introduced just before the larynx traction phase, which is recognized as one of the most painful aspects of the surgical intervention. In cases where hemodynamic reactions and changes in analgesia and nociception indices were observed, narcotic analgesics in the form of a 0.005% fentanyl solution were administered.

Post-surgery, all patients were prescribed analgesic treatments which included intravenous dexketoprofen (50 mg) twice a day, as well as paracetamol infusions (1000 mg) administered intravenously three times a day.

The surgical intervention's intraoperative course was closely monitored, encompassing indicators of the cardiovascular and respiratory systems (non-invasive mean arterial pressure - SBP, heart rate - HR, electrocardiogram, and SpO₂). The depth of anesthesia was gauged through the BIS bispectral index, while pain management was evaluated by observing changes in the analgesia and nociception index, ANI. This was accompanied by assessments of both overall and immunological blood parameters, such as the leucoformula, interleukin 2 - IL-2, and tumor necrosis factor - TNF- α . To gauge postoperative pain, a visual analog scale (VAS) was employed.

Throughout the surgical procedure, cardiovascular and respiratory system parameters, as well as BIS and ANI data, were recorded at eight distinct stages: 1) prior to the commencement of the procedure, 2) tracheostomy placement, 3) induction of larynx secretion, 4) traction, 5) larynx excision and lymphonodectomy, 6) tracheostomy formation, 7) suturing the wound, and 8) awakening. Immune status markers (leucoformula, IL-2, and TNF- α) were assessed on the 1st, 2nd, 5th, and 7th days post-surgery.

Statistical analysis was executed employing STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., USA, license number AGAR909E415822FA), encompassing both descriptive and analytical biostatistics. This involved parametric and nonparametric analysis of variance, repeated measures ANOVA, and correlation analysis.

Surgical intervention durations ranged from 115.3 (95% CI 104.0 - 126.6) minutes in Group I to 132.6 (95% CI 118.7 - 146.5) minutes in Group IV, with no statistically significant intergroup differences ($p=0.137$). The average duration was 121.9 (95% CI 116.4 - 127.3) minutes.

For effective sedation and analgesia during total laryngectomy, the combined cost of propofol and 0.005% fentanyl averaged 1100 (1000; 1325) mg and 8.0 (6.0; 10.0) mL per patient, respectively. Lidocaine consumption in Group II averaged

240.0 (160.0; 240.0) mg, while in Group IV (combined with dexmedetomidine), it was 180.0 (160.0; 240.0) mg, exhibiting no statistically significant intergroup differences ($p=0.441$). Dexmedetomidine consumption in Group III averaged 0.6 (0.5, 0.6) μg , and in Group IV it was 0.5 (0.5, 0.6) μg ($p=0.121$). Despite slightly lower usage in the primary study group, no significant differences between groups in terms of analgesia adjuvants were observed ($p>0.05$).

An observed reduction in intraoperative fentanyl dosage occurred in Group IV compared to Group II, with median reductions of 4.0 (2.0; 6.0) mL. This was also notably reduced compared to Group III ($p<0.001$) and the control group by 6.0 (4.0; 8.0) mL ($p<0.001$), underscoring the efficacy of the employed intraoperative drug support strategy within the research group.

The awakening period for patients undergoing laryngeal cancer surgery averaged between 10-20 minutes, with a median of 12.0 (10.0; 15.0) minutes for all patients examined. Significantly shorter awakenings were noted in Groups II and IV compared to Groups I and III ($p<0.05$), highlighting the advantages of opioid-restricted anesthesia.

In terms of the time required for the first post-surgery anesthesia, Group IV exhibited the longest duration compared to the control group and other study groups ($p<0.001$), with a median of 5.0 (4.0; 6.0) hours. In contrast, the other groups experienced this within a range of 2-3 hours.

An assessment of anesthetic support during total laryngectomy with standard opioid doses (Group I) revealed consistent, compensated fluctuations in parameters such as saturation, SBP, heart rate, BIS index (ranging from 44.7 (3.7) units during the traction phase to 82.3 (10.6) units during awakening), ANI index (ranging from 31.0 (6.65) units during awakening to 72.6 (6.99) units during suturing the wound stage), as well as general blood analysis indicators.

The use of opioids resulted in several negative consequences, notably immunosuppression with a 43.1% decrease in lymphocyte levels and a reduction of 54.2% and 49.4% in IL-2 and TNF- α levels respectively, observed on the 2nd day after surgery ($p<0.001$). Additionally, pain intensity increased, as evidenced by

52.0% of patients with ANI index < 30 units indicating severe postoperative pain. Furthermore, postoperative pain control was compromised, with 80.0% of patients reporting moderate pain two hours after the surgery.

Comparing anesthetic support methods in groups I - IV, the SpO₂ saturation levels during total laryngectomy ranged from 90.0% to 99.0%, averaging at 98.1% (95% CI 96.0 – 99.0)% across all observation periods (p>0.05 between groups).

In most stages of observation, except the initial stage, the fourth study group exhibited statistically lower systolic blood pressure (SBP) compared to the first and second groups (p<0.05). However, the mean SBP remained within recommended values, ranging from 79.0 (8.39) mmHg at the stage of suturing the wound, rising to 90.6 (9.70) mmHg at the awakening stage (p<0.001). Similar trends were observed for heart rate (HR).

Hypotension (SBP less than 70 mmHg) occurred during the tracheostomy formation in one patient from Group II and two patients from Group IV, but levels compensated at the subsequent stage. HR less than 60 bpm was not observed in any patient. Groups III and IV had significantly lower HR values compared to Groups I and II, starting from the traction stage (p<0.001).

At the induction of laryngeal secretion and traction stages, the third group had statistically higher BIS levels compared to the first group. At the tracheostomy formation stage, the third group also had higher BIS levels compared to the fourth group (p<0.05), while no differences were found in other stages or between other groups (p>0.05).

The ANI index ranged between 31.0 (95% CI 28.3 - 33.8) MU at the awakening stage in the first group, and 78.6 (95% CI 75.8 - 81.4) MU at the suturing stage in the fourth group. The ANI index generally stayed within normative values (50 - 70 MU), with the highest ANI index of 49.4 (95% CI 47.2 - 51.6) MU observed in the fourth group compared to others (p<0.001). Severe pain (0 - 30 MU) at the awakening stage was experienced by 52.0% of Group I patients, 28.0% of Group II, and none from Groups III and IV (p<0.001).

Subjective evaluations of postoperative pain via the VAS indicated the worst results in Group I, intermediate in Group II and III, and the best in Group IV. Group IV reported faster and longer-lasting improvements in postoperative pain assessments. Within two days after surgery, pain assessment was significantly lower in Group IV compared to control and comparison groups ($p < 0.001$). Normalization of pain (1-3 points on VAS) occurred immediately after awakening in all Group IV patients and remained consistent for 48 hours post-intervention. Effective control of postoperative pain (less than 3.3 points on VAS) was observed among all examined Group IV patients at most postoperative observation stages.

The correlation rank analysis revealed significant relationships between various influencing factors and the level of postoperative pain as measured by the VAS index. Notably, an inverse correlation was observed between the VAS index and the ANI index during different postoperative periods. The strongest negative correlation between VAS and ANI indices was noted at the 4-hour mark post-intervention ($r_s = -0.45$; $p < 0.001$). Other inversely related factors included the variability of pain scores according to VAS with SpO₂ levels ($r_s = -0.22$; $p = 0.025$) and the time of the first analgesia administration ($r_s = -0.64$; $p < 0.001$). Additionally, direct correlations were identified between the VAS level and the levels of monocytes ($r_s = 0.26$; $p = 0.008$), leukocytes ($r_s = 0.34$; $p = 0.001$), IL-2 ($r_s = 0.29$; $p = 0.003$), and TNF- α ($r_s = 0.29$; $p = 0.003$).

These correlations suggest an increased requirement for analgesia when higher doses of opioids are employed, as these doses negatively impact the patient's immune state. This is evident from the correlations found between the fentanyl dose and immunological markers, such as IL-2 ($r_s = -0.34$; $p = 0.043$) and TNF- α ($r_s = 0.24$; $p = 0.016$).

Moreover, the dose of fentanyl used during the intervention exhibited a direct relationship with the variability in VAS scores for postoperative pain. This association was present after awakening and at various stages of patient examination, with the strongest correlation recorded on the second day after surgery ($r_s = 0.64$; $p < 0.001$).

Results from the repeated measurements dispersion analysis demonstrated a significant impact of the applied anesthetic support approach for total laryngectomy on patients' postoperative immunosuppression across all examination periods, from the 1st to the 7th day post-surgery. The degree of influence of the opioid-limiting anesthesia techniques on postoperative immunosuppression, indicated by the TNF- α marker, was substantial, accounting for 12.2% ($p=0.001$) on the 1st day, peaking at 30.9% ($p<0.001$) on the 2nd day, and gradually diminishing to 16.6% and 16.8% ($p<0.001$) on the 5th and 7th days, respectively.

In comparative terms, the assessment of various analgesia schemes for total laryngectomy underscored the effectiveness of multimodal analgesia and opioid-limiting anesthesia, particularly when employing the combined use of lidocaine and dexmedetomidine. These adjuvant components contributed to reduced immunosuppression and improved immune status recovery among patients undergoing laryngeal cancer surgery compared to the standard opioid-based approach.

Key words: laryngeal cancer, oncological surgery, total laryngectomy, multimodal analgesia, low-opioid anesthesia, analgesia technique, anesthetics, opioids, adjuvant components of analgesia, immunosuppression.

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії: сучасний стан та доцільність оптимізації. *Оториноларингологія*. 2022; 6(5): 13-22. [https://doi 10.37219/2528-8253-2022-6-13](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-6-13). *(Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку)*.
2. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії при тотальній ларингектомії. *Оториноларингологія*. 2023; 3(6): 11-22. [https://doi 10.37219/2528-8253-2023-3-11](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2023-3-11) *(Особистий внесок здобувача – організація та проведення дослідження, статистична обробка й інтерпретація результатів, написання статті)*.
3. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. *Медичні перспективи*. 2023; 28(2): 85-92. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264> *(Особистий внесок здобувача – планування та організація дослідження, формування груп, збір даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті)*.

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Шкітак ІО, Костіна ОВ, Кобеляцький ЮЮ. Опіодлімітуюча анестезія в ЛОР онкології при тотальній ларингектомії. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 р.; Київ: 35-36. *(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз проблеми, участь у написанні тез).*
2. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Оптимізація методів анестезії та періопераційної анальгезії в онкоотоларингології при тотальній ларингектомії. Матеріали XIII з'їзду отоларингологів України; 20-22 вересня 2021 р.; Одеса. 2021; 160. *(Особистий внесок здобувача – визначення проблеми, збір матеріалу, написання тез).*
3. Шкітак ІО. Оцінка чинників, пов'язаних з анестезіологічним забезпеченням, що впливають на рівень болю у хворих після тотальній ларингектомії. Матеріали XXXII Міжнародної науково-практичної конференції «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends»; 15-18 серпня 2023 р., Ванкувер, Канада; 2023: 136-140. *(Особистий внесок здобувача – організація та обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	
ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Сучасні погляди на рак гортані та тотальну ларингектомію як провідне хірургічне втручання при пізніх стадіях захворювання ...	31
1.2 Класичні схеми знеболювання та проблеми анестезіологічного супроводу тотальної ларингектомії, пов'язані із застосуванням опіоїдів	35
1.3 Стратегії мультимодальної анестезії із застосуванням різних ад'ювантів	42
1.4 Вплив анестезії при тотальній ларингектомії на імунну систему хворих	49
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження	56
2.2 Характеристика анестезіологічного забезпечення	60
2.3 Методи дослідження	63
2.3.1 Загальноклінічні та лабораторні методи	63
2.3.2 Технологія BIS та ANI	64
2.3.3 Оцінка болю за ВАШ	66
2.3.4 Методи біостатистичного аналізу	67
РОЗДІЛ 3	
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ АНЕСТЕЗІЇ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СТАНДАРТНИХ ДОЗ ОПІОЇДІВ	70
3.1 Гемодинамічні маркери, дані BIS та ANI моніторингу	70
3.2 Динаміка лабораторних та імунологічних показників	75

3.3 Оцінка інтенсивності болю за шкалою ВАШ	78
РОЗДІЛ 4	
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ СХЕМИ ОПОЇД- ЛІМІТУЮЧОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТОМІЇ	84
4.1 Стан системної гемодинаміки, ноцицепції та седатії при різних варіантах анестезіологічного забезпечення	84
4.2 Імунний стан хворих при різних схемах анестезіологічного супроводу	98
4.3 Зв’язок переопераційної імуносупресії із застосуванням різних ад’ювантних компонентів аналгезії	107
РОЗДІЛ 5	
ВПЛИВ ОПОЇД-ЛІМІТУЮЧОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТРОЛЮ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ ЛАРИНГЕКТОМІЇ	111
5.1 Ефективність післяопераційного контролю болю при різних методах анестезії	111
5.2 Зв’язок рівня післяопераційного болю з імунологічними маркерами та характеристиками анестезіологічного забезпечення	118
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	124
ВИСНОВКИ	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	138
ДОДАТКИ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	–	Артеріальний тиск
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВАШ	–	Візуально-аналогова шкала
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДДМУ	–	Дніпровський державний медичний університет
ІЛ-2	–	Інтерлейкін 2
МКХ-10	–	Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду
ММА	–	Мультимодальна аналгезія
НДР	–	Науково-дослідна робота
НПЗП	–	Нестероїдні протизапальні препарати
САТ	–	Систолічний артеріальний тиск
ЧСС	–	Частота серцевих скорочень
ФНП- α	–	Фактор некрозу пухлин α
ANI	–	Індекс аналгезії та ноцицепції
BIS	–	Біспектральний індекс
SpO ₂	–	Насичення гемоглобіну киснем капілярної крові

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак гортані складає третину новоутворень голови та шиї і незважаючи на сучасні тенденції до зниження показників на 2-3 % щороку, є суттєвим джерелом онкологічної захворюваності та смертності (Гутор Т., Літвіняк Р., 2021; Koroulakis A., Agarwal M., 2022). При відносно сприятливому прогнозі лікування на ранніх стадіях, рак гортані залишається серйозною клінічною проблемою при прогресуванні захворювання.

Захворювання часто діагностується на пізніх стадіях (понад 75 % випадків на III - IV стадії), що призводить до поганих наслідків, оскільки лікування вимагає мультимодальної терапії і тотальної ларингектомії, що значно погіршує якість життя пацієнтів. Виживаність пацієнтів із пізньою стадією раку гортані все ще надзвичайно низька і становить біля 60 % протягом 5-ти років, частота ускладнень після тотальної ларингектомії сягає 51 - 59 % (Nocini R. et al., 2020; Chotipanich A., 2021; Huang A et al., 2022). Дослідження показують, що найбільш частою причиною смертності від раку гортані є рецидив первинної пухлини та подальше метастазування, які розвиваються протягом п'яти років у 40% пацієнтів, що перенесли оперативне втручання (Ковтуненко О.В., Шпортко Б.В., Тимчук С.М., 2020).

Злоякісні новоутворення голови та шиї часто потребують складних і тривалих абляційних операцій, комплексної реконструкції м'яких тканин і кісток. Посприяти збереженню функцій цих пацієнтів та прискорити їх одужання здатні мультимодальні підходи до періопераційного анестезіологічного забезпечення (Chow L.Q.M., 2020).

Адекватне анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії, що зазвичай виконується при поширеному раку гортані, є обов'язковою умовою для успішного відновлення пацієнтів та ефективної реабілітації після операції (Chotipanich A., 2021; Kumar K. et al.; 2023). Неадекватна анестезія,

післяопераційне знеболення високими дозами опіоїдів можуть виступати чинниками, що збільшують ризик рецидиву раку та метастазування (Cata J.P. et al., 2015; Kim R., 2017; Forget P. et al., 2019). Це спонукає фахівців до пошуку ефективних шляхів періопераційного знеболення у контексті мультимодальної анестезії (Починок О.О., 2021).

Мультимодальна аналгезія (ММА) – підхід, призначений для зменшення або припинення використання опіоїдів у хірургічних пацієнтів, що включає одночасне використання більш ніж одного способу контролю болю для досягнення ефективного знеболення (Hinther A. et al., 2019, 2021).

Значення ММА в онкохірургії полягає у забезпеченні адекватної анестезії, що сприяє швидшому відновленню пацієнтів (Іоффе О.Ю. та ін., 2019), у запобіганні післяопераційній гіпералгезії та хронізації гострого післяопераційного болю (Єфімова О.О., Тарасенко С.О., Кунатовський М.В., 2018), у попередженні періопераційної імуносупресії, яка у післяопераційному періоді може нести загрозу не лише гнійно-септичних ускладнень, а й рецидивів та метастазування (Кучин Ю.Л., Черній В.І, Нестеренко О.М., Лісний І.І., 2020; O’Neill A., Lirk P., 2022; Go V.C. et al., 2022).

У періопераційному періоді анестетики та анальгетики є суттєвим факторами зовнішнього впливу на пухлини (Wilson B.A., Pandit J.J., 2023). Це пов’язано з тим, що хірургічний стрес та імуносупресія посилюють нейроендокринні регулятори, які сприяють метастазуванню залишкових або циркулюючих пухлинних клітин у регіонарні лімфатичні вузли та віддалені ділянки (Luan T. et al., 2022.).

Використання опіоїдів у онкологічних пацієнтів може сприяти ангиогенезу пухлини, росту та поширенню метастазів, оскільки опіоїди впливають на імунну систему та можуть зв’язуватися з опіоїдними рецепторами, які експресуються пухлинними клітинами (Zhang X.Y. et al., 2018; Guo H. et al., 2022).

Дослідження показують, що опіоїди пригнічують функцію природних клітин-кілерів і полегшують вивільнення цитокінів, які мають пропухлинні та

імуносупресивні властивості, безпосередньо модулюють інвазію та проліферацію ракових клітин (Kim R., 2017, 2018; Smith L., Cata J.P., Forget P., 2022).

Опіоїд-лімітуюча анестезія при тотальній ларингектомії стає все більш популярною стратегією, яка може зменшити залежність від опіоїдів для лікування післяопераційного болю, нівелювання негативного впливу опіоїдів, зменшення післяопераційної імуносупресії. Дискутується питання щодо зв'язку, застосованої при оперативних втручаннях анестезії із рецидивами раку та виживаністю, при цьому ад'ювантні компоненти розглядаються як опосередковані фактори імуносупресії в післяопераційному періоді (Tedore T., 2015; Brogi E., Forfori F., 2022; Xia S.H., 2023).

Є докази індивідуальної ролі дексмететомідину, як ад'юванту у ММА та у комбінації з іншими препаратами при різних хірургічних втручаннях щодо його ефективності для надійної анальгезії у періопераційному періоді (Кобеляцький Ю.Ю., Айварджі О.О., 2018; Минка Н.В., 2021; Huang L. et al., 2021). Було визначено, що лідокаїн, порівняно з опіоїдами призводить до меншої імуносупресії, пригнічує спричинені хірургічним втручанням нейроендокринні реакції (Kim R., 2018). Останніми роками проводиться порівняльний аналіз впливу внутрішньовенного введення дексмететомідину порівняно з лідокаїном на післяопераційний біль, споживання анальгетиків і функціональне відновлення пацієнтів (Rekatsina M., Theodosopoulou P., Staikou C., 2021).

Персоніфікований підхід до переопераційного анестезіологічного менеджменту у пацієнтів з раком гортані вимагає дослідження різних аспектів впливу техніки знеболювання на стан організму хворого, передусім на його імунний стан (Balmert N.J., Duren D., 2023). Особливості оперативних втручань при злоякісних новоутвореннях гортані, їх травматичність, побічні наслідки застосування опіоїдів потребують пошуку оптимізації анестезії та періопераційної анальгезії, спрямованих на зменшення хірургічно та анестезіологічно індукованої імуносупресії і пов'язаних із нею негативних

наслідків (Tedore T., 2015; Kim R., 2017, 2018; Zhang X.Y. et al., 2018; Balmert N.J., Duren D., 2023).

На даний момент немає одностайної думки щодо застосування певних ад’ювантних компонентів при хірургічних втручаннях у пацієнтів з раком гортані, які б нівелювали негативні наслідки застосування опіоїдів, передусім індукцію імуносупресії, що вказує на необхідність вдосконалення опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній ларингектомії.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Визначення оптимальних методів анестезії і забезпечення періопераційного періоду в різноманітних галузях хірургії та розробка нових підходів до інтенсивної терапії хворих у критичних станах, на підставі вивчення патофізіологічних змін гомеостазу, № держреєстрації 0117U004203, термін виконання: 2017 – 2023 рр.

Мета: оптимізація метода анестезії у хворих на рак гортані III – IV стадії при тотальних ларингектоміях через зниження дози опіоїдів, як під час операції, так і в післяопераційному періоді, шляхом застосування різних ад’ювантних компонентів анальгезії (лідокаїну і дексмедетомідину як опіоїд-лімітуючих компонентів) з урахуванням впливу анестезіологічного забезпечення на імунний стан хворих у післяопераційному періоді.

Досягнення поставленої мети потребувало виконання наступних **завдань:** Визначити особливості стану хворих та їх імунного статусу на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії з використанням стандартних доз опіоїдів.

Оцінити стан системної гемодинаміки, седації та ноцицепції при тотальній ларингектомії з використанням різних технік опіоїд-лімітуючої анестезії.

Дослідити імунологічний стан хворих на рак гортані при різних варіантах опіоїдоощадного анестезіологічного забезпечення оперативного втручання.

4. Оцінити зв'язок періопераційної імуносупресії із застосуванням різних ад'ювантних компонентів аналгезії (дексмедетомідину та лідокаїну) при тотальній ларингектомії.

Оцінити ефективність піріопераційного знеболення хворих з використанням опіоїд-лімітуючої анестезії та визначити чинники анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії, що на нього впливають.

Провести порівняльну характеристику переопераційного анестезіологічного менеджменту з використанням лідокаїну, дексмедетомідину, як опіоїд-лімітуючих компонентів, та анестезії зі стандартними дозами опіоїдів.

На підставі оцінки результатів дослідження визначити найбільш ефективну схему опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній ларингектомії.

Об'єкт дослідження: анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії у хворих на рак гортані III – IV стадії (T₃₋₄N₀₋₃M₀) з шифром діагнозу C.32.0-32.9 (злоякісні новоутворення гортані) за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду (МКХ-10).

Предмет дослідження: результати клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, гемодинамічні маркери, маркери імунного стану (лейкоформула, інтерлейкін 2 – ІЛ-2, фактор некрозу пухлин – ФНП-α), тривалість анестезії, доза опіоїдних анальгетиків та анестетиків.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні та фізікальні (артеріальний тиск – АТ, частота серцевих скорочень – ЧСС, частота дихання – ЧД);
2. Інструментальні: неінвазивний моніторинг гемодинаміки та газообміну (неінвазивний середній артеріальний тиск – САТ, електрокардіограма, SpO₂), BIS-моніторинг, ANI-моніторинг для контролю болю, глибини анестезії та оцінки її ефективності;
3. Лабораторні та імунологічні: розгорнутий аналіз крові, інтерлейкін 2, фактор некрозу пухлин альфа для виявлення особливостей впливу анестезіологічного забезпечення;

4. Метод суб’єктивної оцінки болю за ВАШ для післяопераційного контролю болю;
5. Біостатистичні для оцінки результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що *вперше*:

- визначено, що при застосуванні лідокаїну та/або дексмететомідину як компонентів опіоїд-лімітуючої анестезії, попри певну схильність до гіпотензії та брадикардії, зберігається стабільний стан системної гемодинаміки та сатурації, відзначається оптимізація ноцицепції і седації;
- визначено, що лідокаїн та дексмететомідін, як ад’ювантні компоненти анестезії, порівняно з опіоїдами призводять до меншої імуносупресії та сприяють відновленню імунного статусу хворих, що найбільш потужно проявляється при їх сумісному застосуванні;
- доведено, що застосована схема анестезії корелює з рівнем ІЛ-2 та ФНП-а, передусім на 2 – 5 добу після тотальної ларингектомії;
- на підставі результатів ANOVA повторних вимірів, доведено що застосований спосіб ММА із застосуванням лідокаїну і дексмететомідину має суттєвий вплив на стан імуносупресії (30,9 % за ФНП-а), який розпочинається на 2-гу добу після оперативного втручання та триває протягом тижня після втручання;
- доведено перевагу опіоїд-лімітуючої анестезії з ад’ювантами лідокаїном та дексмететомідином у забезпеченні ефективного контролю післяопераційного болю та зниженні потреби в опіоїдах;
- доведено ефективність мультимодального знеболення й опіоїдлімітуючої анестезії тотальної ларингектомії з використанням лідокаїну та дексмететомідину через забезпечення прискорення пробудження пацієнтів, збільшення часу післяопераційної аналгезії, суттєве зниження інтраопераційної дози опіоїдних анальгетиків, краще відновлення імунологічного статусу хворих;

- запропоновано найбільш дієву опіоїдоощадну анестетичну техніку при тотальній ларингектомії, що включає сумісне використання лідокаїну та дексмететомідину, як опіоїдзберігаючих анестетиків;

уточнені наукові дані:

- щодо характеристики імунологічного стану пацієнтів на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії при використанні стандартних доз опіоїдів;

- щодо ролі опіоїдів у визначенні ступеня больових відчуттів у хворих після тотальної ларингектомії;

- щодо часу найбільшого прояву та строків тривалості імуносупресії після оперативного втручання з приводу раку гортані;

удосконалено:

- процес вибору оптимальної методики анестезіологічного забезпечення при тотальних ларингектоміях з застосуванням опіоїд-лімітуючих технологій;

дістало подальшого розвитку:

- визначення особливостей системної гемодинаміки, ноцицепції та седатії на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії при використанні стандартних доз опіоїдів;

- свідчення про негативний вплив опіоїдів на ефективний контроль болю в післяопераційному періоді та можливості розвитку гіпералгезії при застосуванні наркотичних анальгетиків, як основного компонента анестезії під час тотальної ларингектомії.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що вони стали підставою для:

- *доповнення* наукових знань у галузі медицини й анестезіології щодо ролі лідокаїну та дексмететомідину як опіоїдзберігаючих анестетиків;

- *оптимізації* метода знеболення у хворих при тотальній ларингектомії з використанням дексмететомідину та лідокаїну, що дозволяє знизити використання опіоїдів і суттєво зменшити вірогідність опіоїдзалежних побічних ефектів, в тому числі й на імунний стан хворого;

- *удосконалення* анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії через позитивний вплив лідокаїну та дексмететомідину на показники відновлення пацієнтів;
- *удосконалення* способу зменшення дози опіоїдів при застосуванні опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній ларингектомії;
- *розробки* практичних рекомендацій по застосуванню методів мультимодального опіоїдно-зберігаючого анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії;
- *підвищення* ефективності лікування хворих на рак гортані III-IV стадії завдяки застосуванню опіоїдощадної анестетичної техніки;
- *використання* розробленого способу стратегії збереження опіоїдів для лікування післяопераційного болю у дорослих хірургічних пацієнтів час великих хірургічних операцій;
- *доводить необхідність* дослідження комплексу ад’ювантних компонентів аналгезії для мультимодального опіоїдно-зберігаючого знеболення.

Використання одержаних результатів є доцільним у практичній діяльності лікарів анестезіологів при онкологічних оперативних втручаннях на голові та шиї, а також у якості додаткового теоретичного матеріалу для викладання на кафедрах анестезіології та інтенсивної терапії.

Результати проведеного дослідження впроваджено у практику охорони здоров’я та рівні двох закладів охорони здоров’я шляхом впровадження підходів до мультимодального опіоїдзберігаючого знеболення при тотальній ларингектомії у КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер» (2 акти впровадження).

Теоретичні і практичні положення дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр анестезіології та інтенсивної терапії й анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету (2 акти впровадження).

Особистий внесок здобувача. Вибір напряму наукового дослідження, розробка його дизайну, програми, обговорення основних результатів проведені разом з науковим керівником – д.мед.н., професором Кобеляцьким Ю.Ю.

Самостійно авторкою здійснено: патентно-інформаційний пошук та аналіз наукових джерел за темою дисертації; розроблено карту спостереження за пацієнтом (додаток Г) та організовано збір первинного матеріалу; самостійно проведено підбір хворих та їх обстеження; статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, написання публікацій та розділів дисертаційної роботи. Дисертантка особисто приймала участь у передопераційному обстеженні, анестезіологічному забезпеченні та спостереженні за пацієнтами у післяопераційному періоді.

Співавтором наукових праць є науковий керівник, за супроводженням якого проводилося дослідження та редагування фінальних варіантів наукової продукції. Здобувачці належить провідна роль у підготовці наукових публікацій, виступах на конференціях з доповідями.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дослідження представлено й обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: молодіжній анестезіологічній конференції з міжнародною участю «Тріщинські читання» (м. Київ, 2020 р.); XIII з'їзді отоларингологів України (м. Одеса, 2021 р.); Британо-Українському симпозіумі (БУС–15) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодні і перспективи розвитку» (до 100-річчя від дня народження А.І. Тріщинського) (м. Київ, 2023 р.); XXXII Міжнародній науково-практичній конференції «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends» (Ванкувер, Канада, 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6-ть наукових праць, у тому числі 2-і статті у рекомендованих МОН України наукових журналах категорії В та 1 стаття у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science та 3-ри тези доповідей у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів, симпозіумі і конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 172 сторінках машинописного друкованого тексту, в тому числі на 116 сторінках основного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувачки, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів з результатами власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4-ма додатками. Робота ілюстрована 20-ма таблицями, 24-ма рисунками та супроводжується 2-ма формулами. Список використаних джерел на 24 сторінках містить 189 джерел, з них 40 кирилицею та 149 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) (огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на рак гортані та тотальну ларингектомію як провідне хірургічне втручання при пізніх стадіях захворювання

Рак гортані є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень голови та ший. Він становить від 1 % до 8 % у загальній структурі онкопатології та від 38 % до 65 % новоутворень ЛОР-органів [54, 152, 171]. Це злоякісне новоутворення гортані, яке в абсолютній більшості випадків (95 %) морфологічно є плоскоклітинним раком [67, 118, 149, 150].

Згідно зі звітом про глобальну статистику онкологічних захворювань за 2018 рік, стандартизований за віком світовий показник захворюваності на рак гортані становив 2,0 випадки на 100 000. Щороку від раку гортані помирало приблизно 95 000 осіб, що становить 1 % від загальної кількості смертей від раку. Як захворюваність, так і смертність від раку гортані були значно вищі у чоловіків, ніж у жінок [54, 102].

За даними Global Cancer Observatory у 2020 році захворюваність на рак гортані у всьому світі складала 3,6 та 0,49 випадків смертей серед чоловіків, та 2,0 і 1,0 на 100 тисяч осіб серед жінок відповідно [122].

За останніми епідеміологічними даними захворюваність на рак гортані оцінюється у 2,76 випадки на 100 000 населення, поширеність – 14,33 на 100 000 населення, смертність – 1,66 на 100 000 населення. Злоякісні новоутворення гортані посідають 22 місце за первинною захворюваністю (0,89 % від усіх раків), 18 місце за поширеністю (1,44 % усіх раків) та 18 місце за смертністю (1,39 % усіх смертей від раку). За останні три десятиліття захворюваність і поширеність зросли відповідно на 12 % та 24 %, тоді як смертність знизилася приблизно на 5 %. Епідеміологічний тягар цієї злоякісної

пухлини приблизно в 5 разів вищий у чоловіків і зростає паралельно з віком, досягаючи піку після 65 років. Як захворюваність, так і смертність вищі в Європі порівняно з країнами Азії [87, 143, 172].

В нашій країні останніми роками захворюваність на рак гортані знаходиться на стабільному рівні. Зокрема, за даними канцер-реєстру України, стандартизований показник захворюваності (світовий стандарт) у 2020 році становив 2,6 випадки на 100 000 населення, стандартизований показник смертності – 1,4 на 100 000 населення [30].

В Україні захворюваність на злоякісні новоутворення гортані найвища серед осіб 60 років і старше, захворювання діагностується частіше у чоловіків, ніж в осіб жіночої статі, останніми роками спостерігається тенденція до зниження рівня смертності від раку гортані [10].

Захворювання на ранніх стадіях добре виліковне за допомогою хірургічної або променевої монотерапії, часто зі збереженням гортані, тоді як пухлини на пізніх стадіях мають гірший результат та часто вимагають тотальної ларингектомії [117].

Історично рак гортані на всіх стадіях спочатку лікувався за допомогою хірургічного втручання, але провідні дослідження початку ХХІ століття довели, що збереження органу за допомогою безопераційного лікування є альтернативною стратегією для багатьох пацієнтів [161]. У сучасній медичній практиці лікування раку гортані здійснюється за допомогою адаптивного підходу з урахуванням особливостей анатомії, ступеня захворювання, загального стану та вподобань пацієнта [101, 110, 145, 172].

В останні десятиліття парадигма лікування поширеного раку гортані змінилася від тотальної ларингектомії, як золотого стандарту, до нехірургічного органозберігаючого лікування з використанням променевої або хіміопроменевої терапії, проте у фахівців викликає занепокоєння зниження загальної виживаності пацієнтів з раком гортані при використанні інших стратегій [128, 163].

На теперішній час підхід до лікування злоякісних новоутворень гортані спрямований на збереження органів за допомогою хіміопроменевої терапії. Певні дослідження показують, що консервативний підхід дає такі ж результати, як і тотальна ларингектомія [51, 80, 161], однак тотальна ларингектомія все ще залишається актуальною хірургічною процедурою в сучасній онкології голови та шиї [78, 101, 149, 150].

При однаковій гістологічній верифікації діагнозу раку гортані та однаковій клінічній картині, агресивний потенціал пухлини та відповідь на лікування варіабельні. Коли захворювання вперше діагностується у розповсюджених стадіях, часто постає необхідність у застосуванні комплексного лікування із хірургічним етапом [35, 54, 152]. Основним методом радикального лікування хворих на рак гортані є ларингектомія [171].

Основним методом лікуванням раку гортані при прогресуючих стадіях захворювання у країнах Європи залишається тотальна ларингектомія, яка складає 63 % серед інших видів лікування [68, 78, 150].

Для підвищення її ефективності розробляються та впроваджуються нові схеми і методи лікування, такі, як трансоральна лазерна мікrohrіургія, відкрита часткова ларингектомія та тотальна ларингектомія тощо. Хірургічні втручання застосовуються як окремо, так і в поєднанні з променевою та хіміотерапією. Стратегія лікування раку гортані спрямована на одужання пацієнта при збереженні найкращої якості його життя [145].

Таке хірургічне лікування має вагомий психофізичний і соціальний вплив на якість життя пацієнтів [169], що пов'язане з функціональними змінами, які є результатом видалення гортані, з негайною втратою мовної функції та зміною фізіології дихання [68, 163].

Після тотальної ларингектомії можуть спостерігатися проблемні ускладнення на кшталт дихальних проблем, проблеми з прийомом їжі, інфекційних ускладнень, шкірно-глоткової фістули тощо [125]. Ускладнення після тотальної ларингектомії можуть призвести до збільшення тривалості

перебування хворих у лікарні і відповідно до збільшення витрат на їх медичне обслуговування [55].

Рак гортані окрім того, що є медичною та соціальною проблемою, вимагає вирішення й економічних завдань. Сукупні витрати на лікування раку гортані у Великобританії становлять 92,4 мільйона фунтів стерлінгів, причому близько 95 % йде на стаціонарне лікування [112]. Загальні витрати з точки зору охорони здоров'я за три місяці пацієнтів після тотальної ларингектомії у Нідерландах становлять від 1346 до 2282 євро [107].

Незважаючи на значний вплив на якість життя, пов'язану з лікуванням як ранніх, так і пізніх стадій хвороби [86], виживаність після раку гортані залишається практично незмінною, вона істотно не змінилась за останні 20 років [161]. Більше половини пацієнтів не виживають довше п'яти років після тотальної ларингектомії [178].

Частота рецидивів раку гортані є високою, а 5-річна безрецидивна виживаність після операції та ад'ювантної терапії нижча за 50 % [114].

В Україні у 2020 р. у занедбаних стадіях захворювання (III і IV стадії) рак гортані виявлено у 61 % випадків, спеціальне лікування отримали 77,9 % пацієнтів з раком гортані, лише хірургічне лікування – 13,6 % хворих, комбіноване і комплексне – 31,8 %. Серед пацієнтів на рак гортані місцево-поширених стадій летальність до року становила 30 - 40 % [30, 35].

За даними дослідження Ковтуненко О.В., Шпортко Б.В. рецидив, метастазування та летальний результат розвиваються практично у 40 % пацієнтів з хірургічним лікуванням раку гортані протягом п'яти років спостереження, п'ятирічна виживаність складала – 63,2 % (95 % ДІ 47,6 – 83,9) [22, 39, 40].

Багато досліджень направлені на визначення прогнозу раку гортані. На сьогодні відома значна кількість предикторів виживаності пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортані [22, 39, 40, 114, 154, 161, 165]. Вони можуть бути згруповані за характеристиками пацієнта (вік, стать, фізичний і психологічний статус, супутні захворювання, імунологічна відповідь тощо),

характером пухлини (локалізація, TNM ступінь, інвазія, метастазування тощо) та лікуванням (підходи до терапії, хірургічного лікування, характер анестезії при оперативному втручанні, інтраопераційне та післяопераційне ведення пацієнтів тощо) [53].

Питання про те, чи можуть анестетики, анальгетики чи інші періопераційні втручання під час операції з видалення раку вплинути на віддалені онкологічні результати, привертає багато уваги науковців протягом останніх років [84, 114, 115].

До теперішнього часу залишається остаточно нез'ясованим питання про те, чи може застосована під час операції анестезія вплинути на віддалені онкологічні результати [84, 114, 115]. Дослідження показали слабкий зв'язок між використанням інтраопераційних опіоїдів з рецидивом раку після операції з приводу плоскоклітинного раку гортані [60], однак немає остаточно розуміння щодо зв'язку інтраопераційного використання анестетиків та віддалених результатів хірургічного лікування хворих на рак гортані.

Враховуючи те, що анестезіологічне забезпечення може бити чинником прогнозу при хірургічному лікуванні раку гортані, виникає необхідність більш детального вивчення та оцінки ефективності анестезіологічного забезпечення, вираженості побічних ефектів у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного втручання з приводу новоутворення гортані.

1.2 Класичні схеми знеболювання та проблеми анестезіологічного супроводу тотальної ларингектомії, пов'язані із застосуванням опіоїдів

Хірургічне втручання на структурах гортані може призвести до серйозних ускладнень, тому анестезіологічне забезпечення має бути ретельно обґрунтоване та сплановане. Вибір режиму вентиляції та відповідної техніки проходження дихальних шляхів залежить від стану пацієнта, тривалості операції та типу захворювання гортані. На цей вибір впливає необхідність спільного з хірургом проходження дихальних шляхів, можливість ускладнення інтубації та наслідки лікування патології гортані перед операцією. Хірургія

гортані представляє унікальні виклики для анестезіологів, враховуючи високий тягар супутніх захворювань у цій групі пацієнтів та ризик післяопераційних ускладнень [42, 62].

Техніка анестезії при хірургічному лікуванні раку гортані залежить передусім від характеру операції. Через тривалість втручання перевагу надають анестетикам короткої дії, щоб забезпечити швидкий вихід з анестезії. У класичній схемі зазвичай для знеболювання при тотальній ларингектомії достатньо інтраопераційного морфіну, простих анальгетиків і післяопераційної контрольованої аналгезії, з переходом до перорального морфіну за потреби [171].

Серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями біль у пацієнтів із раком голови та шиї має найвищу поширеність у якості основного симптому. При цьому лише 35 % пацієнтів після ларингектомії отримують адекватний контроль болю після операції відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо полегшення болю при раку голови та шиї [79].

Лікування післяопераційного болю при онкологічних хірургічних втручань є складним питанням, що вимагає визначення ретельного балансу знеболюючих властивостей і побічних ефектів застосованих анальгетиків [91].

Опіоїди мають значний профіль побічних ефектів, включаючи післяопераційну нудоту, блювання, закреп, седативний ефект, порушення мобілізації, що створює додаткові бар'єри для післяопераційного відновлення пацієнтів. Вони також можуть привести до післяопераційної імуносупресії, гіпералгезії та подальшого хронічного вживання наркотичних засобів [98].

Поширеність нових випадків постійного вживання опіоїдів через 3 місяці після хірургічного втручання пацієнтами, які раніше їх не застосовували, у США становить приблизно 5 %. Фактори ризику постійного вживання опіоїдів включають генетичні особливості, анамнез вживання опіоїдів або зловживання психоактивними речовинами, болючі хірургічні процедури, передопераційну або післяопераційну дозу опіоїдів і тривалість вживання наркотичних анальгетиків під час лікування, наявне психічне захворювання, таке як депресія

в анамнезі, вік, рівень освіти, низький соціально-економічний статус, наявність сімейного анамнезу розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин [57].

За даними ретроспективного дослідження Starr N. et al. (2021 р.), яке було проведено у США, серед 74 84 пацієнтів із раком гортані, яким призначали опіоїди на час лікування, було визначено що майже у кожного п'ятого пацієнта (17,2 %) розвинулося хронічне вживання опіоїдів. Серед прогностичних чинників були, як і попереднє вживання наркотичних речовин, так і доза застосованих при лікуванні опіоїдів [170]. Надмірне призначення опіоїдів сприяло епідемії, яка спостерігається переважно у мешканців Північної Америки [181]. У США щодня помирають від передозування опіоїдів приблизно 116 людей, у яких зловживання часто почалося після отримання медичної допомоги [155].

Неадекватне дозування опіатів під час операції може бути пов'язане з післяопераційними ускладненнями. Наприклад, недостатнє вживання опіоїдів може призвести до затримки одужання, тривалого перебування в лікарні та хронічних післяопераційних больових синдромів. І навпаки, надмірне введення опіатів може призвести до нудоти/блювання, пригнічення дихання та гіпералгезії [41, 113].

Згідно рекомендацій ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – прискорене (покрощене) відновлення після операції) потрібно уникати тривалої дії або високих доз опіоїдів при оперативних втручаннях, щоб зменшити їх побічні ефекти в післяопераційному періоді [142].

Опіоїди часто застосовуються в післяопераційному періоді через їх знеболюючі властивості. Незважаючи на те, що ці препарати зменшують ноцицептивний соматичний, вісцеральний і невропатичний біль, вони також можуть призвести до небажаних ефектів, таких як пригнічення дихання, затримка сечі, нудота та блювання, запор, свербіж, гіпералгезія, викликана опіоїдами, толерантність, звикання та розлади імунної системи. Анестезіологам необхідно знайти баланс між використанням опіоїдів, коли вони є необхідними,

та впровадженням опіоїдних ощадливих стратегій, щоб уникнути відомих шкідливих ефектів [72].

Для мінімізації довгострокових опіоїдних проблем на теперішній час пропонується більш прийнятне й орієнтований на пацієнта застосування опіоїдів або відмова від них в рамках мультимодальної аналгезії [88].

Мультимодальна (збалансована) аналгезія як компонент періопераційного анестезіологічного менеджменту використовується для зниження насамперед побічної дії наркотичних анальгетиків, що може заважати швидшому відновленню пацієнтів у післяопераційному періоді. ММА передбачає одночасне використання двох або більше анальгетиків, які мають різні механізми дії та дозволяють досягти адекватного знеболення при мінімумі побічних ефектів, властивих призначенню великих доз одного анальгетика в режимі монотерапії [15].

Мультимодальна аналгезія стосується використання кількох різних знеболюючих препаратів або технік одночасно для впливу на численні рецептори в ноцицептивних і нейропатичних шляхах, таким чином зменшуючи гострий післяопераційний біль і реакцію на хірургічний стрес, а також потенційно впливаючи на ланцюг подій, що може призвести до хронічного післяопераційного болю. Зусилля забезпечити анестезію зі зниженим вмістом опіоїдів або без опіоїдів шляхом застосування мультимодальних методів мають у своїй основі регіональну анестезію. Відповідно, дослідження, що вивчають здатність регіональної анестезії запобігати хронічному післяопераційному болю, були в центрі уваги в останні роки [63].

На концепції мультимодальної анестезії заснована стратегія зменшення використання опіоїдів у періопераційному періоді. Ступінь зменшення може бути різним – від обмеження у використанні, так звана малоопіодна анестезія (low-opioid anesthesia), опіод-лімітуюча анестезія (opioid-limiting anesthesia), опіодзберігаюча анестезія (opioid-sparing anesthesia) тощо до повної відмови від їх застосування – безопіодна анестезія (opioid-free anesthesia) [45, 58].

Безопіодна анестезія набула популярності як спосіб прискорення раннього відновлення та збереження опіодів у післяопераційний період. Чи можливо забезпечити безпечну та стабільну анестезію без інтраопераційних опіодів для багатьох пацієнтів, які проходять різні хірургічні процедури, залишається відкритим питанням. Існує потреба у розробці стратегій для конкретної процедури, а також показань і протипоказань до техніки [123]. Анестезія без опіодів також може бути цікавим підходом до анестезії у хворих на рак, що є активною сферою досліджень на теперішній час [72].

Мета-аналізи та масштабні дослідження показали, що застосування ММА пов'язане з покращеним контролем болю та меншим споживанням опіодів [104, 121, 149, 183, 184].

Була проведена низка досліджень, що оцінювали вплив опіодів на виживаність пацієнтів із раком, які показали зниження виживання хворих через тривале використання опіодів [50].

Застосування мультимодального опіодно-зберігаючого знеболення на думку Ghanty I. & Schraag S. (2019 р.) [88] та інших закордонних й українських дослідників [2, 3] повинно залежити від об'єктивної оцінки ноцицептивного стимулу за допомогою індексу ANI. Індекс аналгезії та ноцицепції є цінним параметром для моніторингу періопераційної та післяопераційної аналгезії [179].

Моніторинг кількісних показників балансу «ноцицепція-антиноцицепція» може дозволити більш персоналізоване титрування опіодної аналгезії, таким чином уникаючи передозування наркотичних анальгетиків та їх потенційних ускладнень [88].

Низка досліджень показала, що ANI можна використовувати для прогнозування післяопераційного болю, керування введенням опіодів під час операції та прогнозування потреби у знеболюванні протягом раннього післяопераційного періоду [52, 70, 77, 179 180].

Однак у дослідженні Tribuddharat S. et al. (2021 р.) щодо застосування моніторингу ANI під час мастектомії, було показано, що інтраопераційне

введення фентанілу на підставі індексу аналгезії та ноцицепції було тотожним його введенню під контролем модифікованої фармакологічної схеми та не мало впливу на клінічні результати [176].

Дослідження турецьких вчених серед пацієнтів, які перенесли лапароскопічну холецистектомію під анестезією севофлураном/реміфентанілом показало, що ANI надає більш цінну інформацію для пацієнтів під наркозом, але не є ефективним у прогнозуванні потенційного післяопераційного болю [116].

Це є свідченням, що знаходить підтвердження у систематичних оглядах щодо доцільності застосування самооцінки у діагностиці післяопераційного болю пацієнтами, що знаходяться у свідомості, тоді як для інтраопераційного моніторингу та у осіб без свідомості індекс ANI може грати роль постійного індикатора для прогнозування інтраопераційних рівнів болю, щоб допомогти лікарям регулювати дозування анальгетика [44, 108].

Багато хірургічних спеціальностей, включаючи загальну хірургію, пластичну хірургію, отоларингологію, гінекологію, нейрохірургію та інші запровадили протоколи мультимодальної аналгезії, з метою зменшення частки опіоїдів, що використовуються у післяопераційному періоді, і у підсумку до нівелювання їх побічних негативних ефектів.

Отримані Eggerstedt M. et al. (2019 р.) дані свідчать про те, що використання періопераційної мультимодальної схеми знеболення у пацієнтів, яким здійснювали реконструктивну пластичну операцію на голові та шиї, пов'язане зі зниженням потреби в опіоїдах при виписці та в найближчому післяопераційному періоді і кращим контролем болю порівняно з традиційними схемами знеболення [79].

Опіоїдлімітуюча анестезія розглядається як перспективний шлях зменшення ризиків в онкохірургії та є активною сферою досліджень щодо ефективного менеджменту болю у хворих на рак [72]. Дослідження останніх років показують, що мультимодальна опіоїд-лімітуюча анестезія може бути

ефективним методом лікування післяопераційного болю при хірургічних операціях з приводу раку голови та шиї [103].

Дослідження показали доцільність застосування мультимодальної періопераційної аналгезії при оперативних втручаннях з приводу раку голови та шиї. Серед результатів – покращення лікування болю на ранніх стадіях післяопераційного періоду, зменшення несприятливих побічних ефектів, пов'язаних з використанням опіоїдів, зменшення обсягу їх застосування після анестезії [99].

Отримані дані свідчать про те, що використання періопераційної мультимодальної схеми знеболення у пацієнтів, яким здійснюються оперативні втручання з приводу раку голови та шиї, пов'язане зі зниженням потреби в опіоїдах при виписці та в найближчому післяопераційному періоді і сполучене з кращим контролем болю порівняно з традиційними схемами знеболення [79]. Однак спостерігаються розбіжності щодо суб'єктивних оцінок інтенсивності післяопераційного болю пацієнтами [91].

Впровадження мультимодального протоколу знеболювання в оперативній хірургії голови та шиї розпочалося з 2017 року, з тих пір ситуація відстежується, проводяться дослідження для виявлення оптимальної стратегії знеболення. На теперішній час визначено, що доцільними є впровадження мультимодального плану знеболювання, оскільки це зменшує використання опіоїдів відразу після операції, однак не було визначено суттєвих змін в оцінках болю пацієнтами. Також зазначається, що потрібні додаткові дослідження щоб оцінити довгострокову ефективність, безпеку та ефективність різних мультимодальних схем [76].

В отоларингології робилися певні спроби запровадити протоколи ММА, більшість застосовували контрольовану пацієнтом аналгезію протягом найближчого післяопераційного періоду, при цьому вважалося, що лише ММА буде недостатньо [94]. Використання амбулаторного протоколу ММА після операції на щитовидній, паращитовидній та привушній залозах

продемонструвало високу задоволеність пацієнтів й уникнення призначення опіоїдів при виписці у понад 50 % пацієнтів [138, 147].

Існує ряд методів або підходів, які можна використовувати для зменшення вживання опіоїдів до, під час і після операції. Вони включають виявлення та оптимізацію пацієнтів із ризиком тривалої опіоїдної залежності та використання мультимодального режиму неопіоїдних анальгетиків у періопераційному періоді [162, 168].

Стандартизовані періопераційні шляхи повинні максимізувати нефармакологічну терапію та мультимодальні анальгетики, забезпечувати підтримку прийняття рішень щодо розумного використання опіоїдів і включати стратегії післяопераційної опіоїдної залежності [105, 177].

Не думку De Cassai A. et al. (2022 р.) вибір найкращого протоколу анестезії для пацієнта, якому проводять операцію з раку є непростим завданням, і доступна наукова література не дає остаточних відповідей. Однак у рутинній анестезіологічній практиці завжди слід впроваджувати стратегії збереження опіоїдів і, коли це можливо, слід розглядати безопіоїдну анестезію [72].

1.3 Стратегії мультимодальної анестезії із застосуванням різних ад'ювантів

Хоча існує безліч мультимодальних стратегій, поточні порівняльні оцінки комбінацій анальгетиків і анестезіологічних підходів у рамках покращеної практики доцільні для подальшого розуміння та оптимізації періопераційного ведення пацієнтів.

Після операції на гортані з приводу раку біль може досягати значного рівня, особливо в перші години після пробудження. Помірний або сильний біль виникає у 30 – 80% пацієнтів у перший післяопераційний день [136]. Введення знеболюючих засобів у встановлені години буває недостатньо ефективним. Це вимагає дотримання сучасних трендів менеджменту болю та періопераційного знеболення в онкохірургії, які розроблені на основі стратегії ММА [25].

Використання комбінації ад'ювантних анальгетиків для досягнення оптимальної ефективності та збереження опіоїдів є основними складовими ММА [184]. Мультиmodalна аналгезія оптимізує періопераційний контроль болю, зменшує ймовірність центральної сенсibiliзації та шкідливі наслідки надмірного вживання опіоїдів [149].

Ад'ювантні анальгетики представляють собою різноманітну групу препаратів, які використовуються при лікуванні болю, однак розроблялися не для прямого знеболюючого ефекту. Багато з цих препаратів використовуються для посилення знеболання за певних обставин. Правильне застосування допоміжних препаратів є одним із ключів до успіху ефективної аналгезії [139].

Періопераційна мультиmodalна аналгезія використовує комбінації знеболюючих препаратів, які діють на різні ланки адитивним або синергічним шляхом для досягнення полегшення болю з мінімальним споживанням опіоїдів [47].

До неопіодних фармакологічних засобів, які часто використовуються як частина мультиmodalного підходу до знеболання відносяться: альфа-2-агоністи (найпоширеніші у клінічній практиці – клонідин і дексмететомідин), протисудомні засоби (зазвичай використовуються габапентин і прегабалін), кетамін, місцеві анестетики, які можна вводити підшкірно, внутрішньовенно та використовувати для блокад периферичних нервів (найпоширеніший лідокаїн), ацетамінофен і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [92].

Двома поширеними альфа-2-агоністами, які сьогодні використовуються в клінічній практиці, є клонідин і дексмететомідин. Основним механізмом антиноцицепції є пряма стимуляція альфа-2-адренорецепторів у центральній нервовій системі та спинному мозку. На клітинному рівні альфа-2-агоністи інгібують циклічний аденозинмонофосфат, який зменшує відтік калію та приплив кальцію, викликаючи гіперполяризований стан адренергічних нейронів. Коли виникає гіперполяризація, вивільнення норадреналіну знижується, що, як вважають, є механізмом гіпнозу та седації. Пряма стимуляція альфа-2-рецепторів також пригнічує збудження ноцицептивних

нейронів, тим самим зменшуючи вивільнення субстанції Р, ключового збуджуючого нейропептиду, відповідального за больові реакції. Дексмететомідин має набагато вищу спорідненість (приблизно 8:1), ніж клонідин, до альфа-2 рецепторного сайту. Обидва препарати можуть значно зменшити споживання опіоїдів, післяопераційну нудоту/блювання, тривогу, післяопераційне тремтіння та реакції на стрес під час операції. Найбільш поширеними побічними ефектами альфа-2-агоністів є артеріальна гіпотензія та брадикардія [49, 85, 97].

Дексмететомідин є потужним і високоселективним антагоністом α -2-адренорецепторів із седативними, анксиолітичними, симпатолітичними та опіодзберігаючими властивостями. Він зменшує потребу в анестетиках й опіодах, не викликаючи пригнічення дихання, але існують свідчення про такі несприятливі результати його застосування, як підвищення частоти брадикардії, розвиток клінічно значущої гіпотензії, подовження гіпоксії [72].

На теперішній час існують переконливі докази що інтраопераційна інфузія лідокаїну при лапароскопічних операціях зменшує споживання опіоїдів, інтенсивність болю та покращує швидкість відновлення пацієнтів [89]. Проте, є свідчення щодо незначного впливу на біль через 24 та 48 годин після оперативного втручання внутрішньовенного введення лідокаїну при епідуральній аналгезії [183].

Протисудомні засоби, які спочатку використовувалися для лікування хронічного нейропатичного болю, також можуть застосовуватися для запобігання і зменшення гострого болю та споживання опіоїдів. Поширені побічні ефекти габапентину включають посилення седативного ефекту, периферичний набряк кінцівок і збільшення ваги [69, 85].

Кетамін є небарбітуратовим дисоціативним анестетиком, який має снодійну, болезаспокійливу та амнестичну дію. Його клінічно використовували в субанестетичних дозах для лікування нейропатичних, гострих і хронічних больових синдромів. Побічні ефекти кетаміну включають посилення симпатичної активності, підвищення внутрішньочерепного тиску, підвищене

слиновиділення, ністагм і галюцинації. Тому рекомендується з обережністю застосовувати кетамін пацієнтам з ішемічною хворобою серця, внутрішньочерепною патологією та супутніми психічними захворюваннями [85, 160].

Кокранівський огляд 2018 р. показав нечіткість доказів і невизначеність щодо того, чи системні інфузії лідокаїну зменшують періопераційний біль у різних груп пацієнтів, оскільки існувала неоднорідність у дозуванні та введенні препарату у різних дослідженнях. Незважаючи на це, внутрішньовенний лідокаїн має знеболюючі, антигіперальгетичні та протизапальні властивості, що робить його потенційним складником ММА [85, 183].

Досліджувалося використання лідокаїну для профілактики післяопераційного кашлю після часткової ларингектомії, яке показало ефективність застосування препарату [182].

Монітується ефективність внутрішньовенної періопераційної інфузії лідокаїну для лікування післяопераційного болю та відновлення пацієнтів [183].

Застосування ацетамінофену та нестероїдних протизапальних препаратів у періопераційному періоді може зменшити післяопераційне використання опіоїдів і біль. Однак є численні побічні ефекти НПЗП, що включають подразнення шлунку, шлункову кровотечу, дисфункцію тромбоцитів, підвищений ризик серцево-судинних захворювань і погіршення функції нирок. Основним побічним ефектом прийому ацетамінофену є потенційний токсичний вплив на печінку [85, 134].

Freo U. (2022 р.) виявив переконливі докази того, що парацетамол, який вводять разом з іншими анальгетиками, посилює полегшення болю у дорослих пацієнтів і хворих похилого віку. Застосування парацетамолу в комбінації з іншими анальгетиками рекомендовано лікарями та хірургами різних спеціальностей [85].

При хірургічних втручаннях на голові та шиї рекомендовані мультимодальні схеми знеболення, що включають премедикацію нестероїдними протизапальними препаратами, місцеву інфільтрацію рани,

неопіодні анальгетики, периферичні або нейроаксіальні місцеві анестетики, парацетамол, цефекоксиб, контрольовану пацієнтом аналгезію та/ або поверхневі блоки шийного сплетення [75].

Багато сучасних схем мультимодальної періопераційної аналгезії включають комбіноване використання нестероїдних протизапальних засобів, парацетамолу, габапентину [98]. У якості внутрішньовенних фармакологічних засобів досліджується застосування дексмететомідину та кетаміну [72].

У гінекології вивчався вплив внутрішньовенного введення дексмететомідину порівняно з лідокаїном на післяопераційний біль, споживання анальгетиків і функціональне відновлення після оперативного втручання. Було визначено, що дексмететомідин і лідокаїн можуть бути корисними ад'ювантами для знеболювання після абдомінальних операцій. Лідокаїн значно зменшував післяопераційне споживання опіодів, тоді як дексмететомідин запобігав ранній післяопераційній нудоті. Однак, загальною проблемою при застосуванні обох препаратів була артеріальна гіпотензія та потреба у вазопресорах [153].

Досліджувалося застосування дексмететомідину та лідокаїну у якості компонентів мультимодальної аналгезії в абдомінальній хірургії, при тиреоїдектомії [93], при хірургічних втручаннях на голові та шиї [76].

Дискусії щодо схем застосування дексмететомідину у різних категоріях пацієнтів ведуться до теперішнього часу, оскільки не має однозначних відповідей щодо його доцільності у різних сферах. Так, рандомізоване контрольоване дослідження безопіодної анестезії дексмететомідином проти збалансованої анестезії реміфентанілом для великої або середньої несерцевої хірургії показало, що безопіодна анестезія може привести до підвищення частоти серйозних побічних ефектів, особливо гіпоксемії та брадикардії [46].

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівняння дексмететомідину проти мідазоламу щодо кашлю та якості відновлення після часткової та повної ларингектомії, було визначено, що дексмететомідин є ефективною альтернативою для пом'якшення кашлю та гемодинамічних змін із

низькою частотою побічних ефектів під час виходу з анестезії після часткової та повної ларингектомії.

Порівняння використання дексметомідин - кетаміну проти дексметомідин – мідазолам - фентанілу для контрольованої анестезії показало порівняно однаковий час відновлення, кардіореспіраторні змінні та аналгезію. Проте група з опіоїдним анальгетиком продемонструвала кращу якість седації та задоволеність пацієнтів, при цьому відзначалася вища частота $BIS < 60$ [66].

Ретроспективне дослідження застосування опіоїд-лімітуючої анестезії (дексметомідин і лідокаїн) у великій онкологічній шийно-лицьовій хірургії показало, що ММА не була пов'язана зі зменшенням післяопераційного болю та потреби в опіоїдах, але, ймовірно, зменшила частоту гіпоксемії та використання додаткової штучної вентиляції легенів [82].

У різних галузях медицини плеяда українських дослідників вивчала різні підходи до мультимодальної анестезії, застосування нових компонентів у схемах знеболювання та ефективність застосованих підходів [4, 5, 6, 8, 11, 18, 24, 26 - 29, 31, 32].

Українські фахівці досліджували варіанти неопіоїдних препаратів та їх ефективність для зниження опіоїдного навантаження в післяопераційний період. Вони дійшли до висновку, що нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол), агоніст α_2 -адренорецепторів (дексметомідин), місцеві анестетики (лідокаїн), електроліти (магнію сульфат) можуть зменшити потребу в опіоїдах для досягнення адекватної інтраопераційної антиноцицепції або післяопераційного знеболення. Тому ці препарати можна розглядати у якості засобу зниження рівня призначення опіоїдів і використовувати як допоміжні препарати для зменшення вираженості болю [34].

Результати дослідження українських фахівців щодо використання мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії, як одного із способів профілактики післяопераційної нудоти та блювання під час анестезіологічного забезпечення, показали, що зменшення дози періопераційного використання

опіоїдів, використання у якості компонента ММА кетаміну, севофлурана, в/в лідокаїну, сприяє зменшенню частоти розвитку цього ускладнення, підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення, значно полегшує та пришвидшує реабілітацію хворих після лапароскопічного оперативного втручання на нирках [31].

У національній клінічній практиці застосовувалася мультимодальна комбінована анестезія на основі низькопотокowego наркозу севофлураном, грудної епідуральної аналгезії лідокаїном, в/в уведення кетаміну та клонідину при абдомінальних операціях у хворих з ожирінням. Було доведено, що застосована ММА є безпечною технологією періопераційного знеболювання, яка покращує аналгетичний комфорт пацієнтів та зменшує потребу в післяопераційному застосуванні опіоїдів [4, 5].

Дослідження Лісного І.І. та співав. (2015 р.) показали ефективність і безпеку застосування дексметомідину як анальгетичного ад'юванта при анестезіологічному забезпеченні колоректальних операцій в онкохірургії. До основних його переваг було віднесено суттєве зниження інтраопераційних потреб в опіоїдах, зменшення інтенсивності післяопераційного болю. Було висунуто гіпотезу щодо зниження депресії імунної системи та підвищення виживаність хворих у віддаленому післяопераційному періоді при використанні дексметомідину [26].

У роботі Долженко М.О. (2018 р.) було доведено, що оптимальним для післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих з травматичною хворобою є застосування комбінації центрального і периферичного інгібіторів циклооксигенази парацетамолу і мелоксикаму, оскільки така схема є патогенетично обгрунтованою і дозволяє значно знизити потребу в опіатах і уникнути їх небезпечних побічних ефектів [11].

У роботі Дорофєєвої Г.С. (2021 р.) було доведено, що використання дексметомідину, як компонента мультимодального методу знеболення у пацієнтів офтальмохірургічного профілю, дозволяє отримати менш виражені

післяопераційні когнітивні дисфункції за рахунок зниження кількості використаних наркотичних засобів [14].

Айварджі О.О. досліджувалося поєднання дексметомідину та внутрішньовенної форми парацетамолу в анестезії пластичної хірургії носа та було доведено, що таким чином досягається надійна періопераційна аналгезія, яка дозволяє знизити рівень післяопераційної нудоти та блювання, оптимізувати значення ANI-індексу та покращити суб'єктивні оцінки післяопераційного болю пацієнтами за ВАШ [2, 3].

Joshi G.P. (2023 р.) підкреслює, що доказів щодо найкращих комбінацій анестетиків для окремих груп пацієнтів, які проходять певні процедури, бракує. Тим не менш, оптимальний мультимодальний режим може бути визначений на основі визначення ефективних, безпечних і недорогих анальгетиків. Опіоїди слід призначати як допоміжні засоби [109].

1.4 Вплив анестезії при тотальній ларингектомії на імунну систему хворих

Онкологічні хворі дуже часто виснажені, мають низький больовий поріг і потребують адекватного знеболення на всіх етапах лікування з найменшою кількістю побічних ефектів. Імунний захист проти прогресування раку перебуває у депресії після операції, чим обумовлює вразливість пацієнтів між операцією та початком післяопераційної терапії [115, 167].

Хірургічне втручання при онкологічних захворюваннях й анестетики можуть негативно вплинути на імунну систему. Ця імуносупресія може створити вікно, в якому пухлинні клітини, вивільнені під час хірургічного видалення, можуть уникнути імунного нагляду та викликати метастазування. Стандартні анестетики також можуть сприяти росту та поширенню раку. Зростає кількість наукової літератури, яка припускає, що адекватна анестезія може захищати від цих процесів [174].

Імунна система відіграє ключову роль як у прогресуванні, так і в регресії ракових клітин та включає гуморальний імунітет, або відповідь,

опосередковану антитілами, і клітинний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами [71, 166].

Активовані Т-клітини класифікуються за цитокінами, які вони виділяють. Т-хелпери (Th) і цитокіни, інтерферон- γ , фактор некрозу пухлини- α (Tumor necrosis factor – TNF- α) та інтерлейкіни (IL)-2, IL-12, IL-15 та IL-18 сприяють запаленню, стимулюють В-клітини, активують макрофаги та сприяють розвитку цитотоксичних Т-клітин. Цитокіни Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13) беруть участь у стимуляції продукції IgE та розвитку еозинофілів [130, 159].

Серед цитокінів найважливішим елементом захисту організму є фактор некрозу пухлини, що продукується моноцитами/макрофагами, НК-клітинами (природними кілерами). ФНП є єдиним прямим цитокіном, що має цитотоксичний ефект відносно пухлинних клітин. Високі концентрації TNF- α визначаються у хворих при генералізованому злоякісному процесі, і є проявом захисної реакції імунної системи. В більшості випадків, підвищення концентрації TNF- α призводить до його полімеризації і зниження протипухлинного ефекту [174].

Дослідники оцінюють анестезію та знеболюючі речовини, що викликають певну імунну відповідь за коливанням специфічних цитокінів – інтерлейкіну (IL)-2, IL-10, IL-12 та інтерферону гамма (IFN- γ) – як показник імуносупресії [111].

Вважається, що майже всі анестетики негативно впливають на різні компоненти імунної системи, наприклад, пригнічують клітинно-опосередкований імунітет або викликають зміну балансу прозапальних і протизапальних цитокінів [173].

Було показано, що опіоїди пригнічують функцію природних клітин-кілерів і стимулюють проліферацію ракових клітин через вплив на ангиогенез і сигнальні шляхи пухлинних клітин. Додатковий кисень під час операції має проангіогенну дію на мікрометастази, тоді як використання періопераційного дексаметазону не впливає на загальні показники виживання після раку [59].

У різних дослідженнях повідомляється як про пригнічувальний, так і про стимулюючий вплив опіоїдів на імунну систему. Опіоїди викликають значне зниження концентрації TNF- α , IL-1 та IL-6 [60, 106].

Отримані результати показали, що збільшені дози фентанілу впливають на секрецію IL-1 β , IL-2, IL-6 та IL-10. У групах пацієнтів, які приймали високі та середні дози, спостерігалось значне ослаблення цитокінів IL-1 β та IL-6. Незалежно від дози опіоїдами спричинялося пригнічення IL-2 і мононуклеарних клітин периферичної крові [131].

Отримано чимало доказів на підтримку теорії опосередкованого пригнічення імунітету опіоїдами, а також додаткових доказів, що вказують на опосередковане посилення ними пухлиноутворення та метастазування [94]. Цьому протистоїть література, яка припускає, що опіоїди не пригнічують імунну функцію та не сприяють поширенню раку. Припускають, що більш високі дози опіоїдів можуть проявляти ефект пригнічення пухлини, оскільки вони ефективніші, ніж низькі дози опіоїдів, з точки зору блокування болю та подальшої стресової реакції [174].

Певні анестетики, такі як лідокаїн, підвищують активність НК-клітин; пропофол і місцево-регіональна анестезія зменшують спричинені хірургічним втручанням нейроендокринні реакції, можуть спричинити меншу імуносупресію та рецидиви певних типів раку порівняно з опіоїдами [114].

При оперативному втручанні на періопераційну імуносупресію можуть впливати різні змінні, такі як стать, тривалість анестезії, температура операційної, анестетики, хірургічна процедура тощо [106].

Декілька періопераційних факторів відповідають за дисрегуляцію або пригнічення імунної системи з можливим впливом на ріст ракових клітин і розвиток нових метастазів. Ці фактори можуть безпосередньо пригнічувати імунну систему та активувати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь і симпатичну нервову систему з наступним подальшим імуносупресивним ефектом. Анестетики та анальгетики, що застосовуються під час післяопераційного періоду, можуть модулювати вроджену та адаптовану

імунну систему, систему запалення, ангиогенез, з можливим впливом на рецидив раку та віддалений результат [56].

Існує думка, що стимульована хірургічним втручанням та анестезіологічною технікою імуносупресія в післяопераційний період може спричинити збільшення кількості рецидивів та зменшення виживаності при раку гортані [115, 167].

Більшість ретроспективних випробувань виявили, що загальна внутрішньовенна анестезія є найкращим вибором анестетика для хірургії раку відповідно до підвищення загальної та безрецидивної виживаності. Для інших анестезуючих технік досі існує критична нестача клінічних доказів, що підтверджують зв'язок із рецидивом раку під час післяопераційного періоду [186].

Однак масштабне рандомізоване клінічне дослідження, в якому порівнювали рецидиви після мастектомії у пацієнтів, які отримували анестезію або пропофолом (місцевим анестетиком), або севофлураном (опіоїдами), дійшло висновку, що рецидиви не були суттєво скорочені у групі місцевого анестетика. Інші види раку можуть виявитися більш сприйнятливими до зміни анестезіологічного забезпечення [185].

Питання про те, чи можуть анестетики, анальгетики чи інші періопераційні втручання під час операції з видалення раку вплинути на імунну відповідь і відповідно на віддалені онкологічні результати, привертає багато уваги науковців протягом останніх років [84].

Висновки до розділу 1

Незважаючи на прогрес у світовій медицині, оптимізація анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування раку гортані залишається актуальним завданням через потенційні несприятливі післяопераційні наслідки та недостатню виживаність хворих. Анестезіологічний супровід при тотальній ларингектомії потребує

удосконалення через можливий небажаний ефект стандартної схеми інтраопераційного ведення хворих.

Анестезіологи знаходяться у ситуації пошуку розумного балансу між доцільним використанням опіоїдів та уникненням шкоди, пов'язаної з ними. Мультиmodalна опіоїдзберігаюча аналгезія, яка є відповіддю на ці виклики, не є достатньо вивченою стратегією лікування та ведення хворих, яким показані серйозні операції на голові та шиї, потрібні подальші дослідження, щоб уточнити оптимальну стратегію знеболення для пацієнтів в хірургічній онко-отоларингології.

Попри проведені дослідження, мультиmodalна анестезія залишається ще недостатньо вивченим питанням при проведенні тотальної ларингектомії. Не проводилося окремих досліджень щодо оцінки ефективності опіоїд-лімітуючої анестезії для контролю післяопераційного болю після тотальної ларингектомії, зв'язку анестезіологічного забезпечення з імунним станом хворих, доцільності застосування дексметомідину та лідокаїну як складових ММА.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн та програму дисертаційного дослідження розроблено у відповідності до поставлених мети і завдань, з урахуванням об'єкту та предмету дослідження (рис. 2.1).

За дизайном дослідження відноситься до експериментальних клінічних контрольованих досліджень, за часом збору даних до проспективних. Рандомізацією забезпечувався випадковий розподіл хворих в експериментальні та контрольну групи, що дало можливість зрівняти вплив всіх сторонніх факторів [9, 23]

Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася типологічними властивостями вибірки (хворі на рак гортані, яким проводилася тотальна ларингектомія) та розрахунком необхідної кількості спостережень (додаток В).

Робота проводилася у три етапи. На першому етапі проводився теоретичний аналіз наукових розробок, відбиралися ад'ювантні компоненти анестезії, дослідження впливу яких проводилося на 2-му етапі комплексного обстеження та анестезіологічного супроводу залучених хворих. Пацієнти розбивалися на групи у відповідності із застосованими складниками ММА.

На 2-му етапі дослідження проводилось радикальне хірургічне лікування, неоад'ювантно хіміо- та променева терапія не проводилась. Проводилося комплексне обстеження хворих.

На 3-му етапі дослідження проводився порівняльний аналіз результатів лабораторних, імунологічних досліджень, оцінки пацієнтами післяопераційного болю за допомогою ВАШ та відбувався вибір найбільш ефективного підходу до анестезіологічного забезпечення хворих при тотальній ларингектомії та оцінка результативності запропонованої схеми ММА. Після цього формулювалися висновки та робилися практичні рекомендації.



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.1 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження

Дослідження проведено із залученням 100 хворих на рак гортані $T_{3-4}N_0-3M_0$, яким проводилася тотальна ларингектомія у відділенні отоларингології №2 (онкологічному) Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова протягом 2019 – 2021 рр.

До критеріїв включення пацієнтів у дослідження належали: наявність новоутворення раку гортані, що вимагало тотальної ларингектомії, стадія пухлинного процесу по системі TNM – $T_{3-4} N_{0-3} M_0$, показники стандартних клінічних методів обстеження в межах допустимої норми для проведення радикального лікування, вік старший за 18 років та добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: наявність віддалених метастазів (M_1), наявність клінічно значимої кардіальної патології та захворювань дихальної системи, інвазія судин пухлиною, пацієнти з порушеннями серцевої провідності, такими як атріовентрикулярна блокада або синоатріальна блокада, пацієнти, які отримували бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів, пацієнти з частотою серцевих скорочень нижче 50/хв під час анестезіологічної консультації та пацієнти з важким недоїданням.

Проведення дослідження ґрунтувалося на біоетичних принципах. Усі обстежені були включені до дослідження після надання особистої проінформованої письмової згоди після того, як їм повідомлялося про мету, завдання, методики та очікувану користь роботи.

Дослідження проведено у відповідності з вимогами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) та з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та інших міжнародних і національних документів щодо біоетичних принципів наукових досліджень. Проведення дослідження погоджено з Комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол засідання №6 від 04.10.2019 р.).

У дослідження було включено 97 чоловіків (97,0 %) та 3 жінки (3,0 %) у віці від 45-ти до 80-ти років (табл. 2.1) з раком гортані III-IV стадії, T₃-4N₀-3M₀ за стадіями пухлинного процесу по системі TNM.

Таблиця 2.1

Загальні віко-статеві характеристики обстежених хворих

Характеристики	Усі обстежені	Група I	Група II	Група III	Група IV	<i>p</i>
Загальна кількість, <i>n</i> (%)	100 (100,0)	25 (25,0)	25 (25,0)	25 (25,0)	25 (25,0)	-
<i>Стать, n (%)</i>						
чоловіки	97 (97,0)	23 (92,0)	25 (100,0)	24 (96,0)	25 (100,0)	0,286
жінки	3 (3,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	
<i>Вік, n (%)</i>						
до 55 років	9 (9,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	0,280
від 55 до 65 років	51 (51,0)	10 (40,0)	14 (56,0)	10 (40,0)	17 (68,0)	
старше 65 років	40 (40,0)	13 (52,0)	9 (36,0)	13 (52,0)	5 (20,0)	
Середній вік, <i>M</i> (SD)	63,5 (7,01)	64,6 (6,96)	64,2 (6,76)	64,4 (7,99)	60,9 (5,96)	0,209*
Середня вага, <i>M</i> (SD)	74,6 (13,10)	78,5 (12,78)	76,0 (17,89)	74,6 (10,14)	69,4 (8,72)	0,090*
<i>Тривалість оперативного втручання, n (%)</i>						
від 1-ї до 2-х годин	55 (55,0)	17 (68,0)	14 (56,0)	15 (60,0)	9 (36,0)	0,132
більше 2-х годин	45 (45,0)	8 (32,0)	11 (44,0)	10 (40,0)	16 (64,0)	
Середня тривалість операції (хвилин), <i>M</i> (SD)	121,9 (27,56)	115,3 (27,31)	119,3 (21,49)	120,2 (24,85)	132,6 (33,67)	0,137*

Примітки. *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , Пірсона;

*p** – розбіжності між групами за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA

Пацієнтів рівномірно, випадковим чином було розподілено на 4 групи дослідження (*n*=25) в яких було застосовано різні ад'ювантні компоненти мультимодальної анестезії:

- I група (група контролю), основна група (*n*=25) – отримували класичну анестезію зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків;

- II група, група порівняння (n=25) – додатково отримували інфузію лідокаїну;
- III група, група порівняння (n=25) – додатково отримували інфузію дексмететомідину;
- IV група, група порівняння (n=25) – додатково отримували інфузію, як лідокаїну, так і дексмететомідину.

За статтю більшість серед досліджених склали чоловіки, у дослідження було залучено всього 3 жінки, 2-ві із яких потрапили у контрольну групу, 1-на – у III групу порівняння. Статистично значущих розбіжностей у структурі обстежених за статтю не було виявлено ($p=0,286$).

Вік хворих включених до дослідження складав у середньому 63,5 (95 % ДІ 62,1 – 64,9) років без статистично значущих розбіжностей ($p=0,209$) між групами порівняння (рис. 2.2).

Більшість у всіх обстежених загалом та у II і IV групах складали особи у віці від 55 до 65 років; у I та III групах – старше 65 років, однак ці розбіжності не носили статистично значущого характеру ($p=0,280$). Загалом, серед усіх обстежених левову частку (74,0 %) складали особи старше 60 років.

Отже, віко-статеві характеристики обстеженої вибірки хворих повністю відповідають епідеміологічним особливостям досліджуваного захворювання – раку гортані.

.Вага хворих, яким проводилася тотальна ларингектомія коливалася від 47 до 135 кілограмів і складала в середньому 74,6 (95 % ДІ 72,0 – 77,2) кг без статистично значущих розбіжностей ($p=0,090$) між групами порівняння (рис. 2.2).

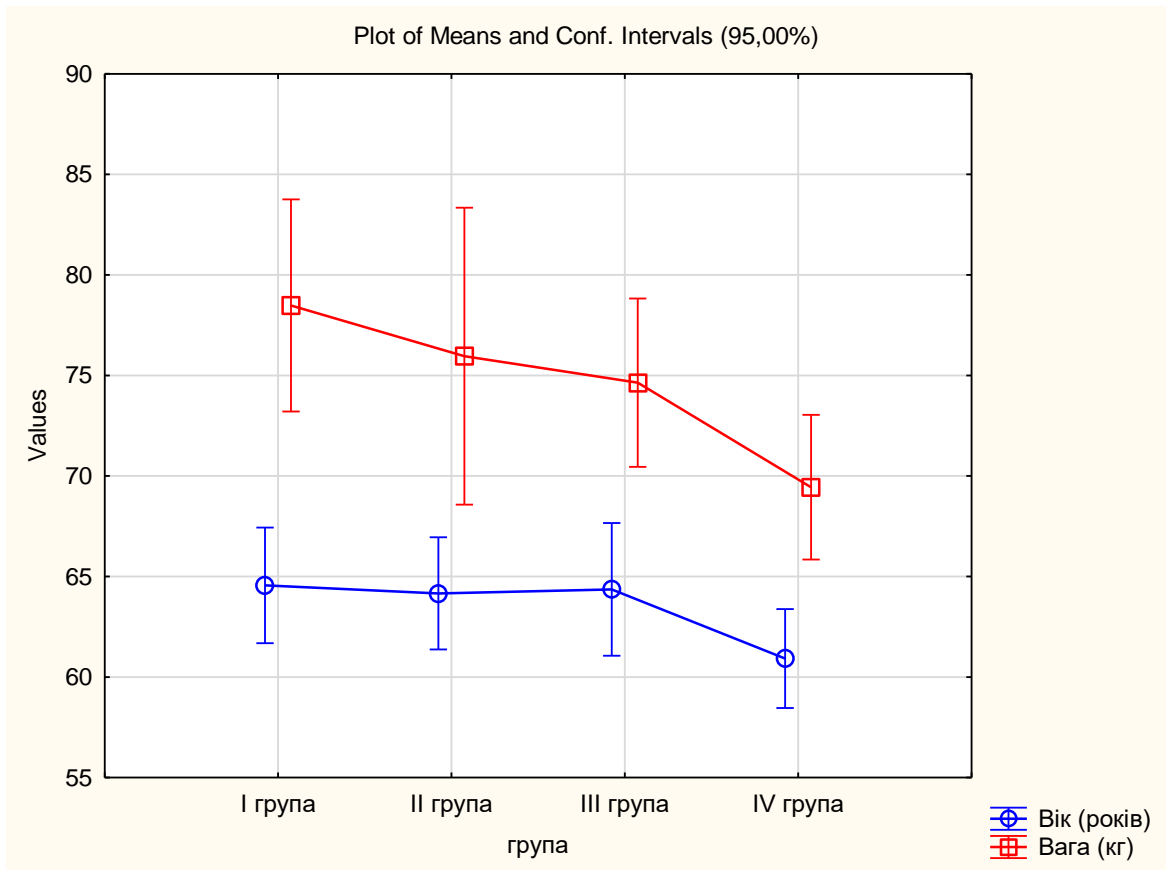


Рис. 2.2. Середній вік (років) та вага (кг) обстежених хворих у групах дослідження (середня арифметична М та 95 % довірчий інтервал)

Суттєвих розбіжностей між групами за тривалістю оперативного втручання, яке коливалося від 65 до 225 хвилин і в середньому склало 121,9 (95 % ДІ 116,4 - 127,3) хвилин за використаними ад'ювантами компонентами знеболювання не спостерігалось ($p > 0,05$). У більшості випадків (55,0 %) серед усіх обстежених операція тривала до 2-х годин (рис. 2.3)

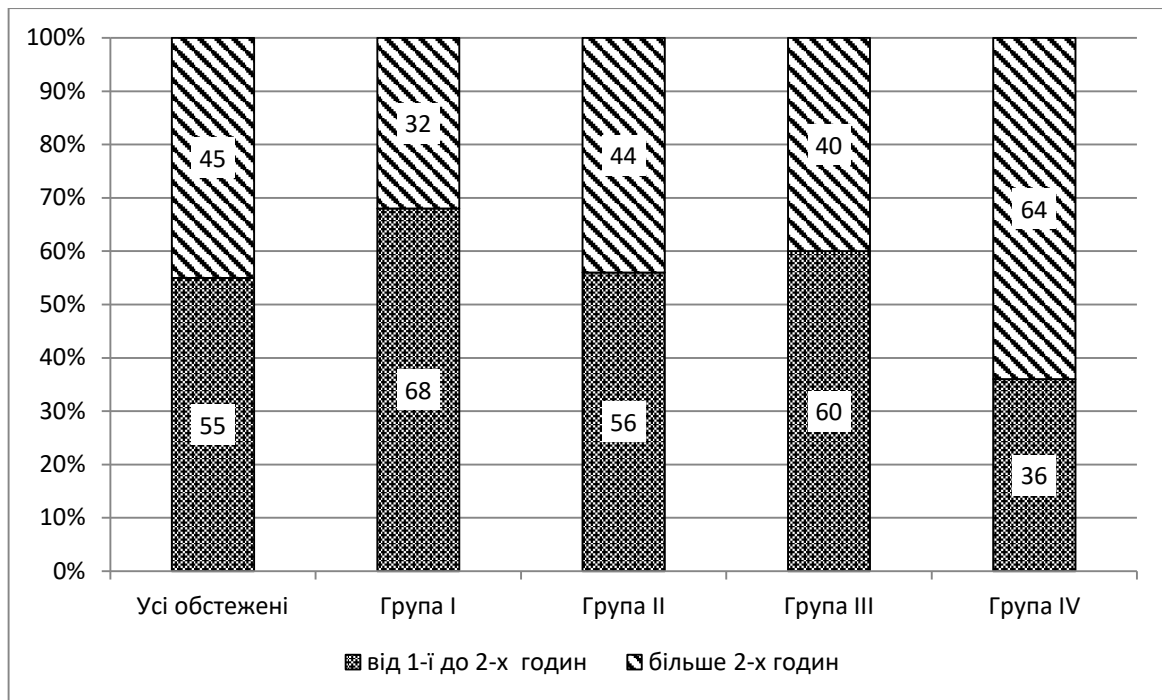


Рис. 2.3. Структура розподілу за тривалістю тотальної ларингектомії у групах обстежених хворих (у %)

Хоча найбільша частка хворих із оперативним втручанням більше 2-х годин спостерігалася у IV групі (64,0 %), а найменша – у I групі (32,0 %), за структурою розподілу тривалості тотальної ларингектомії між групами статистично значущих розбіжностей не було виявлено ($p=0,132$).

Отже, проведене співставлення груп дослідження між собою показало, що вони суттєво не відрізняються між собою за статтю, віком, вагою та тривалістю оперативного втручання ($p>0,05$). Це підтверджує їх співставність за загальними характеристиками і дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами.

2.2 Характеристика анестезіологічного забезпечення

Під час оперативного втручання базове анестезіологічне забезпечення пацієнтів (I група) проводилось з використанням стандартних доз опіоїдів: в премедикацію за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин сибазону 10 мг, атропіну 1 мг, декскетопрофену 50 мг. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005 % 2 мл, прекураризація – 10

мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг болюсно, після чого проводилась інтубація трахеї через трахеостому. Підтримувалась анестезія внутрішньовенно (в/в) безперервним введенням пропофолу через перфузор зі швидкістю 4-12 мг/кг/год. Знеболення фентанілом 0,005 %- 2 мл за потребою.

У хворих II - IV групи в премедикацію за 40 хвилин до операції призначався атропін 1 мг, декскетопрофен 2 мл в/м, розчин сібазону 0,5% – 2 мл в/м. У хворих II групи вводився болюс лідокаїна 1,5 мг/кг в/в, з подальшою його інфузією в дозі 1,5 мг/кг/год, індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005 % 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг. У хворих III групи за 20 хв. до оперативного втручання проводилась інфузія дексмететомідину зі швидкістю 0,5 мкг/кг/год. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005 % 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг болюсно, з подальшою інфузією дексмететомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год. У хворих IV групи індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005 % 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг продовжували інфузію дексмететомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год. На протязі всього оперативного втручання проводилась інфузія лідокаїну 1 мг/кг/год.

Внутрішньовенне застосування лідокаїну проводилося з урахуванням його потенційних переваг в контексті знеболювального, протизапального та імуномодулюючого ефекту, з огляду на безпеку, токсичність та медико-правові обмеження [125, 126].

Контроль глибини анестезії проводився на основі BIS моніторинга. М'язову релаксацію підтримували рокуронію бромідом, згідно з рекомендаціями виробника. Наркотичні анальгетики, у вигляді розчину фентанілу 0,005 % вводились у разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу аналгезії та ноцицепції. У схему мультимодальної анестезії було

включено внутрішньовенне введення парацетамолу 1000 мг за 20 хв. до тракції гортані (найбільш болісного етапу оперативного втручання).

Після пробудження всі хворі переводилися до палат ЛОР-онкологічного відділення. Всім хворим планово призначалось знеболення за схемою: декскетопрофен 50 мг в/в двічі на добу, інфузія парацетамолу 1000 мг в/в крапельно тричі на добу.

Суттєвих розбіжностей між групами (табл. 2.2) за використаними ад'ювантами компонентами знеболювання не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таблиця 2.2

Характеристика анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених хворих

Характеристики Me (25 %; 75 %)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
Ад'ювантні компоненти	-	Лідокаїн	Дексмедетомідин	Лідокаїн + дексмедетомідин	-
Пропофол, мг	1200 (1000; 1400)	1200 (1000; 1350)	1100 (1000; 1200)	1000 (900; 1200)	$p=0,368$
Фентаніл 0,005 %, мл	10,0 (8,0; 10,0)	8,0 (6,0; 10,0)	8,0 (6,0; 8,0)	4,0 (2,0; 4,0)	$p_{I-IV} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} < 0,001$
Лідокаїн, мг	-	240,0 (160,0; 240,0)	-	180,0 (160,0; 240,0)	$p_{II-IV} = 0,441$
Дексмедетомідин, мкг	-	-	0,6 (0,5; 0,6)	0,5 (0,5; 0,6)	$p_{III-IV} = 0,121$

Примітки. Індекс біля p рівня – номер групи;

p – розбіжності між групами при попарних порівняннях за U-критерієм Манна-Уїтні;

при множинних порівняннях – за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса з попарними післятестовими порівняннями за критерієм Данна

При цьому розбіжностей між групами щодо витрат пропофолу не спостерігалось ($p=0,368$), тоді як найбільші витрати фентанілу спостерігалися у I групі (див. рис. 5.4), співставні до них витрати були у II та III групах, статистично суттєво менші у IV групі ($p < 0,001$).

Витрати лідокаїну склали в середньому на одне втручання 240,0 (160,0; 240,0) мг у II групі та були дещо меншими – 180,0 (160,0; 240,0) мг у IV групі без статистично суттєвих розбіжностей між групами ($p=0,441$).

Витрати дексметомідину склали в середньому 0,6 (0,5; 0,6) мкг та 0,5 (0,5; 0,6) мкг у III та IV групах відповідно ($p=0,121$).

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Загальноклінічні та лабораторні методи

Усім хворим, включеним до дослідження, проводилося стандартне обстеження згідно протоколу надання медичної допомоги, затвердженому Наказом МОЗ України №1626 від 09.09.2022 р. [17, 35, 37].

Анестезіологічне забезпечення проводили згідно з Наказом МОЗ України №297 від 02.04.2010 р. «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» [36].

Фізичний статус усіх пацієнтів відповідав III класу за шкалою ASA. Усі пацієнти були обстежені в повному обсязі в передопераційний період. Напередодні оперативного втручання всі пацієнти були консультовані анестезіологом. Уся інформація, що збиралася в ході обстеження пацієнтів заносилася до спеціально розробленої карти спостереження за пацієнтом (додаток Г).

Набір загальноклінічних методів дослідження включав: вивчення скарг, збір анамнезу захворювання; фізикальне обстеження; загальний та біохімічний аналіз крові з електролітами, цукор крові, коагулограму, загальний аналіз сечі; аналіз крові на вірус імунодефіциту людини, сифіліс, вірусний гепатит; визначення групи крові та резус фактору; інструментальні методи дослідження – рентгенографію органів грудної порожнини, електрокардіографію та інші.

Інтраопераційно проводили моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем: неінвазивний систолічний артеріальний тиск (середній – САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС). Для вимірювання САТ, ЧСС та SpO₂ використовували монітор пацієнта Datascope Passport 2.

Параметри серцево-судинної та дихальної систем фіксувались на 8 етапах оперативного втручання: до початку втручання(1), накладання трахеостоми (2 етап), індукція (3) виділення гортані , тракція гортані (4), відсікання гортані і лімфодулектомія (5), формування трахеостоми (6), ушивання рани (7) та пробудження (8).

Лабораторні дослідження проводилися на 1-шу, 2-гу, 5-ту та 7-му добу після проведеного оперативного втручання. У якості маркерів імунного стану використовувалася лейкоформула, інтерлейкін 2 (ІЛ-2) та фактор некрозу пухлин (ФНП-α). Їх вміст досліджувався у клініко-діагностичній лабораторії КП Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова, яка працює за стандартом ISO 15189; використовувався метод імуноферментного аналізу (аналізатор StatFax 2100, виробництва США) з використанням реагентів ТОВ «Вектор-Бест-Україна».

2.3.2 Технологія BIS та ANI

Контроль глибини анестезії проводився за моніторингом біспектрального індексу BIS монітором Covidien Vista [61]. Інтраопераційний контроль болю проводився на основі змін індексу аналгезії та ноцицепції ANI [61]. У разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу ANI вводилися наркотичні анальгетики, у вигляді розчину фентанілу 0,005 % -2мл.

BIS є індексом, що забезпечує безпосереднє вимірювання ступеня загальної анестезії мозку та обчислюється на підставі постійного моніторингу електроенцефалограми. BIS сприяє уникненню недостатнього або надмірного рівня анестезії у пацієнта. Ефективність використання BIS під час анестезії підтверджена численними дослідженнями [137]. Доведено, що доцільним є титрування дози анестетика відповідно до BIS для пацієнтів з пухлинами голови та шиї [156].

Перед введенням анестезії пацієнту були зафіксовані сенсори на лобі для реєстрації електроенцефалограми. Після відновлення свідомості пацієнта та видалення інтубаційної трубки сенсори були вилучені.

Значення BIS варіюються від 0 до 100 ум. од. Значення 0 означає відсутність активності мозку, а 100 ум. од. означає стан пробудження. Значення BIS від 40 до 60 ум. од. представляють адекватну загальну анестезію для операції, значення менше 40 ум. од. вказують на глибокий гіпнотичний стан, від 60 до 80 ум. од. – легку, помірну седацію. Оптимальним діапазоном значень BIS під час операції вважається 40-60 ум. од. [135].

Рівень аналгезії під час хірургічного втручання оцінювали з використанням індексу аналгезії та ноцицепції (Analgesia Nociception Index, ANI) монітором «A.N.I.» (Metro Doloris, Франція). Індекс ANI обчислюється за допомогою вдосконаленого алгоритму аналізу електрокардіограми і може знаходитися в діапазоні від 0 до 100 ум. од. [73].

Наявні докази, що індекс ANI зменшується при впливі ноцицептивних стимулів і виявляє більшу чутливість, ніж показники гемодинаміки. Значення індексу ANI під час відновлення свідомості після анестезії корелює з інтенсивністю болю, виміряною згідно з суб'єктивними шкалами. Рівень індексу менше 50 % має чутливість 86 % та специфічність 86 % для визначення інтенсивності болю (більше 30 мм на ВАШ) [77].

Перед індукцією в анестезію на грудну клітину пацієнта встановлювали сенсори для реєстрації ANI індексу. Цільовим рівнем ANI протягом хірургічного втручання були межі від 50 до 70 ум. од. Після пробудження та екстубації пацієнта сенсор видаляли.

Бали ANI оцінювалися наступним чином: 0 – 30 ум. од. сильний біль, 30 – 50 ум. од. помірний біль, 50 – 70 ум. од. комфортний стан і 70 – 100 ум. од. відсутність болю та відсутність потреби в будь-якому анальгетику [176, 189].

Роль монітора ноцицепції в інтраопераційній анестезіології полягає в тому, що вища інвазивність хірургічного втручання викликає вищий ступінь хірургічних стресових реакцій, включаючи нейроендокринні метаболічні та запально-імунні реакції, які пов'язані з появою серйозних післяопераційних ускладнень. І навпаки, анестезіологічне лікування пом'якшує ці реакції. Крім того, неправильне послаблення ноцицептивного впливу та відповідні

вегетативні ефекти можуть спричинити посилення реакції на стрес, що може негативно вплинути на результат навіть при мінімально інвазивних хірургічних втручаннях. Початкова роль монітора ноцицепції, яка полягає в оцінці балансу між ноцицепцією, спричиненою хірургічною травмою, та антиноцицепцією внаслідок анестезії, може дозволити оцінити відповідь на хірургічний стрес [100].

Доведено, що дослідження динаміки змін біспектрального індексу та індексу ноцицепція/аналгезія при оперативних втручаннях з приводу раку більш ефективно і повноцінно забезпечує анестезіологічний захист організму хворих від хірургічної агресії [2, 3, 33].

Використання ANI-індексу дозволяє з високим ступенем специфічності в режимі онлайн монітувати рівень сприйняття болю в інтра й післяопераційному періоді та провести корекцію для покращення періопераційної аналгезії. Було визначено, що інтраопераційне споживання опіоїдів може бути загалом меншим при моніторингу ноцицепції порівняно зі стандартним моніторингом [43]

Дані BIS та ANI фіксувались на 8 етапах оперативного втручання: до початку втручання (1), накладання трахеостоми (2 етап), індукція (3), виділення гортані , тракція (4), відсікання гортані і лімфодулектомія(5) , формування трахеостоми (6), ушивання рани (7) та пробудження (8).

2.3.3 Оцінка болю за ВАШ

Після закінчення оперативного втручання та пробудження хворих, інтенсивність післяопераційного болю визначалась за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та даними ANI-моніторингу.

Післяопераційний контроль болю здійснювався за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ), яка складається із 10-ти сантиметрової (см) (100 мм) лінії з 0,01 см (10 мм) відстанню до кожної точки шкали, яка представляє діапазон болю від його відсутності (0) до найсильнішого рівня (10 см), де 0 – відсутність болю, 1 – 3 см – слабкий, 4 – 6 см – помірний і 7 – 10 см – сильний біль [81, 140, 175]. Оцінка больового синдрому за даними ВАШ проводились

одразу після пробудження та через 2-ві, 4-ри, 12-ть, 24-ри та 48-м годин після оперативного втручання.

Мінімальною клінічно важливою різницею вважали зміну за ВАШ у 10 мм, а ВАШ менше 33 мм оцінювався як прийнятний контроль болю після оперативного втручання [141].

2.3.4 Методи біостатистичного аналізу

Статистичний аналіз включав параметричну та непараметричну, описову й аналітичну статистику. Методи застосовувалися в залежності від кількості порівнюваних груп та від наявності/відсутності нормального розподілення кількісних ознак [120, 151].

Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводили за критерієм Шапіро-Уїлка, перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна.

Центральні тенденції описувалися за допомогою середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) при нормальному розподілі кількісних ознак; медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25 %; 75 %) або 95 % ДІ медіани у інших випадках.

Для порівняння двох незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння показників у декількох групах дослідження використовувався параметричний (ANOVA) і непараметричний ранговий (критерій Краскела - Уолліса) дисперсійний аналіз з апостеріорними післятестовими порівняння відповідно за критеріями Т'юкі та Данна. Порівняння повторних вимірів у розрізі декількох груп проводили за дисперсійним аналізом ANOVA повторних вимірів (Repeated measures ANOVA) з оцінкою ступеню впливу незалежного фактору на досліджувану ознаку (K, %), за значенням якого оцінювали ступінь зв'язку періопераційної імуносупресії із ад'ювантними компонентами аналгезії. При RM ANOVA додержувалися умов необхідності нормального розподілу даних, рівності їх дисперсій та сферичності. Результати перевірки дотримання умов сферичності здійснювалося за допомогою критерію Моучлі [148].

В залежності від наявності або відсутності нормального розподілу кількісних змінних, порівняння показників у динаміці проводили за Т-критерієм Ст'юдента або Т-критерієм Вілкоксона відповідно з поправкою Бонфероні при множинних порівняннях [48, 120].

Для якісних ознак розраховувалися відносні показники – інтенсивні (частоти), екстенсивні (%). 95 % довірчий інтервал для відносних величин розраховувався за методом нормальної апроксимації Вальда. Розраховані відносні величини порівнювали за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона (в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот, значення показника, близьких до 0 або 100).

Різниці середніх арифметичних, медіан та частот розраховувалися і надавалися із 95 % ДІ.

Продився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (r_s) відповідно до умов їх застосування. Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок [9].

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося меншим за 5% ($p < 0,05$) [90, 151].

Статистичний аналіз проводився за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA).

Висновки до розділу 2

Набір методів, обраний для проведення дослідження є стандартними та загальновизнаними у світовій медичній практиці. Це дозволяє вичерпно обґрунтувати вибір найбільш прийняттого варіанту опіоїдозберігаючого анестезіологічного забезпечення під час проведення тотальної ларингектомії.

Застосування сучасних методів наукового дослідження як окремо, так і в комплексі, у відповідних обсягах разом з використанням актуальних підходів до статистичного аналізу отриманих результатів, дозволило отримати репрезентативні результати. Ці результати стали основою науково обґрунтованого підходу до вибору оптимального варіанту опіодозберігаючої анестезії при хірургічному лікуванні раку гортані III-IV стадії.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ АНЕСТЕЗІЇ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СТАНДАРТНИХ ДОЗ ОПОЇДІВ

У дослідженні в I-шу контрольну групу, в якій застосовувалася класична анестезія зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків, було включено 25 пацієнтів на рак гортані T₃-4N₀-3M₀. Вік пацієнтів коливався від 52 до 80 років і в середньому складав 64,6 (95 % ДІ 61,7 – 67,4) років. Переважну більшість хворих склали чоловіки – 23 особи (92,0 %). Середня вага обстежених становила 78,5 (95 % ДІ 73,2 – 83,8) кг.

Тривалість оперативного втручання у контрольній групі коливалась в межах 75 – 170 хвилин і складала в середньому – 115,3 (95 % ДІ 104,0 - 126,6) хвилин. Загальні витрати пропофолу і фентанілу 0,005 % для забезпечення адекватного рівня седації та анальгезії під час проведення тотальної ларингектомії у I групі в середньому за медіанними значеннями складала 1200 (1000; 1400) мг і 10 (8; 10) мл на пацієнта відповідно.

3.1 Гемодинамічні маркери, дані BIS та ANI моніторингу

Рівень сатурації SpO₂ коливався від 96,6 (1,32) % – M (SD) на початку оперативного втручання до 96,5 (1,56) % під час пробудження, без статистично значущих розбіжностей між етапами спостереження ($p > 0,05$). Сатурація більше 98 % спостерігалася з 3-го (індукція) по 7-й (ушивання рани) етапи динамічного інтраопераційного спостереження.

Показники гемодинаміки (САТ, ЧСС) у контрольній групі дослідження мали закономірні коливання на перших етапах анестезіологічної підготовки пацієнтів і були компенсованими впродовж оперативного втручання (табл. 3.1; рис. 3.1).

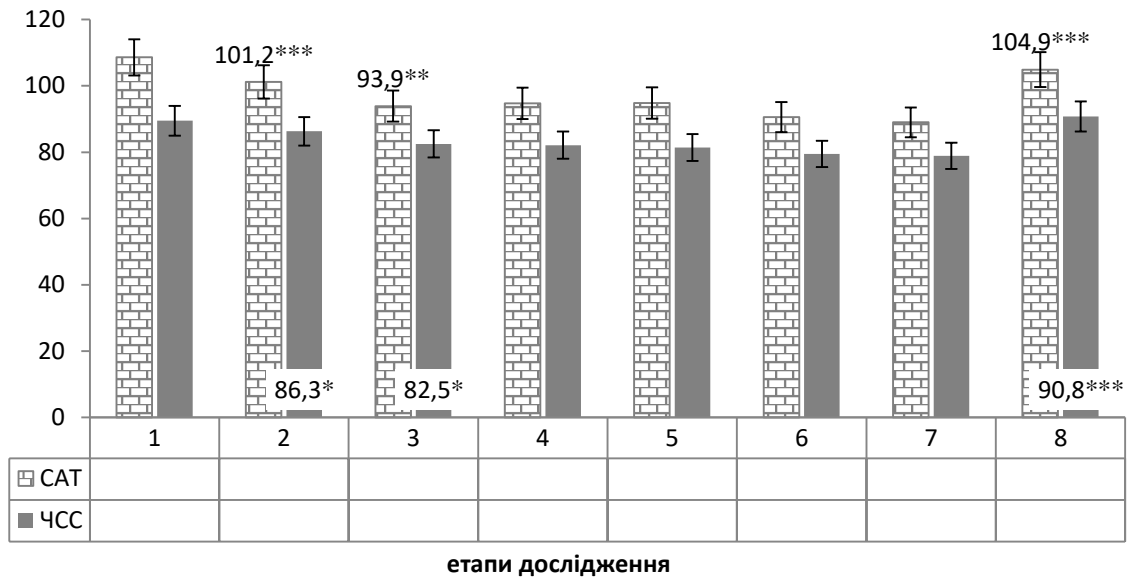


Рис. 3.1. Порівняння середніх показників (М, 95 % ДІ) гемодинаміки (САТ – мм рт. ст.; ЧСС – уд./хв) на етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії у обстежених І-ї (контрольної) групи дослідження

Примітки: Етапи дослідження:

1 – початок, 2 – накладання трахеостоми, 3 – індукція, 4 – тракція, 5 – відсікання гортані, 6 – формування трахеостоми, 7 – ушивання рани, 8 – пробудження;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з попереднім етапом

ЧСС складало 89,5 (9,79) уд./хв на початку оперативного втручання та 90,8 (7,74) уд./хв на етапі пробудження, зменшувалася з 2-го етапу динамічного спостереження по 7-й. Подібна динаміка змін, що є закономірною при анестезії, була характерна і для САТ, який інтраопераційно коливався від 108,6 (9,5) мм рт. ст. на початку операції до 89,0 (10,6) мм рт. ст. при ушиванні рани. Статистичні динамічні зміни відбувалися на 2-му етапі порівняно з першим, на 3-му етапі порівняно з 2-м, коли спостерігалось статистично значуще зменшення тиску ($p < 0,01$) та перед пробудженням, коли САТ підвищувався ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1

Показники гемодинаміки (САТ, ЧСС) та дані BIS й ANI моніторингу в I-й контрольній групі дослідження на різних етапах тотальної ларингектомії

Етап операції (дослідження)	Показники, М (SD)			
	САТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв	BIS, ум. од.	ANI, ум. од.
1 – початок операції	108,6 (9,5)	89,5 (9,79)	92,1 (2,69)	56,5 (6,23)
2 – накладання трахеостоми	101,2 (9,95)	86,3 (6,51)	67,1 (14,06)	60,6 (6,15)
3 – індукція	93,9 (11,68)	82,5 (7,45)	46,8 (5,05)	57,1 (5,49)*
4 – тракція	94,7 (10,1)	82,1 (7,73)	44,7 (3,7)	57,1 (7,07)
5 – відсікання гортані	94,8 (10,47)	81,4 (8,47)	45,5 (4,41)	58,3 (8,51)
6 – формування трахеостоми	90,6 (9,59)	79,5 (7,69)	47,7 (5,2)*	67,0 (8,38)*
7 – ушивання рани	89,0 (10,6)	78,9 (7,53)	55,3 (12,26)*	72,6 (6,99)*
8 – пробудження	104,9 (6,49)*	90,8 (7,74)*	82,3 (10,6)*	31,0 (6,65)*
<i>p</i> рівень порівняно з початковим етапом	<i>p</i> ₂ <0,001 <i>p</i> ₃ <0,001 <i>p</i> ₄ <0,001 <i>p</i> ₅ <0,001 <i>p</i> ₆ <0,001 <i>p</i> ₇ <0,001	<i>p</i> ₂ =0,019 <i>p</i> ₃ =0,019 <i>p</i> ₄ <0,037 <i>p</i> ₅ =0,003 <i>p</i> ₆ =0,001 <i>p</i> ₇ =0,018	<i>p</i> ₂ <0,001 <i>p</i> ₃ <0,001 <i>p</i> ₄ <0,001 <i>p</i> ₅ <0,001 <i>p</i> ₆ <0,001 <i>p</i> ₇ <0,001 <i>p</i> ₈ <0,001	<i>p</i> ₂ =0,007 <i>p</i> ₆ <0,001 <i>p</i> ₇ =0,001 <i>p</i> ₈ =0,001

Примітки. Індекс біля *p* рівня – номер етапу оперативного втручання;

p – розбіжності між етапами за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні;

* – *p*<0,05 порівняно з попереднім обстеженням

Аналіз даних моніторингу показників глибини анестезії (індекс BIS) та інтраопераційної аналгезії та ноцицепції (індекс ANI) показав, що вони практично не виходили за межі діапазону оптимальних значень – 40-60 ум. од. для BIS і 50-70 ум. од. для ANI під час наркозу, однак характеризувалися певними особливостями (табл. 3.1; рис. 3.2).

Статистично значуще зменшення індексу ANI з 60,6 (6,15) ум. од. до 57,1 (5,49) ум. од. відзначалося між 2-м (накладання трахеостоми) та 3-м (індукція) хірургічним етапом ($p=0,020$). На момент пробудження пацієнтів індекс ANI різко знижувався ($p<0,001$ порівняно з попереднім етапом) і в середньому складав 31,0 (6,65) ум. од. Збільшення ANI з 58,3 (8,51) ум. од. до 67,0 (8,38) ум. од. відзначалося між 5-м (відсікання гортані) та 6-м (формування трахеостоми) етапами ($p<0,001$).

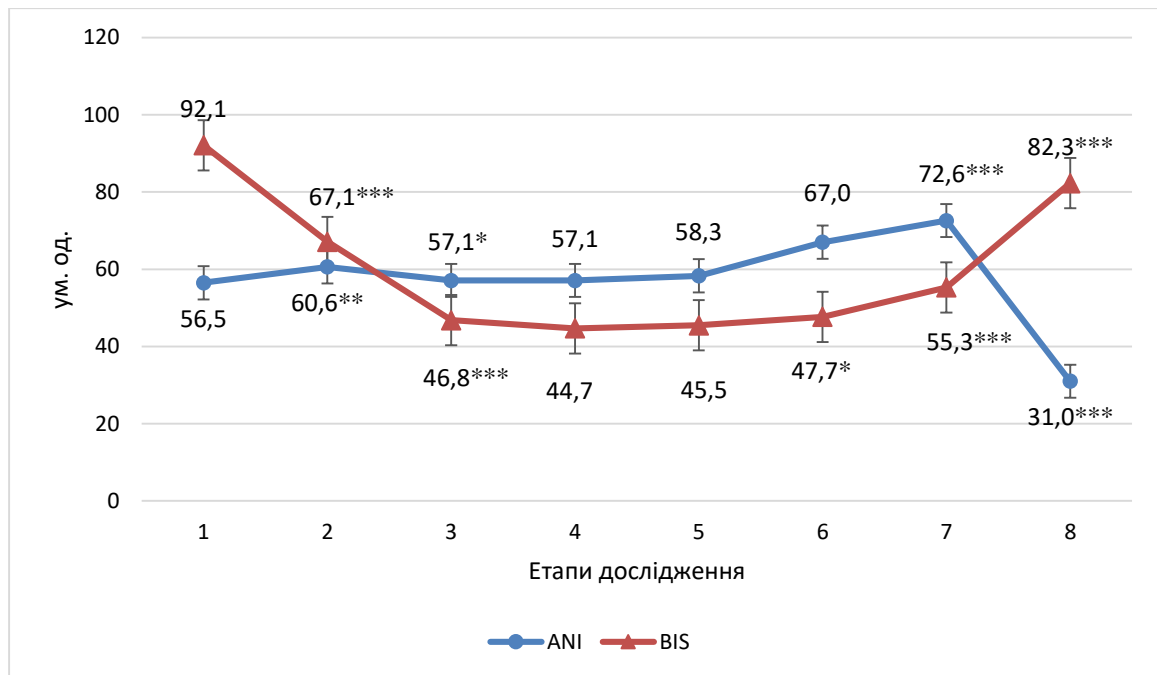


Рис. 3.2. Динаміка середніх показників (М, 95 % ДІ) індексів BIS й ANI (ум. од.) на етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії у обстежених І-ї (контрольної) групи дослідження

Примітки: Етапи дослідження:

1 – початок, 2 – накладання трахеостоми, 3 – індукція, 4 – тракція, 5 – відсікання гортані, 6 – формування трахеостоми, 7 – ушивання рани, 8 – пробудження;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом

Індекс ANI у хворих І групи на початковому етапі та на 2-му і 3-му етапах був нижчим прийняттого рівня (менше 50 ум. од., що відповідає рівню помірного болю) у 2-х (8,0 %) пацієнтів, на 4-му етапі тракції – у 5-ти (20,0 %) пацієнтів, на 5-му етапі відсікання гортані – у 3-х (12,0 %) пацієнтів, на 6-му

етапі формування трахеостоми та на 7-му етапі ушивання рани – у жодного, тоді як на 8-му етапі пробудження – у всіх (100,0 %) пацієнтів.

Треба зазначити, що мова йде про різних пацієнтів, оскільки при наявності відхилень індексу ANI нижче нормативних меж оптимізувалися заходи анестезіологічного забезпечення у кожному конкретному випадку.

Спостерігалось суттєве підвищення рівня індексу ANI на 6 і 7 етапах ($p < 0,001$) оперативного втручання (формування трахеостоми та ушивання рани) – кількість пацієнтів з рівнем ANI більше 70 ум. од. складала відповідно 8 (32,0 %) та 16 (64,0%) осіб. Це було обумовлено додатковим, за необхідністю, введенням фентанілу 0,005 % для притуплення ноцицепції.

Відзначається, що рівень індексу ANI на етапі пробудження був невисоким і складав в середньому 31,0 (6,65) ум. од. Частка пацієнтів з показником нижче 30 ум. од., що відповідає сильному рівню болю, складала 52,0 % (13 осіб), у решти (12 осіб, 48,0 %) спостерігався помірний біль за індексом ANI (30 – 50 ум. од.).

Щодо інтраопераційної динаміки індексу BIS, то з 3-го по 7-й етап оперативного втручання він не виходив за рамки рекомендованого діапазону 40 - 60 ум. од. На початковому 2-му та 7-му прикінцевому етапах число хворих зі значенням індексу BIS більше за 60 ум. од., що відповідає помірній седатії, складало відповідно 11 (44,0 %) та 3 (12,0 %) пацієнтів, що і обумовило наявність статистично суттєвих коливань показника у динаміці (табл. 3.1; рис. 3.2).

На етапі відсікання гортані відзначалася наявність прямого кореляційного зв'язку між індексами BIS і ANI ($r_s = 0,43$; $p = 0,031$), що вказує на важливість координації анестезіологічного забезпечення саме на даному етапі тотальної ларингектомії.

3.2 Динаміка лабораторних та імунологічних показників

Проведені лабораторні дослідження (табл. 3.2) показали, що рівень еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту суттєво зменшувався на другу добу після оперативного втручання і продовжував зменшуватися до кінця раннього післяопераційного періоду ($p < 0,001$ порівняно з 1-м обстеженням).

Таблиця 3.2

Лабораторні показники крові обстежених пацієнтів І-ї (контрольної) групи дослідження до та після тотальної ларингектомії

Показники М (SD)	Час після оперативного втручання				<i>p</i> рівень
	1 доба	2 доба	5 доба	7 доба	
Нь (г/л)	139,3 (15,05)	123,6 (15,26)	117,7 (15,22)*	117,1 (14,56)	$p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,001$
Нт (л/л)	0,4 (0,04)	0,4 (0,05)	0,3 (0,04)*	0,3 (0,04)	$p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,001$
Еритроцити (Т/л)	4,6 (0,63)	4,0 (0,59)	3,9 (0,58)*	3,8 (0,55)	$p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,001$
Тромбоцити (г/л)	265,3 (57,08)	235,4 (52,22)	297,9 (61,59)*	348,2 (63,83)*	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,001$ $p_7 < 0,001$
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 (1,48)	6,4 (1,66)	5,9 (1,22)	5,1 (1,28)*	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,002$ $p_7 = 0,548$
Фібриноген (г/л)	4,0 (1,58)	6,1 (1,30)	5,8 (1,63)*	5,2 (1,59)	$p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,001$

Примітки: *p* рівень – порівняння з початковим обстеженням:

p_2 – на 2-гу добу після операції;

p_5 – на 5-ту добу після операції;

p_7 – на 7-му добу після операції;

* – $p < 0,05$ порівняно з попереднім обстеженням;

Порівняння за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Рівень глюкози суттєво підвищувався через 2 доби після оперативного втручання ($p < 0,001$), в середньому перевищував нормативні значення та нормалізувався на 5-ту - 7-му добу після операції. Щодо показників згортання крові, то на 2-гу добу після операції рівень фібриногену суттєво зростав, тоді як

тромбоцитів суттєво знижувався ($p < 0,001$) з подальшою динамікою до стабілізації. Отже, найгірші значення лабораторних показників спостерігались на 2 добу після оперативного втручання.

Отже, періопераційний період характеризується погіршенням комплексу лабораторних показників крові після оперативного втручання переважно на 2-гу добу після оперативного втручання зі стабілізацією на 5-ту та 7-му добу.

Подібна тенденція із погіршенням показників на 2 добу після оперативного втручання ($p < 0,001$ порівняно з 1-ю добою після операції) була характерна і для рівня лейкоцитів, палочкоядерних лейкоцитів та нейтрофілів (табл. 3.3).

Щодо імунної відповіді організму на тотальну ларингектомію при стандартній анестезії, то після оперативного втручання спостерігалася лімфопенія, найбільш виражена на 2-гу добу після операції – в середньому рівень лімфоцитів у обстежених складав $14,1 (4,15) \cdot 10^9/\text{л}$ з подальшим підвищенням рівня показників до нормативних значень, в середньому до $20,0 (6,10) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$ порівняно з попереднім значенням) на 5-ту добу після втручання. Динаміка рівня моноцитів повторювала зазначену тенденцію, але значення показників коливалися в межах нормативних значень.

Динаміка імунологічних показників після тотальної ларингектомії (рис. 3.3) характеризувалася певною імуносупресією, яка найбільшою мірою проявляється на 2-гу добу після оперативного втручання, так рівень ІЛ-2 в середньому зменшився з $2,4 (0,70)$ до $1,1 (0,32)$ пг/мл, в середньому на $1,3 (95 \% \text{ ДІ } 0,83 - 1,82)$ пг/мл; ФНП-а – з $8,9 (2,62)$ до $4,5 (1,16)$ пг/мл, в середньому на $4,4 (95 \% \text{ ДІ } 2,78 - 6,11)$ пг/мл порівняно з 1-м обстеженням ($p < 0,001$). При цьому в ІЛ- 2 спостерігаються кращі темпи відновлення у ранньому післяопераційному періоді, тоді як фактор некрозу пухлин несуттєво, але зменшується і на 7-му добу після втручання.

Таблиця 3.3

Показники імунного стану (лейкоформули, ІЛ-2 та ФНП-а) обстежених пацієнтів І-ї групи до та після тотальної ларингектомії

Показники М (SD)	Час після оперативного втручання				p рівень
	1 доба	2 доба	5 доба	7 доба	
Лейкоцити (Г/л)	8,0 (1,98)	12,4 (3,45)	9,3 (2,49)*	9,5 (2,1)	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,042$ $p_7 = 0,015$
Нейтрофіли (%)	63,3 (7,26)	74,2 (7,74)	65,4 (7,94)*	63,4 (6,96)	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,325$ $p_7 = 0,931$
Паличкоядерні (%)	2,4 (0,33)	4,6 (1,63)	3,7 (0,51)	3,6 (0,91)	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,015$ $p_7 = 0,077$
Лімфоцити ($10^9/л$)	24,8 (5,63)	14,1 (4,15)	20,0 (6,10)*	21,0 (5,09)	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,006$ $p_7 = 0,006$
Моноцити (%)	9,2 (2,06)	8,1 (2,0)	9,5 (2,07)*	8,1 (2,01)	$p_2 = 0,047$ $p_5 = 0,043$ $p_7 = 0,207$
ІЛ-2 (пг/мл)	2,4 (0,70)	1,1 (0,32)	1,2 (0,39)	1,6 (0,43)	$p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,001$ $p_7 = 0,007$
ФНП-а (пг/мл)	8,9 (2,62)	4,5 (1,16)	4,5 (1,26)	4,0 (1,19)	$p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,001$

Примітки: p рівень – порівняння з початковим обстеженням:

p_2 – на 2-гу добу після операції;

p_5 – на 5-ту добу після операції;

p_7 – на 7-му добу після операції;

* – $p < 0,05$ порівняно з попереднім обстеженням;

Порівняння за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Щодо чинників, з яким пов'язаний імуносупресивний ефект, то було досліджено вплив опіоїдної анестезії, який показав наявність зворотного зв'язку рівня ІЛ-2 при 2-му обстеженні та дози фентанілу, яку отримав пацієнт ($r_s = -0,34$; $p = 0,043$). При тому, що зв'язку дози опіоїдів з рівнем фактору некрозу пухлин не було визначено, між дослідженими імунологічними показниками при 2-му обстеженні було виявлено прямий зв'язок: рівні ІЛ-2 та ФНП-а

корелювали між собою на 2-й день після тотальної ларингектомії ($r_s=0,55$; $p=0,004$).

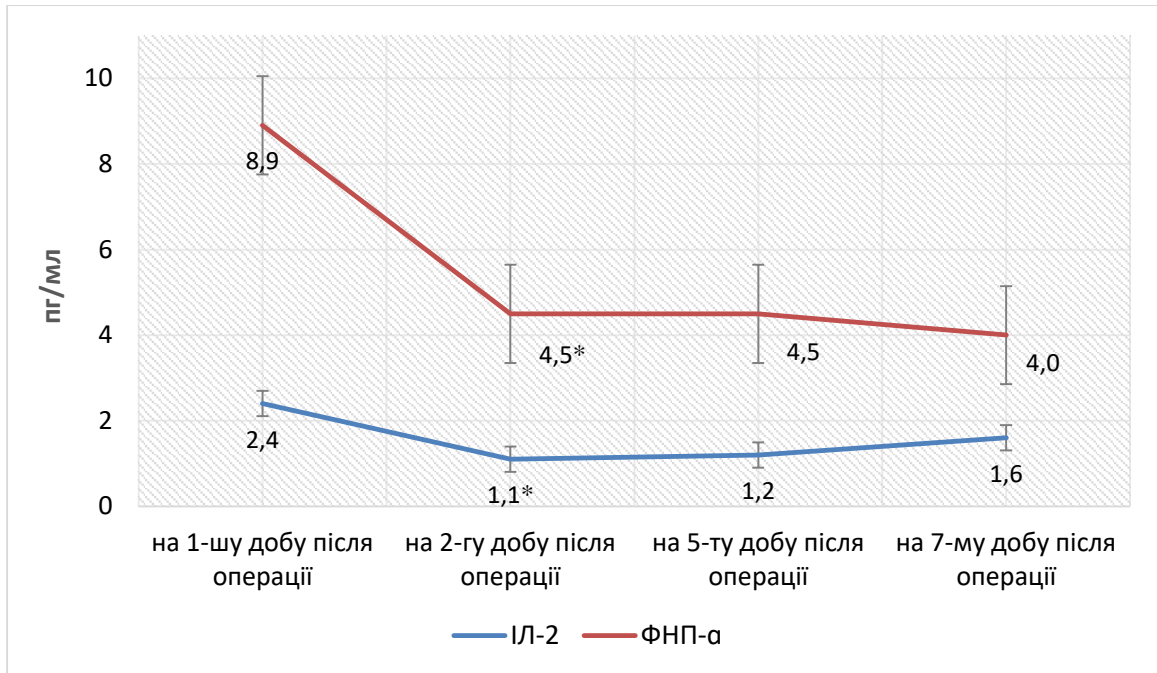


Рис. 3.3. Динаміка середніх показників (М, 95 % ДІ) рівнів імунологічних показників обстежених пацієнтів I (контрольної) групи після тотальної ларингектомії

Примітка: * – $p < 0,001$ порівняно з попереднім обстеженням за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

3.3 Оцінка інтенсивності болю за шкалою ВАШ

Пробудження прооперованих хворих контрольної групи зазвичай відбувалось протягом 10 – 20 хвилин, з медіаною – 15,0 (12,0; 15,0) хвилин. Проведений аналіз інтенсивності післяопераційного болю в онкологічних хворих після тотальної ларингектомії на тлі анестезії пропофолом і фентанілом за шкалою ВАШ (табл. 3.4; рис. 3.4) показав, що рівень болю коливався від 2-х до 5-ти балів на різних етапах спостереження.

Таблиця 3.4

**Динаміка показників інтенсивності болю за шкалою ВАШ у
післяопераційному періоді після тотальної ларингектомії**

Етапи дослідження	Рівень болю за ВАШ (n, %)		Середній рівень Me (25 %; 75 %)	<i>p</i>
	Слабкий біль (1-3 бали)	Помірний біль (4 - 6 балів)		
1 – після пробудження	17 (68,0 %)	8 (32,0 %)	3,0 (2,0; 4,0)	-
2 – через 2 години після втручання	5 (20,0 %)	20 (80,0 %)	4,0 (4,0; 5,0)	<i>p</i> <0,001
3 – через 4 години після втручання	6 (24,0 %)	19 (76,0 %)	4,0 (4,0; 5,0)	<i>p</i> =0,002
4 – через 12 годин після втручання	7 (28,0 %)	18 (72,0 %)	4,0 (3,0; 5,0)	<i>p</i> <0,001
5 – через 24 години після втручання	7 (28,0 %)	18 (72,0 %)	4,0 (3,0; 5,0)	<i>p</i> =0,002
6 – через 48 годин після втручання	7 (28,0 %)	18 (72,0 %)	4,0 (3,0; 5,0)	<i>p</i> =0,006

Примітка: *p* – порівняно з початковим обстеженням
за Т-критерієм Вілкоксона з поправкою Бонфероні

Встановлено, що відразу після пробудження від наркозу свої больові відчуття пацієнти оцінили від 2 до 4 балів з медіаною 3,0 (2,0; 4,0) бали, а вже через 2 години помірний біль (4 - 5 бали) відчували 80,0 % пацієнтів і потребували призначення анальгетиків. Перше знеболювання після оперативного втручання у контрольній групі в середньому проведено через 3,0 (2,0; 3,0) години, і впродовж 2-х діб подібна структура оцінок болю за ВАШ у хворих контрольної групи зберіглася.

Біль у максимальні для спостереження 5-ть балів через 2 години після пробудження оцінювали 11 (44,0 %) пацієнтів, через 24 години – 8 (25 %) пацієнтів, через 48 годин – жоден. Через дві доби п'ятеро хворих додатково потребували введення наркотичних анальгетиків у вигляді морфіну гідрохлориду 10 мг, оскільки характеризували біль як неприйнятний – для себе (6 балів).

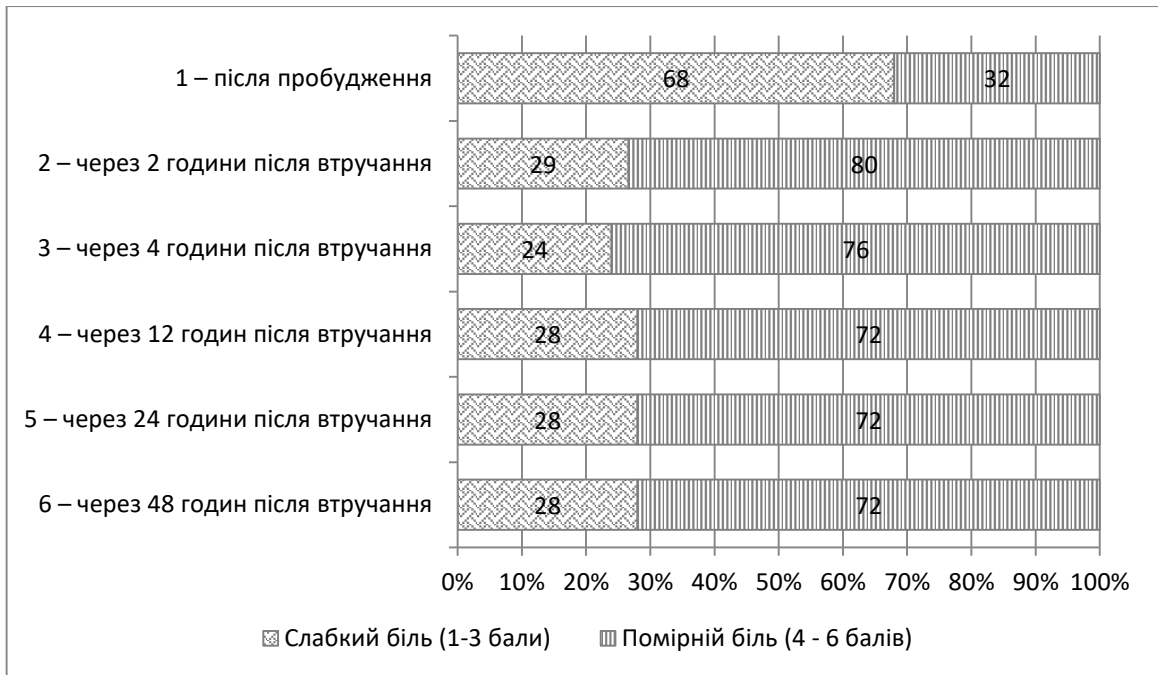


Рис. 3.4. Структура оцінок інтенсивності болю за шкалою ВАШ (%) у обстежених пацієнтів I (контрольної) групи після тотальної ларингектомії

За результатами кореляційного аналізу було встановлено, що динаміка показників ВАШ у ранньому післяопераційному періоді (через 2-4 години після втручання) обернено корелює з індексом ANI після пробудження – $r_s = -0,27$ ($p = 0,037$). Тобто, низький показник ANI, виміряний після виходу з наркозу може свідчити про недостатність знеболювання протягом 2-4 годин після операції.

Рівень ВАШ після пробудження зворотно корелював з індексом BIS ($r_s = -0,40$; $p = 0,048$). Рівень ВАШ через добу після операції обернено корелював з рівнем інтерлейкіну 2, визначеним у той же проміжок часу ($r_s = -0,22$; $p = 0,028$), що може бути підтвердженням гіпотези про підвищенні потреб у знеболюванні при високих дозах опіатів через негативний вплив останніх на імунологічний статус пацієнта (кореляційний зв'язок рівня ІЛ-2 при 2-му обстеженні та дози фентанілу – $r_s = -0,34$; $p = 0,043$).

Іншим важливим спостереженням стало виявлення прямої кореляції між наявністю больового синдрому у хворих з тотальною ларингектомією і дозою застосованих під час втручання опіоїдів (фентанілу). Коефіцієнти кореляції між

дозою фентанілу і ВАШ дорівнюють: через 4 години – $r_s=0,47$ ($p=0,017$), через 24 години – $r_s=0,50$ ($p=0,011$), через дві доби – $r_s=0,53$ ($p=0,006$).

Висновки до розділу 3

Проведений аналіз анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії з використанням стандартних доз опіоїдів показав, що показники гемодинаміки (САТ, ЧСС) у контрольній групі дослідження мали закономірні коливання, характерні для загальної анестезії та були компенсованими протягом оперативного втручання.

Показників глибини анестезії за індексом BIS практично не виходили за межі діапазону оптимальних значень і коливалися в середньому, без урахування початкових значень, від 44,7 (3,7) ум. од. на етапі тракції до 82,3 (10,6) ум. од. на етапі пробудження.

Індекс ANI коливався переважно в межах нормативного діапазону (50-70 ум. од.), пікові середні значення відзначалися в кінці оперативного втручання: 72,6 (6,99) ум. од. на етапі ушивання рани, 31,0 (6,65) ум. од. на етапі пробудження. Після виходу з операції частка пацієнтів з сильним рівнем болю за індексом анальгезії та ноціцепції складала 52,0 %, що може бути наслідком застосування підвищених доз опіоїдів на попередніх етапах у пацієнтів з високим рівнем болю. За самооцінками, відразу після оперативного втручання третина обстежених (32,0 %) оцінювала біль за ВАШ як помірний, а через 2 години таких пацієнтів було вже 80,0 %. Це призвело до того, що через 3,0 (2,0; 3,0) години після операції хворим I групи було зроблено перше післяопераційне знеболювання.

В результаті дослідження виявлено залежність больового синдрому у хворих з тотальною ларингектомією від введеної дози опіоїдів: статистично значущі ($p<0,05$) коефіцієнти кореляції з оцінками ВАШ: $r_s=0,47$; $r_s=0,50$ та $r_s=0,53$ відповідно через 4, 24 та 48 годин після втручання. Отже, чим більше опіоїдів використовується інтраопераційно, тим більше хворі потребували їх

після операції. Це явище пов'язане з сенсibiliзацією опіоїдних рецепторів та розвитком толерантності, яка ще більше призводить до гіпералгезії.

Стан пацієнтів контрольної групи після оперативного втручання характеризувався певною імуносупресією з лімфопенією (рівень лімфоцитів на 2 добу після втручання $14,1 (4,15) 10^9/\text{л}$); зниженням рівня інтерлейкіну 2 та фактору некрозу пухлин альфа. Рівень ІЛ-2 з 1-ї по 2-у добу після втручання зменшився на 1,3 (95 % ДІ 0,83 – 1,82) пг/мл за медіанними значеннями, ФНП-а – на 4,4 (95 % ДІ 2,78 – 6,11) пг/мл. Післяопераційна імуносупресія тривала 48 годин та найбільшою мірою проявлялася на 2-гу добу після оперативного втручання.

Збільшення дози знеболювального призводило до імуносупресивного ефекту у обстежених хворих, який проявлявся передусім у зменшенні рівня ІЛ-2 (кореляція з показником ВАШ: $r_s = -0,22$; $p = 0,028$; кореляція з дозою фентанілу: $r_s = -0,34$; $p = 0,043$), що є потенційно несприятливим чинником проліферації та подальшої інвазії ракових клітин.

Відповіддю на ці загрози та шляхом підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії є використання мультимодальної анестезії, що дозволять не тільки зменшити кількість наркотичних анальгетиків, а й забезпечити комфорт пацієнта та раннє функціональне відновлення, зводячи нанівець негативні наслідки опіатів. Саме впровадження нових анестезіологічних схем, з використанням принципів мультимодальної, опіоїдлімітуючої анестезії у даної категорії хворих здатне позитивно вплинути на результати хірургічного лікування хворих з раком гортані.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії: сучасний стан та доцільність оптимізації. Оториноларингологія. 2022; 6(5): 13-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-6-13>. [38].

2. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Оптимізація методів анестезії та періопераційної анальгезії в онкоотоларингології при тотальній ларингектомії. Матеріали XIII з'їзду отоларингологів України; 20-22 вересня 2021 р.; Одеса. 2021; 160.
3. Шкітак ІО. Оцінка чинників, пов'язаних з анестезіологічним забезпеченням, що впливають на рівень болю у хворих після тотальній ларингектомії. Матеріали XXXII Міжнародної науково-практичної конференції «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends»; 15-18 серпня 2023 р., Ванкувер, Канада; 2023: 136-139.

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ СХЕМИ ОПОЇД-ЛІМІТУЮЧОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТОМІЇ

Проведено порівняльний аналіз методів анестезіологічного забезпечення включених у дослідження 100 хворих з раком гортані T₃-4N₀-3M₀, яким проводилася тотальна ларингектомія. Пацієнтів рівномірно, співставно за основними клінічними та віко-статевими характеристиками ($p > 0,05$) було розподілено на 4 групи дослідження (n=25) в залежності від застосування ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії: у I групі вони не застосовувалися, використовувалися лише опіодні анальгетики, у II групі використовувався лідокаїн, у III групі – дексмететомідин, у IV групі – як лідокаїн, так і дексмететомідин (див. підрозділ 2.1).

4.1 Стан системної гемодинаміки, ноцицепції та седатії при різних варіантах анестезіологічного забезпечення

Параметри серцево-судинної та дихальної систем, дані BIS та ANI фіксувались на 8 етапах оперативного втручання: до початку втручання (1 етап), накладання трахеостоми (2), індукція (3) виділення гортані, тракція (4) , відсікання гортані лімфодулектомія (5), формування трахеостоми (6), ушивання рани (7) та пробудження (8).

Рівень сатурації (табл. 4.1; рис. 4.1) на 3 – 7 етапах спостереження у всіх групах дослідження був майже на максимальному рівні після чого зменшувався до початкових показників. Практично на усіх етапах, окрім 2-го, розбіжностей між групами за рівнем сатурації SpO₂ не було виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Рівень сатурації SpO₂ (%) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
SpO ₂ (1)	96,6 (1,32)	96,3 (1,14)	96,2 (1,46)	96,2 (1,83)	<i>p</i> =0,640
SpO ₂ (2)	96,9 (1,79)	97,2 (1,59)	98,4 (1,26)###	97,1 (1,88)	<i>p</i> _{I-III} =0,008 <i>p</i> _{III-IV} =0,035
SpO ₂ (3)	98,9 (0,44)***/###	98,8 (0,47)***/###	98,9 (0,28)###	98,8 (0,65)***/###	<i>p</i> =0,830
SpO ₂ (4)	98,9 (0,28)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	99,0 (0,2)###	<i>p</i> =0,566
SpO ₂ (5)	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	99,0 (0)###	98,9 (0,44)###	<i>p</i> =0,256
SpO ₂ (6)	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	<i>p</i> =1,000
SpO ₂ (7)	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	98,9 (0,28)###	<i>p</i> =0,566
SpO ₂ (8)	96,5 (1,56)***	96,8 (1,94)***	96,4 (1,89)***	96,9 (1,27)***	<i>p</i> =0,651

Примітки. Етапи дослідження: 1 – початок, 2 – накладання трахеостоми, 3 – індукція, 4 – виділення гортані, тракція, 5 – відсікання гортані, 6 – формування трахеостоми, 7 – ушивання рани, 8 – пробудження;
p – розбіжності між групами за ANOVA;
 попарні порівняння за критерієм Т'юкі;
 Індекс біля *p* рівня – номер групи;
 * – *p*<0,05; ** – *p*<0,01, *** – *p*<0,001
 порівняно з попереднім етапом;
 # – *p*<0,05; ## – *p*<0,01, ### – *p*<0,001
 порівняно з початковим етапом
 за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

На початку оперативного втручання середній рівень неінвазивного систолічного артеріального тиску був найбільшим за весь період спостереження (табл. 4.2; рис. 4.2) та статистично суттєво не відрізнявся у всіх групах дослідження (*p*=0,492). Подальше поступове зниження САТ спостерігалось до 4 етапу -тракції, після чого, до 7 етапу відзначалася певна стабілізація тиску.

Загалом найменші показники систолічного артеріального тиску у всіх групах визначалися на етапах відсікання гортані, формування трахеостоми та

ушивання рани. Після ушивання рани спостерігалася підвищення САТ до етапу пробудження.

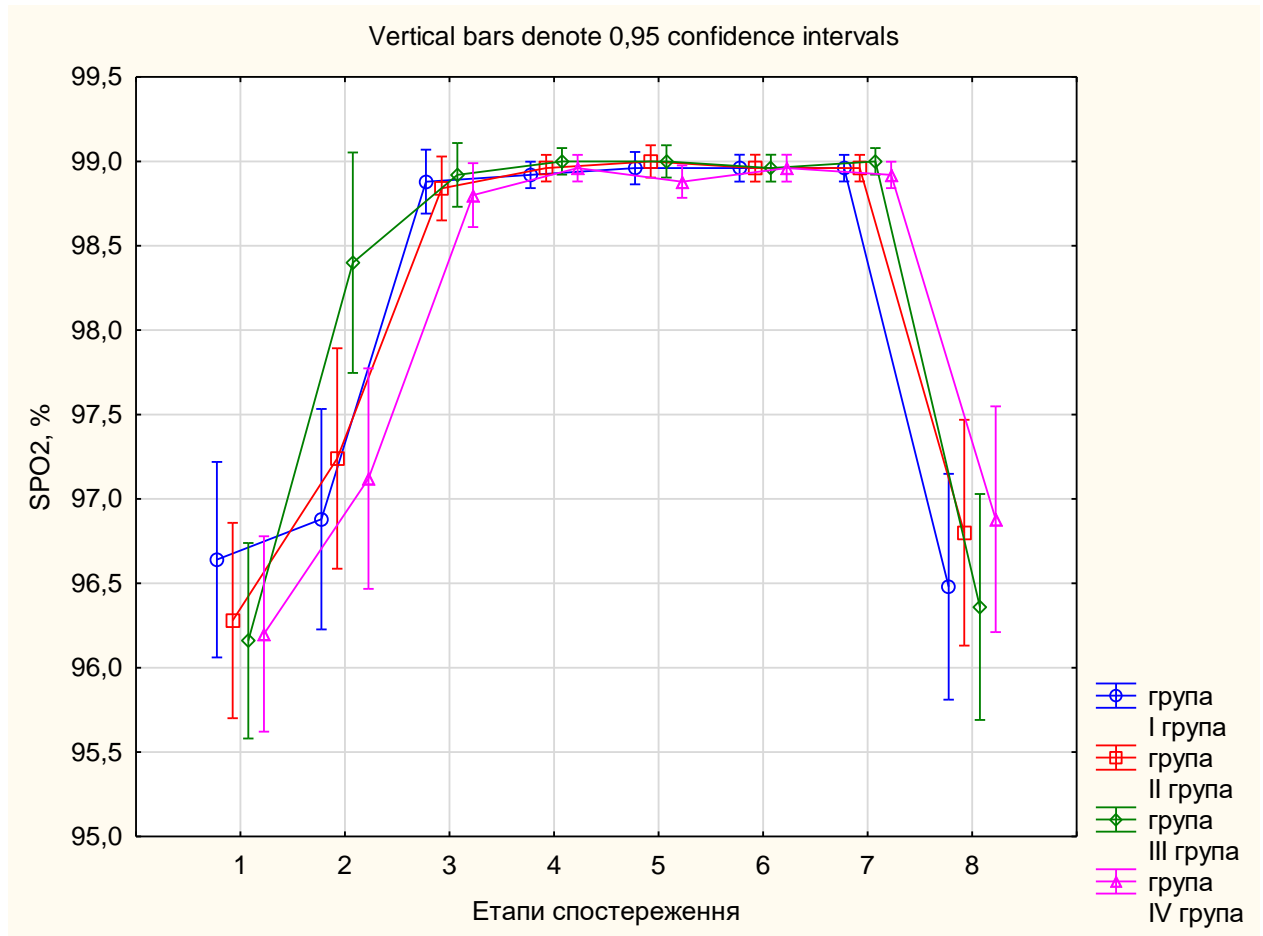


Рис. 4.1. Рівень сатурації – SpO₂, % (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи та розбіжності див. табл. 4.1).

У I-й (контрольній) та II-й групах з 3-го по 7-й етап спостереження САТ не суттєво зменшувався порівняно з попереднім рівнем ($p > 0,05$), однак був статистично суттєво меншим порівняно з початковим рівнем ($p < 0,001$) від якого не відрізнявся на етапі пробудження. Подібна тенденція спостерігалася і в III-й та IV-й групах за виключенням того, що на етапі пробудження САТ статистично суттєво відрізнявся від початкового рівня і був меншим у III-й групі на 8,7 (95 % ДІ 4,2 – 13,2) мм рт. ст., у IV-й групі – на 14,9 (95 % ДІ 9,9 – 19,9) мм рт. ст. порівняно з доопераційним періодом і складав відповідно в середньому 99,0 (9,73) мм рт. ст. та 90,6 (9,70) мм рт. ст.

Таблиця 4.2

Середній неінвазивний систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
CAT (1)	108,6 (9,5)	107,7 (5,63)	107,7 (5,31)	105,5 (7,82)	$p=0,492$
CAT (2)	101,2 (9,95)	99,2 (8,69)	96,5 (5,7)###	92,0 (8,12)###	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,015$
CAT (3)	93,9 (11,68)###	92,4 (5,35)#	95,6 (8,62)###	84,7 (9,1)###	$p_{I-IV}=0,003$ $p_{II-IV}<0,017$ $p_{III-IV}<0,001$
CAT (4)	94,7 (10,1)###	90,3 (11,81)###	91,0 (7,34)###	81,9 (8,54)###	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}=0,013$ $p_{III-IV}=0,006$
CAT (5)	94,8 (10,47)###	90,4 (12,92)###	87,1 (6,61)###	80,3 (6,76)###	$p_{I-III}=0,028$ $p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,002$
CAT (6)	90,6 (9,59)###	88,7 (9,81)###	88,8 (11,3)###	80,8 (8,77)###	$p_{I-IV}=0,004$ $p_{II-IV}=0,028$ $p_{III-IV}=0,026$
CAT (7)	89,0 (10,6)###	91,0 (10,62)###	87,4 (9,78)###	79,0 (8,39)###	$p_{I-IV}=0,003$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,018$
CAT (8)	104,9 (6,49)***	102,3 (6,87)***	99,0 (9,73)***/#	90,6 (9,70)***/###	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,003$

Примітки. Етапи дослідження (див. табл. 4.1);

p – розбіжності між групами за ANOVA;

попарні порівняння за критерієм Т'юкі;

Індекс біля p рівня – номер групи;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

порівняно з попереднім етапом;

– $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

порівняно з початковим етапом

за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Практично на всіх етапах спостереження, окрім початкового, у IV-й групі показники САТ були статистично суттєво меншими порівняно з I-ю та II-ю групами ($p<0,05$); з III групою в основній групі не було визначено статистично

суттєвих розбіжностей на 2-му та 5-му етапах спостереження ($p > 0,05$), однак в інші періоди розбіжності спостерігалися ($p < 0,05$).

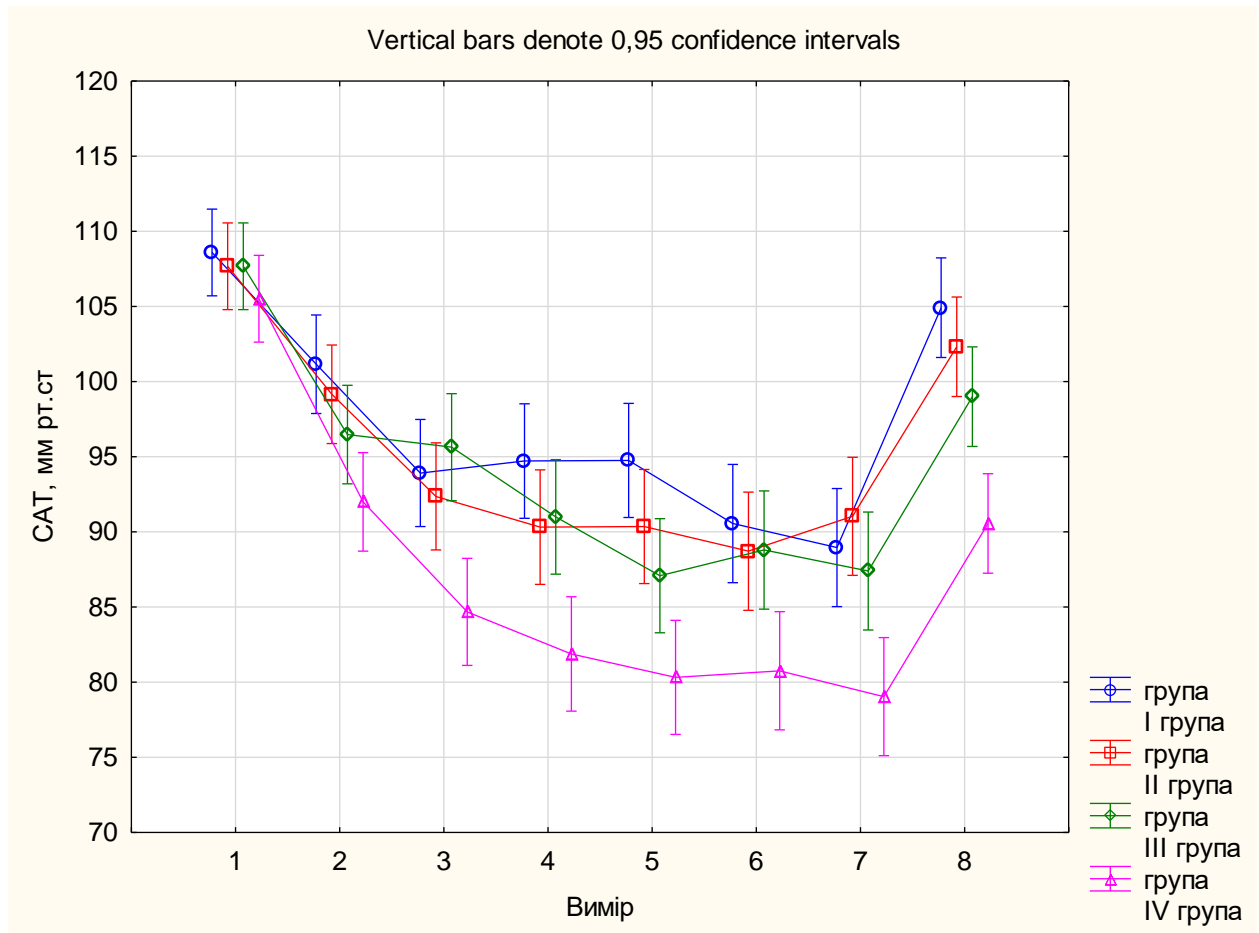


Рис. 4.2. Середній неінвазивний систолічний артеріальний тиск – САТ, мм рт. ст. (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи див. табл. 4.1, розбіжності – табл. 4.2)

Однак, треба зазначити, що гемодинамічні розлади у вигляді артеріальної гіпотензії з систолічним артеріальним тиском менше 70 мм рт. ст., ми спостерігали у поодиноких випадках на етапі формування трахеостоми – у 1-го пацієнта з II-ї групи та 2-х – з IV групи. У зазначених хворих на наступному етапі операції показники САТ досягали компенсованого рівня.

Загалом, ми застосовували мезатон у 11 пацієнтів (11,0 %), у 1-го з I групи (4,0 %), 3-х – з II групи (12,0 %), 1-го – з III групи (4,0 %), 6-ти – з IV

групи (24,0 %). Статистично суттєвих розбіжностей у застосуванні препарату виявлено не було ($p=0,077$).

Щодо частоти серцевих скорочень (табл. 4.3; рис. 4.3), то I та II групи спостереження не відзначалися специфічними особливостями, усі коливання були обумовлені специфікою оперативного втручання з динамікою зниження до 3 етапу, стабілізацією до 7-го та підвищенням у фазі пробудження ($p<0,001$), при цьому показник ЧСС досягав початкового рівня.

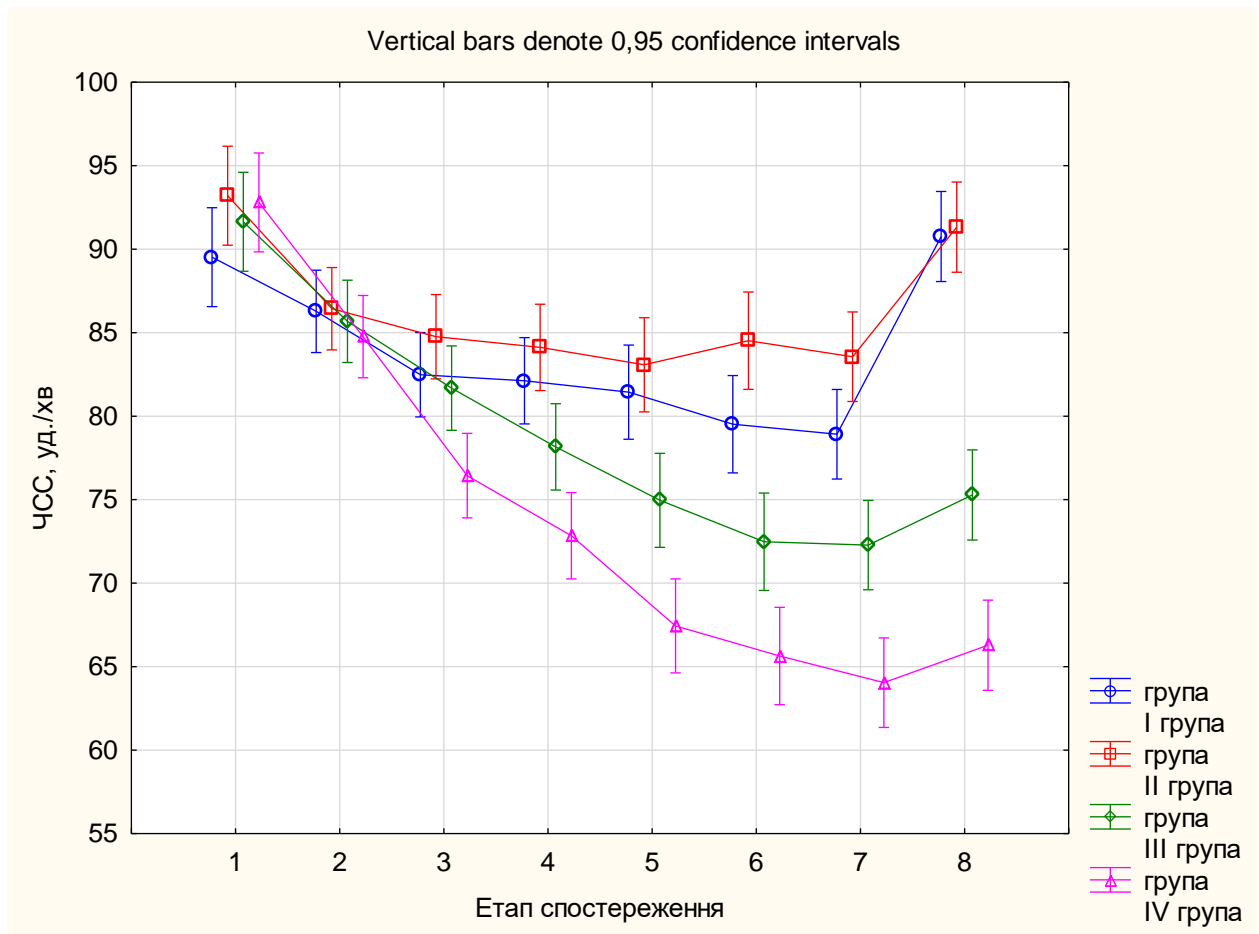


Рис. 4.3. Частота серцевих скорочень – ЧСС, уд./хв (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи див. табл. 4.1, розбіжності – табл. 4.3)

Таблиця 4.3

Частота серцевих скорочень (уд./хв) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
ЧСС (1)	89,5 (9,79)	93,2 (8,23)	91,6 (3,93)	92,8 (6,61)	$p=0,305$
ЧСС (2)	86,3 (6,51) ^{###}	86,4 (5,76) ^{###}	85,7 (6,43) [#]	84,8 (6,11) ^{###}	$p=0,771$
ЧСС (3)	82,5 (7,45) ^{###}	84,8 (4,64) ^{###}	81,7 (7,27) ^{###}	76,4 (5,67) ^{***/###}	$p_{I-IV}=0,006$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,023$
ЧСС (4)	82,1 (7,73) ^{###}	84,1 (3,41) ^{###}	78,2 (8,31) ^{###}	72,8 (5,38) ^{###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}=0,009$ $p_{II-IV}=0,001$ $p_{III-IV}=0,024$
ЧСС (5)	81,4 (8,47) ^{###}	83,1 (5,43) ^{###}	75,0 (9,2) ^{###}	67,4 (3,96) ^{*/###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}=0,001$ $p_{II-III}=0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,002$
ЧСС (6)	79,5 (7,69) ^{###}	84,5 (4,29) ^{###}	72,5 (11,22) ^{###}	65,6 (3,49) ^{###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}=0,004$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,008$
ЧСС (7)	78,9 (7,53) ^{###}	83,6 (4,93) ^{###}	72,3 (9,4) ^{###}	64,0 (3,56) ^{###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}=0,006$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
ЧСС (8)	90,8 (7,74) ^{***}	91,3 (4,63) ^{***}	75,3 (9,38)	66,3 (3,94) ^{###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$

Примітки. Етапи дослідження (див. табл. 4.1);

p – розбіжності між групами за ANOVA;

попарні порівняння за критерієм Т'юкі;

Індекс біля p рівня – номер групи;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

порівняно з попереднім етапом;

– $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

порівняно з початковим етапом

за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

В дослідній групі IV та III-й групі порівняння спостерігалася подібна динаміка, але визначалися статистично суттєво нижчі показники порівняно з I-ю та II-ю групами практично на усіх етапах ($p < 0,05$), окрім 2-х перших початкових фаз. В свою чергу показники у IV групі були меншими порівняно з ЧСС у III групі на 3 – 8 етапах дослідження ($p < 0,05$), що пояснюється сумісним впливом застосованих ад'ювантних компонентів анестезії. Тенденції щодо зміни ЧСС повторювали наявні особливості гемодинаміки, виявлені за САТ. Показники частоти серцевих скорочень після пробудження у III та IV групі групах не досягали початкового рівня, але в середньому залишалися в межах нормативних значень.

Частота серцевих скорочень менше 60 уд./хв спостерігалася у 3-х пацієнтів з III групи на етапі формування трахеостоми, у 2-х тривала і на етапі ушивання рани, а при пробудженні досягла нормальних значень. У IV групі ЧСС менше 60 уд./хв спостерігалася у 3-х пацієнтів на 7 етапі спостереження і була компенсована до наступного етапу.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що попри схильність до брадикардії, застосовані підходи до анестезії у III та IV групах дозволяють контролювати ЧСС в межах нормативних значень.

Отже, не зважаючи на схильність до гіпотензії та брадикардії, застосовані мультимодальні опіоїдзберігаючі підходи до анестезії дозволяють показникам гемодинаміки (САТ, ЧСС) були компенсованими впродовж оперативного втручання.

Аналіз даних моніторингу показників глибини анестезії за індексом BIS показав, що вони практично не виходили за межі діапазону оптимальних значень у 40-60 ум. од. на основних 3– 7 етапах оперативного втручання (табл. 4.4; рис. 4.4). Динаміка у групах була подібною, стандартною зі зниженням BIS індексу на 1 – 3 етапах спостереження ($p < 0,001$), стабільною глибиною анестезії під час основних етапів оперативного втручання та підвищенням перед пробудженням. Щодо різниці між групами, то вона спостерігалася між I-

ю та III-ю групами на 2-му ($p=0,028$), 3-му ($p=0,032$) та 4 етапі спостереження ($p=0,002$) з більш високими значеннями показника у III групі дослідження.

Таблиця 4.4

Біспектральний індекс (BIS; ум. од.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
BIS (1)	92,1 (2,69)	90,8 (1,55)	92,0 (2,76)	91,3 (2,48)	$p=0,184$
BIS (2)	67,1 (14,06)***/###	61,3 (3,16)***/###	60,6 (6,56)***/###	61,2 (4,01)***/###	$p_{I-III}=0,028$
BIS (3)	46,8 (5,05)***/###	48,7 (4,42)***/###	50,5 (5,58)***/###	48,2 (3,25)***/###	$p_{I-III}=0,032$
BIS (4)	44,7 (3,70)***/###	46,3 (4,27)***/###	49,2 (5,49)***/###	46,4 (3,34)***/###	$p_{I-III}=0,002$
BIS (5)	45,5 (4,41)***/###	46,0 (4,03)***/###	47,4 (5,45)***/###	45,9 (5,59)***/###	$p=0,547$
BIS (6)	47,7 (5,20)***/###	49,2 (5,08)***/###	51,1 (5,94)***/###	46,7 (5,17)***/###	$p_{III-IV}=0,023$
BIS (7)	55,3 (12,26)***/#	51,4 (5,64)###	55,3 (8,15)###	51,4 (6,09)***/###	$p=0,154$
BIS (8)	82,3 (10,60)***/###	81,7 (8,08)***/###	83,0 (3,55) ***/###	80,4 (3,98)***/###	$p=0,643$

Примітки. Етапи дослідження (див. табл. 4.1);

p – розбіжності між групами за ANOVA;

попарні порівняння за критерієм Т'юкі;

Індекс біля p рівня – номер групи;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

порівняно з попереднім етапом;

– $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$

порівняно з початковим етапом

за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

На 6 етапі формування трахеостоми показник BIS у III групі статистично суттєво перевищував індекс IV групи ($p=0,023$), що вказує на доцільність застосування разом із дексмететомідіном і лідокаїну для анестезії, як це здійснювалося в основній дослідній групі. На передостанньому та останньому етапі спостереження розбіжностей між групами за індексом BIS не було виявлено ($p > 0,05$), показник підіймався вище 80 ум.од в середньому у всіх групах порівняння.

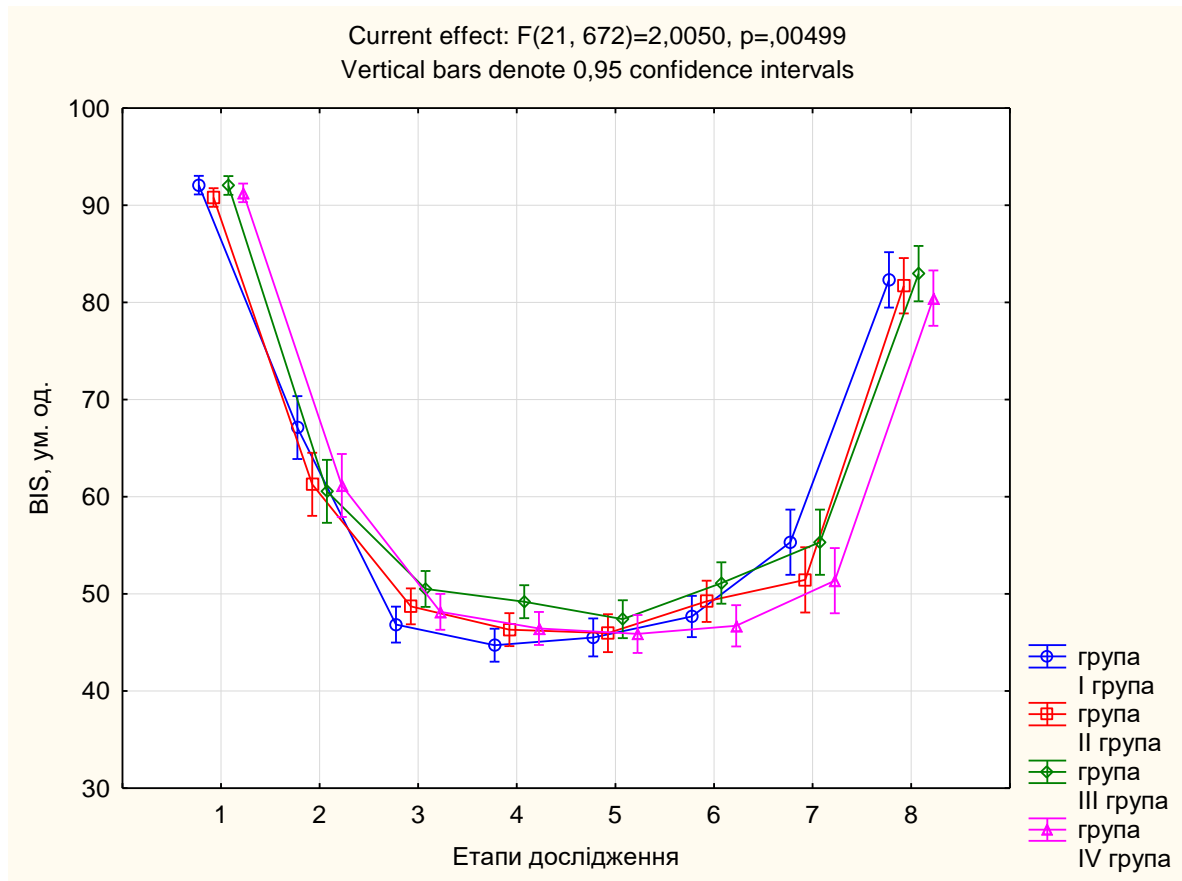


Рис. 4.4. Середній індексу BIS, ум. од. (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи див. табл. 4.1, розбіжності – табл. 4.4)

Між групами дослідження не спостерігалось суттєвих розбіжностей щодо індексу інтраопераційної аналгезії та ноцицепції ($p>0,05$) на 1-му та 2-му етапах операційного втручання (табл. 4.5; рис. 4.5).

На 3-му етапі оперативного втручання відзначалися статистично суттєві розбіжності між рівнем ANI у II-й та III-й групах дослідження ($p=0,044$) з переважанням показника у групі застосування дексметомідину порівняно з групою застосування лідокаїну. На найбільш болісному етапі операції – тракції гортані спостерігалися статистично суттєві розбіжності за індексом ANI між II групою застосування лідокаїну у якості ад'ювантного компоненту з найнижчими показниками (в середньому 52,8 (7,83) та III-ю ($p=0,009$) і IV-ю ($p=0,004$) групами дослідження зі значеннями індексу аналгезії та ноцицепції відповідно 60,8 (8,46) ум. од. і 61,5 (11,14) ум. од. На етапі відсікання гортані визначалася

подібна ситуація і спостерігався найбільш низький середній рівень індексу ANI під час усього періоду спостереження у всіх групах, його значення складало у II групі спостереження 51,4 (7,75) ум. од.

Таблиця 4.5

Індекс аналгезії та ноцицепції (ANI; ум. од.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії у обстежених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
ANI (1)	56,5 (6,23)	56,6 (6,7)	55,0 (4,61)	55,9 (5,88)	$p=0,744$
ANI (2)	60,6 (6,15) ^{##}	62,5 (3,03) ^{*/###}	62,3 (4,16) ^{###}	61,7 (4,64) ^{###}	$p=0,499$
ANI (3)	57,1 (5,49)	56,0 (4,73)	60,4 (6,1) ^{##}	60,0 (7,01) [#]	$p_{II-III}=0,044$
ANI (4)	57,1 (7,07)	52,8 (7,83)	60,8 (8,46) ^{##}	61,5 (11,14) [#]	$p_{II-III}=0,009$ $p_{II-IV}=0,004$
ANI (5)	58,3 (8,51)	51,4 (7,75) [#]	63,3 (9,85) ^{##}	63,9 (11,65) ^{##}	$p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$
ANI (6)	67,0 (8,38) ^{**/###}	67,6 (8,61) ^{***/###}	70,6 (4,91) ^{###}	74,9 (5,74) ^{***/###}	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,002$
ANI (7)	72,6 (6,99) ^{**/##}	72,9 (7,76) ^{**/###}	71,9 (5,43) ^{###}	78,6 (6,79) ^{**/###}	$p_{I-IV}=0,012$ $p_{II-IV}=0,019$ $p_{III-IV}=0,004$
ANI (8)	31,0 (6,65) ^{***/###}	34,2 (7,07) ^{***/###}	41,7 (5,54) ^{***/###}	49,4 (5,22) ^{***/##}	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{I-III}=0,001$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,003$

Примітки. Етапи дослідження (див. табл. 4.1);

p – розбіжності між групами за ANOVA;

попарні порівняння за критерієм Т'юкі;

Індекс біля p рівня – номер групи;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

порівняно з попереднім етапом;

– $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

порівняно з початковим етапом

за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

На 6-му етапі втручання найнижчі показники ANI спостерігалися у I групі – 67,0 (8,38) ум. од.; на 7-му: у III групі – 71,9 (5,43) ум. од.; на 8-му: у I групі – 31,0 (6,65) ум. од. Найбільші значення індексу аналгезії та ноцицепції з

4-го по 8-й етап операції спостерігалися у IV групі, статистично перевищуючи на 6-му етапі рівень ANI у I та II групі, на 7-му і 8-му – усіх інших груп ($p < 0,05$). Навіть під час пробудження рівень аналгезії у IV-й дослідній групі залишався на комфортному для пацієнтів рівні та складав у середньому 49,4 (5,22) ум. од.

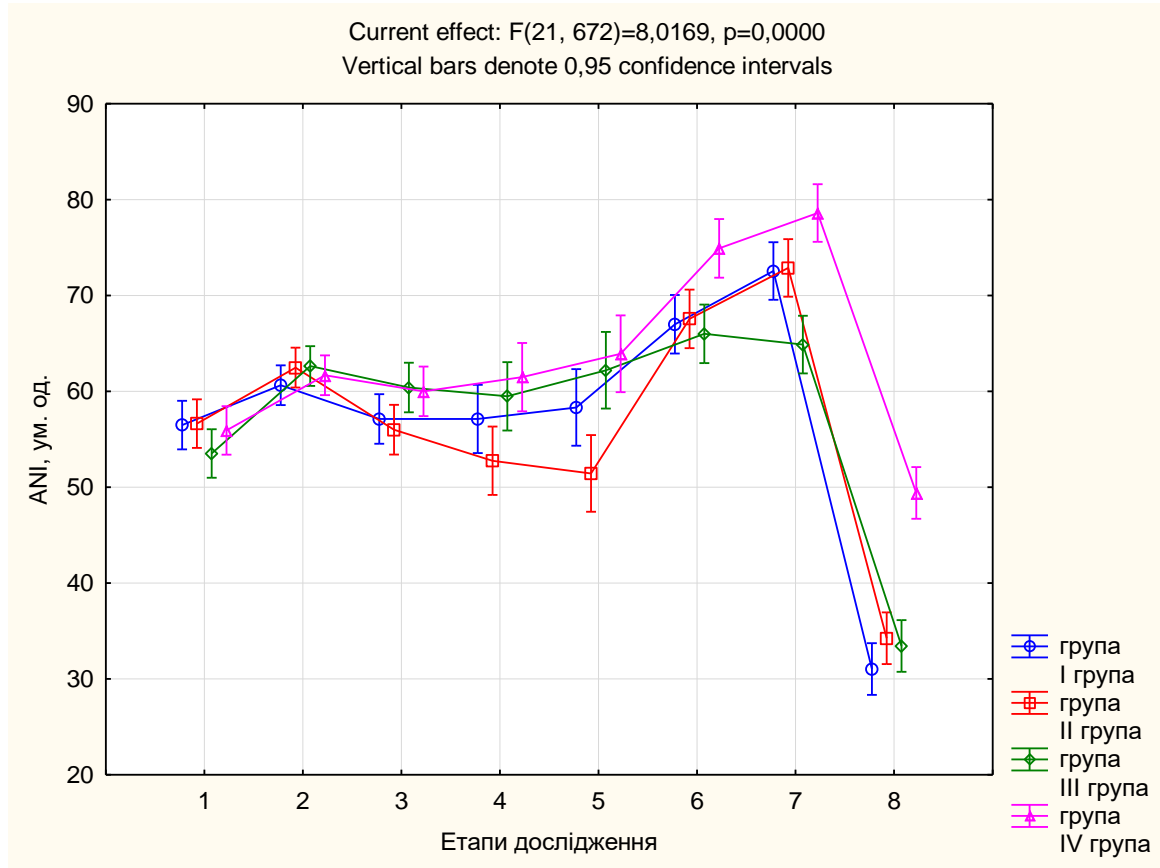


Рис. 4.5. Середній рівень індексу інтраопераційної аналгезії / ноцицепції – ANI, ум. од. (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи див. табл. 4.1, розбіжності – табл. 4.5)

Динаміка змін індексу інтраопераційної аналгезії та ноцицепції у досліджуваних групах (див. рис. 4.5) характеризувалася статистично незначущим збільшенням показника від початку операції до накладання трахеостоми ($p > 0,05$), у всіх групах, окрім III-ї групи, де розбіжності набули статистично суттєвого рівня ($p = 0,001$). З 2-го по 5-й етап операції спостерігалися переважно несуттєві коливання показника у рекомендованому

для наркозу діапазоні ANI від 50 до 70 ум. од. У III-й та IV-й групах з етапу відсікання гортані, у I-й та II-й групах – з етапу формування трахеостоми почалися спостерігатися статистично суттєві зміни індексу ANI порівняно з попереднім етапом спостереження ($p < 0,01$), що тривало до 7 етапу операції включно. При цьому, якщо для більшості груп було характерне зростання індексу анальгезії / ноцицепції, то у III-й групі між 6-м та 7-м етапами втручання спостерігалось статистично суттєве зменшення ANI ($p < 0,001$), однак клінічно значущого ефекту не спостерігалось, оскільки в середньому показник знаходився у діапазоні 60-70 ум. од.

Оцінка балів ANI за рекомендованою шкалою [176, 189] показала, що (табл. 4.6; рис. 4.6) діапазон у 50 – 70 ум. од., що відповідає комфортному стану спостерігався у переважаючої більшості хворих на початкових етапах операції, частка його стала меншою, починаючи з етапу тракції, однак на етапах формування трахеостоми та ушивання рани збільшилася частка пацієнтів з відсутністю болю і відповідно потреби в будь-якому анальгетику (70 – 100 ум. од.).

На болісному етапі тракції частка хворих, що мали помірний біль (30 – 50 ум. од.) за рівнем ANI була найбільшою у II-й групі і складала 40,0 %, тоді як в інших групах вона була суттєво меншою ($p = 0,046$). Подібна картина спостерігалася і на етапі відсікання гортані ($p < 0,001$).

На етапі пробудження сильний біль за індексом ANI (0 – 30 ум. од.) відчували 52,0% хворих I-ї групи, 28,0 % – II-ї групи, і жодний з III-ї та IV-ї груп ($p < 0,001$). При цьому у III-й групі превалювала частка осіб з помірним болем (96,0 %), в IV-й групі – з комфортним станом за рівнем ANI (60,0 %).

Вихід середніх значень індексу анальгезії та ноцицепції за межу 70 ум. од., що свідчить про відсутність болю та відсутність потреби в будь-якому додатковому анальгетику, найбільшою мірою спостерігалася у IV-й групі дослідження з обмеженим застосуванням опіоїдів переважно на прикінцевому, 7 етапі операції – ушивання рани. Це є підтвердженням доцільності застосованого у дослідній групі підходу до інтраопераційної анальгезії.

Таблиця 4.6

Частка хворих з рівнем ANI, що свідчить про помірний біль (30 – 50 ум. од.) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії

Група / етап дослідження	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	<i>p</i> рівень
1 – початок операції	2 (8,0 %)	2 (8,0 %)	3 (12,0 %)	3 (12,0 %)	0,930
2 – накладання трахеостоми	2 (8,0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,409
3 – індукція	2 (8,0 %)	1 (4,0 %)	0 (0%)	1 (4,0 %)	0,077
4 – тракція	5 (20,0 %)	10 (40,0 %)	3 (12,0 %)	5 (20,0 %)	0,046
5 – відсікання гортані	3 (12,0 %)	11 (44,0 %)	1 (4,0 %)	2 (8,0 %)	<0,001
6 – формування трахеостоми	0 (0%)	2 (8,0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0,011
7 – ушивання рани	0 (0%)	1 (4,0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0,172
8 – пробудження	12 (48,0%)	17 (68,0%)	24 (96,0%)	10 (40,0 %)	<0,001

Примітки. *p* – розбіжності між групами за структурою оцінок ANI за критерієм χ^2 Пірсона

Визначено наявність зворотного кореляційного зв'язку між дозою фентанілу та індексом ANI (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s = -0,61$; $p = 0,001$) на етапі формування трахеостоми у IV групі спостереження, тоді як у інших групах, такого зв'язку не простежувалося, що свідчить про доцільність запропонованого у даній групі мультимодального підходу до анестезії, як до регулятора інтраопераційного введення опіоїдів.

Щодо зв'язків показників гемодинаміки та індексу інтраопераційної аналгезії / ноцицепції, щодо яких наявні різні висновки дослідників [1, 3, 176], то визначено наявність зворотних зв'язків переважно середньої сили між САТ та індексом ANI наприкінці операції на 6-му (лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона $r = -0,20$; $p = 0,05$), 7-му ($r = -0,24$; $p = 0,016$) та 8-му ($r = -0,54$; $p = 0,01$)

етапах спостереження; між ЧСС та індексом ANI на 7-му ($r=-0,23$; $p=0,024$) та 8-му ($r=-0,62$; $p=0,01$) етапах.

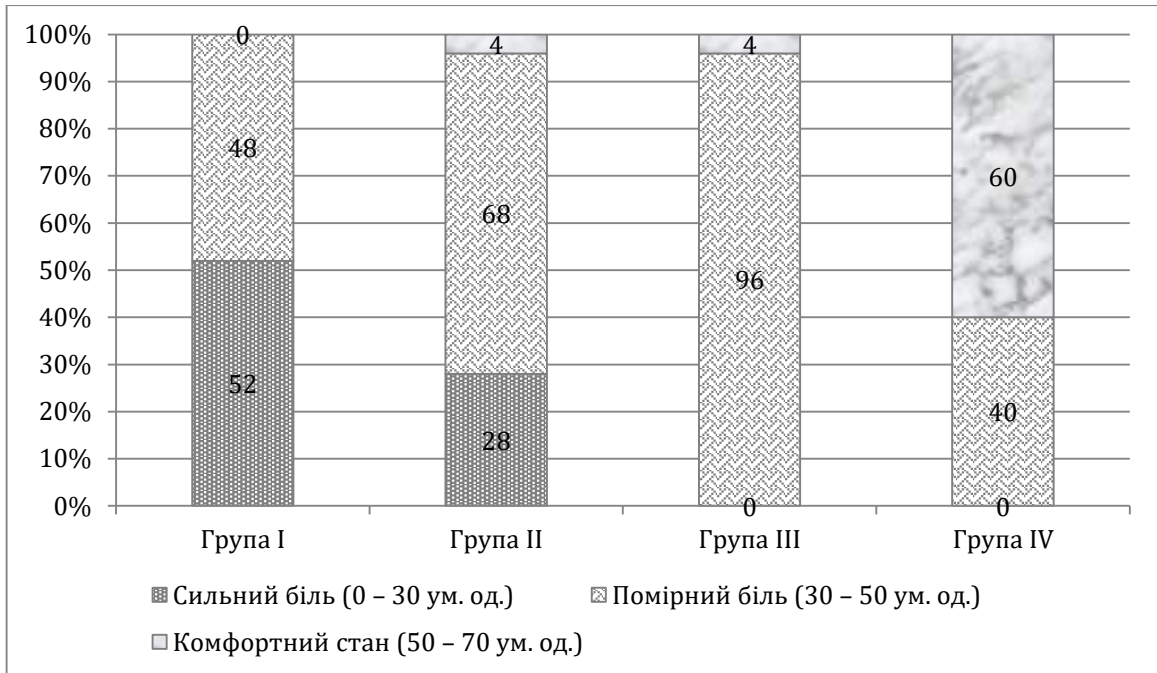


Рис. 4.6. Структура оцінок індексу ANI (ум од.) серед груп дослідження на етапі пробудження після операції (%)

4.2 Імунний стан хворих при різних схемах анестезіологічного супроводу

Лабораторні дослідження, що проводилися на 1-шу, 2-гу, 5-ту та 7-му добу після проведеного оперативного втручання показали, що показники загального аналізу крові знаходилися переважно в межах нормативних значень у післяопераційному періоді (табл. 4.7). Наявні коливання окремих показників у окремих пацієнтів фіксувалися з 24-ї по 48-му годину та нормалізувалися після 2-ї доби післяопераційного періоду.

Розбіжності між групами зустрічалися у поодиноких випадках. Так рівень тромбоцитів на 2-гу добу після операції у III групі перевищував значення показника у групі контролю ($p=0,036$), а рівень глюкози з 1-шу та 7-му добу був меншим у I групі порівняно з III-ю та II-ю відповідно ($p<0,05$).

Статистично суттєві динамічні зміни відбувалися переважно з 1-ї по 2-гу добу післяопераційного періоду з подальшою стабілізацією ситуації.

Таблиця 4.7

Показника загального аналізу крові обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
1	2	3	4	5	6
<i>Hb (г/л) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	139,3 (15,05)	138 (14,77)	137 (13,27)	141,8 (11,04)	$p=0,625$
2 доба	123,6 (15,26) ^{###}	124,2 (11,9) ^{###}	125,1 (14,03) ^{###}	125,1 (10,23) ^{###}	$p=0,972$
5 доба	117,7 (15,22) ^{**/###}	120,4 (11,69) ^{**/###}	119,2 (13,62) ^{***/###}	119,2 (10,81) ^{*/###}	$p=0,906$
7 доба	117,1 (14,56) ^{###}	120,3 (11,91) ^{###}	117,7 (10,33) ^{###}	118,5 (9,26) ^{###}	$p=0,787$
<i>Ht (л/л) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	0,4 (0,04)	0,4 (0,04)	0,4 (0,06)	0,4 (0,03)	$p=0,064$
2 доба	0,4 (0,05)	0,4 (0,03)	0,3 (0,06) ^{##}	0,4 (0,03) ^{***/###}	$p=0,702$
5 доба	0,3 (0,04) ^{**/###}	0,3 (0,03) ^{###}	0,3 (0,05) ^{***/###}	0,3 (0,03) ^{***/###}	$p=0,053$
7 доба	0,3 (0,04) ^{###}	0,3 (0,03) ^{###}	0,3 (0,05) ^{###}	0,3 (0,03) ^{***/###}	$p_{II-III}=0,021$
<i>Еритроцити (Т/л) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	4,6 (0,63)	4,5 (0,56)	4,3 (0,39)	4,6 (0,54)	$p=0,263$
2 доба	4,0 (0,59) ^{###}	3,9 (0,41) ^{###}	4,0 (0,59) ^{##}	4,1 (0,45) ^{###}	$p=0,739$
5 доба	3,9 (0,58) ^{**/###}	3,8 (0,46) ^{###}	3,7 (0,5) ^{***/###}	3,8 (0,38) ^{**/###}	$p=0,866$
7 доба	3,8 (0,55) ^{###}	3,8 (0,44) ^{###}	3,8 (0,47) ^{###}	3,8 (0,34) ^{###}	$p=0,966$

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6
Тромбоцити (г/л) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	265,3 (57,08)	284,9 (87,74)	270,1 (69,09)	253,9 (53,50)	$p=0,450$
2 доба	235,4 (52,22)###	262,4 (71,5)#	290,0 (84,99)	235,6 (54,14)##	$p_{I-III}=0,036$
5 доба	297,9 (61,59) ***/##	318,4 (62,17)***/#	349,8 (85,28)***/###	286,4 (70,24)***/###	$p_{III-IV}=0,011$
7 доба	348,2 (63,86)***/###	355,1 (71,79)***/###	406,7 (84,07)***/###	325,4 (71,76)***/###	$p_{I-III}=0,029$ $p_{III-IV}=0,001$
Глюкоза (ммоль/л) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	4,9 (1,48)	5,1 (1,71)	5,0 (0,74)	4,9 (1,04)	$p=0,968$
2 доба	6,4 (1,66)###	5,9 (1,10)#	6,3 (1,74)##	6,0 (1,03)##	$p=0,499$
5 доба	5,9 (1,22)##	5,6 (1,23)	5,7 (1,28)**/#	5,9 (1,46)#	$p=0,802$
7 доба	5,1 (1,28)***/##	5,0 (1,35)**	5,3 (1,23)	5,4 (1,2)#	$p=0,587$
Фібріноген (г/л) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	4,0 (1,58)	5,0 (1,38)	5,0 (1,36)	4,6 (1,43)	$p_{I-III}=0,012$
2 доба	6,1 (1,3)	6,4 (1,66)###	7,1 (1,19)###	6,1 (1,63)###	$p=0,051$
5 доба	5,8 (1,63)	6,5 (1,71)###	6,5 (1,26)###	6,2 (1,51)###	$p=0,263$
7 доба	5,2 (1,59)	6,6 (1,47)###	6,1 (1,2)*##	6,1 (1,4)###	$p_{I-II}=0,005$

Примітки. p – розбіжності між групами за ANOVA;
 попарні порівняння за критерієм Т'юкі;
 Індекс біля p рівня – номер групи;
 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$
 порівняно з попереднім обстеженням;
 # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$
 порівняно з початковим обстеженням

У якості маркерів імунного стану використовувалася лейкоформула, ІЛ-2 та ФНП-а, які досліджувалися також на 1-шу, 2-гу, 5-ту та 7-му добу після операції. Було визначено (табл. 4.8), що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, палочкоядерних лейкоцитів суттєво зростає на 2 добу після оперативного втручання у всіх групах дослідження ($p < 0,001$) за виключенням II групи, де підвищення палочкоядерних лейкоцитів не набуло статистично значущого рівня. Показники в середньому перевищують нормативні значення, що пояснюється стресовою реакцією на оперативне втручання та мають тенденцію

до нормалізації на 5-ті – 7-мі сутки після операції, однак є переважно більшими за рівень початкового обстеження.

Таблиця 4.8

**Середні рівні показників лейкоформули крові обстежених пацієнтів після
тотальної ларингектомії**

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
<i>Лейкоцити (Г/л) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	8,0 (1,98)	8,3 (2,19)	7,7 (2,23)	7,4 (1,81)	$p=0,478$
2 доба	12,4 (3,45) ^{***}	12,0 (2,46) ^{***}	12,2 (2,32) ^{***}	12,1 (1,47) ^{***}	$p=0,947$
5 доба	9,3 (2,49) ^{***/#}	9,3 (2,5) ^{***}	9,5 (2,0) ^{***/##}	9,4 (1,52) ^{***/##}	$p=0,994$
7 доба	9,5 (2,1) ^{##}	9,2 (2,38)	9,1 (1,93) ^{##}	9,1 (1,46) ^{###}	$p=0,943$
<i>Нейтрофіли (%) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	63,3 (7,26)	65,0 (10,02)	61,9 (6,54)	64,2 (7,29)	$p=0,533$
2 доба	74,2 (7,74) ^{***}	72,6 (6,75) ^{***}	73,7 (6,29) ^{***}	74,2 (6,62) ^{***}	$p=0,813$
5 доба	65,4 (7,94) ^{***}	68,5 (5,92) ^{**}	67,2 (7,92) ^{***/#}	66,2 (9,57) ^{***}	$p=0,544$
7 доба	63,4 (6,96)	68,2 (7,93)	64,9 (6,59)	66,4 (8,66)	$p=0,153$
<i>Паличкоядерні (%) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	2,4 (0,33)	2,7 (0,12)	3,2 (0,49)	2,4 (0,5)	$p=0,337$
2 доба	4,6 (1,63) ^{***}	3,4 (0,43)	5,1 (1,31) ^{***}	4,3 (1,64) ^{***}	$p=0,087$
5 доба	3,7 (0,51) ^{*/##}	2,7 (0,54)	3,8 (0,69) ^{**}	3,2 (0,02) ^{*/#}	$p=0,149$
7 доба	3,6 (0,91) [#]	2,8 (0,38)	3,2 (0,59)	3,0 (0,86)	$p=0,425$
<i>Лімфоцити (10⁹/л) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	24,8 (5,63)	25,5 (7,47)	26,5 (7,7)	26,1 (7,08)	$p=0,843$
2 доба	14,1 (4,15) ^{***}	15,8 (4,38) ^{***}	15,9 (4,31) ^{***}	15,7 (4,55) ^{***}	$p=0,600$
5 доба	20,0 (6,10) ^{***/##}	18,2 (5,56) ^{###}	20,0 (6,82) ^{##}	21,8 (6,07)	$p=0,346$
7 доба	21,0 (5,09) ^{##}	19,0 (5,40) ^{##}	21,4 (6,49) [#]	23,7 (7,55)	$p=0,132$
<i>Моноцити (%) у відповідну добу після оперативного втручання</i>					
1 доба	9,2 (2,06)	6,8 (2,06)	7,7 (2,94)	6,8 (2,26)	$p_{I-II}=0,036$ $p_{I-IV}=0,033$
2 доба	8,1 (2,0) [*]	9,0 (2,58) ^{**}	10,4 (2,51) ^{***}	9,7 (2,63) ^{**}	$p=0,072$
5 доба	9,5 (2,07)	11,0 (2,64) ^{*/###}	9,9 (2,64) ^{###}	10,8 (2,05) ^{###}	$p=0,361$
7 доба	8,1 (2,01) [*]	9,8 (2,93) ^{##}	7,7 (2,16) ^{**}	9,9 (2,08) ^{##}	$p=0,058$

Примітки. p – розбіжності між групами за ANOVA;

попарні порівняння за критерієм Т'юкі;
 Індекс біля p рівня – номер групи;
 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$
 порівняно з попереднім обстеженням;
 # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$
 порівняно з початковим обстеженням

Розбіжностей між групами не відзначалося за рівнем лейкоцитів, нейтрофілів, сегментоядерних лейкоцитів у всі періоди обстеження ($p > 0,05$). Отже, можна стверджувати, що застосування досліджуваних ад'ювантих компонентів знеболювання суттєво не вплинуло на характер клітинного імунітету.

Щодо рівня лімфоцитів (рис. 4.7), то імунна відповідь організму на тотальну ларингектомію характеризувалася лімфопенією, найбільш вираженою на 2-гу добу після операції ($p < 0,001$ порівняно з обстеженням у 1-шу добу) у всіх групах обстеження.

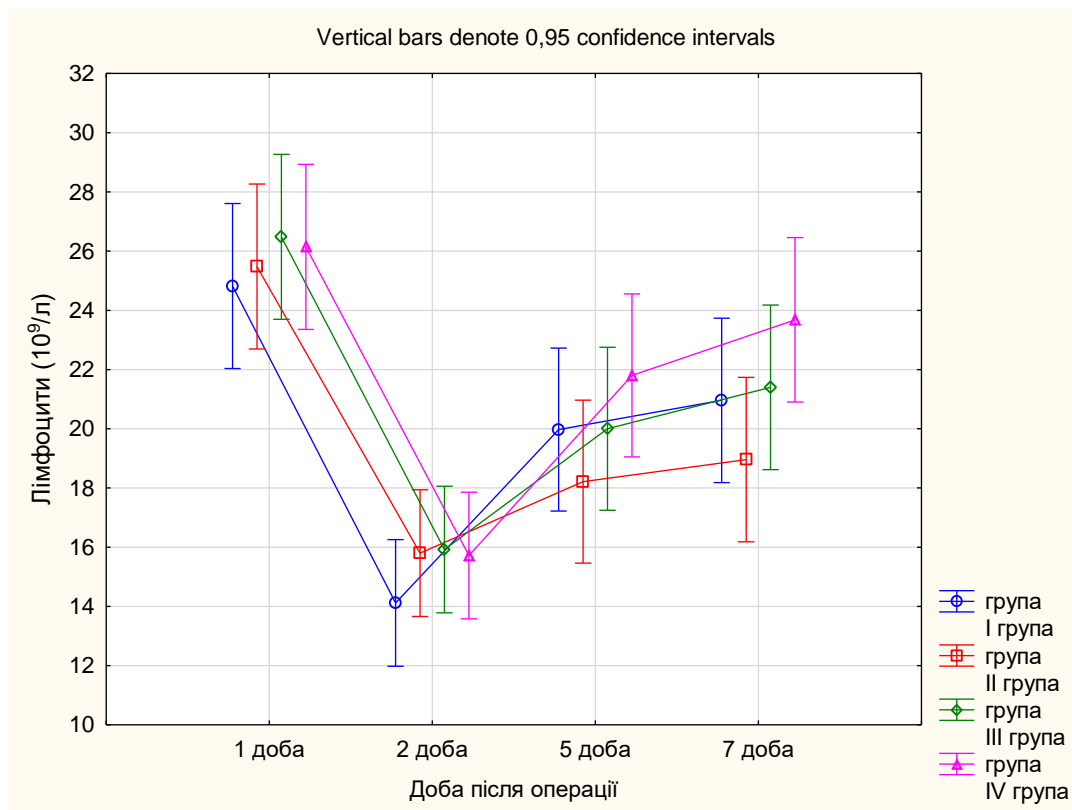


Рис. 4.7. Динаміка середнього рівня (М, 95 % ДІ) лімфоцитів ($10^9/\text{л}$) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (розбіжності див. табл. 4.8)

Незважаючи на те, що між групами порівняння у цей період не було визначено статистично значущих розбіжностей ($p=0,600$), найменший рівень лімфоцитів спостерігався у I групі зі стандартною анестезією порівняно з групами ММА. Щодо темпів відновлення до початкового рівня, то через тиждень після операції середній рівень лімфоцитів у IV групі, на відміну від інших груп порівняння, не показав розбіжностей з результатами обстеження у 1 добу ($p=0,187$), тоді як в інших групах залишався суттєво меншим за початкові значення ($p<0,05$). Це свідчить про більш швидку компенсацію післяопераційної лімфопенії при застосуванні лідокаїну та дексмететомідину у якості ад'ювантих компонентів знеболювання порівняно зі стандартною схемою застосування опіоїдів.

Частка осіб з лімфопенією через тиждень після втручання становила 24,0 % в I групі дослідження, тоді як у II-й і III-й – 40,0 %, а в IV-й – 20,0 % ($p=0,189$).

Динаміка рівня моноцитів (рис. 4.8) у групах дослідження повторювала тенденції змін рівня лімфоцитів, при цьому значення показників коливалося переважно в межах нормативних значень.

Щодо розбіжностей між групами, то було визначено початково вищий рівень моноцитів у I групі порівняно з II-ю та IV-ю ($p<0,05$), при цьому через тиждень після втручання, розбіжностей між групами не спостерігалось, що опосередковано вказує на кращі темпи відновлення імунітету у зазначених групах.

Динаміка середнього рівня інтерлейкіну 2 після тотальної ларингектомії (табл. 4.9; рис. 4.9) характеризувалася імуносупресією, яка найбільшою мірою проявлялася на 2-гу добу після операції та тривала по 5-ту добу, з нормалізацією до початкових значень через тиждень після втручання.

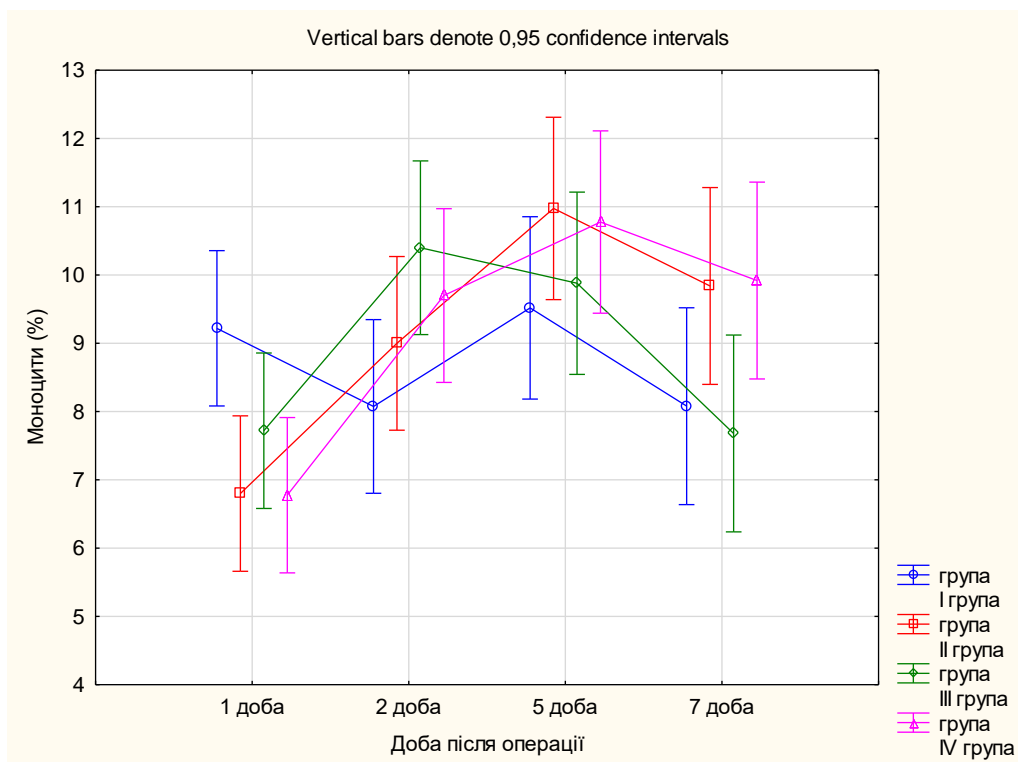


Рис. 4.8. Динаміка середнього рівня (М, 95 % ДІ) моноцитів (%) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (розбіжності див. табл. 4.8)

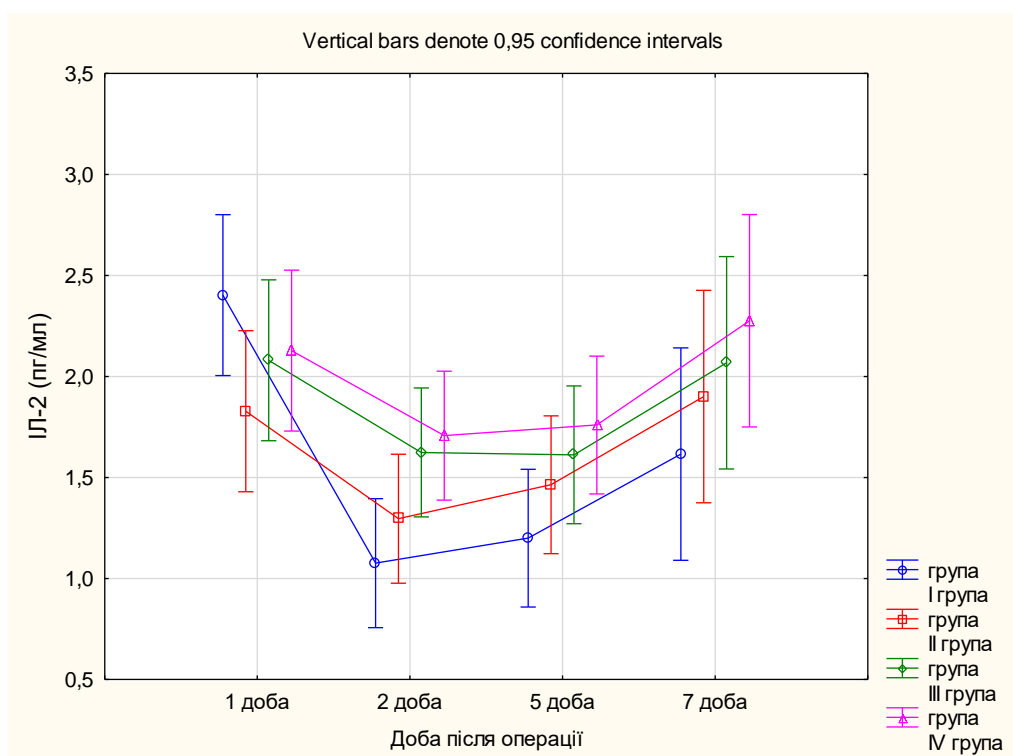


Рис. 4.9. Динаміка середнього рівня (М, 95 % ДІ) інтерлейкіну 2 (пг/мл) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (розбіжності див. табл. 4.9)

Треба зазначити, що статистичні розбіжності у динаміці спостерігалися переважно у I групі дослідження ($p < 0,05$ порівняно з початковим обстеженням), тоді як у інших групах вони не сягали статистично значущого рівня ($p > 0,05$ окрім зменшення показника на 2 добу у II групі).

Таблиця 4.9

Середні рівні показників імунного стану (ІЛ-2 та ФНП-а) обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
ІЛ-2 (пг/мл) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	2,4 (1,01)	1,83 (0,91)	2,08 (0,95)	2,13 (1,13)	$p=0,254$
2 доба	1,08 (0,5)***	1,3 (0,68)*	1,62 (1,07)	1,71 (0,85)	$p_{I-III}=0,047$ $p_{I-IV}=0,033$
5 доба	1,2 (0,9##	1,46 (0,79)	1,61 (0,57)#	1,76 (1,08)	$p=0,130$
7 доба	1,62 (0,78)#	1,9 (1,59)	2,07 (1,14)	2,28 (1,6)	$p=0,350$
ФНП-а (пг/мл) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	8,94 (2,62)	7,58 (2,64)	7,02 (2,2)	8,21 (6,79)	$p=0,372$
2 доба	4,49 (3,16)***	4,98 (3,03)***	4,72 (3,21)**	7,06 (3,42)	$p_{I-IV}=0,006$ $p_{II-IV}=0,024$
5 доба	4,5 (2,6)###	5,03 (3,58)##	5,45 (3,17)	8,28 (2,79)	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,004$ $p_{III-IV}=0,017$
7 доба	4,04 (2,69)###	6,31 (4,35)	5,77 (2,9)	8,57 (3,35)	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}=0,020$ $p_{III-IV}=0,004$

Примітки. p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з попереднім обстеженням; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ порівняно з початковим обстеженням

Щодо порівняння груп, то найменший рівень ІЛ-2 у період з 2-ї по 7-му добу спостерігався у I групі дослідження, найбільший у III та IV групах де у якості ад'ювантного компонента застосовувався дексмететомідин, розбіжності набували статистично значущого рівня на 2-гу добу спостереження ($p < 0,05$).

За фактором некрозу пухлин (табл. 4.9; рис. 4.10), на відміну від інших імунологічних показників спостерігалися розбіжності між групами у всі періоди обстеження, окрім початкового. На 2 добу обстеження визначався статистично суттєво нижчий рівень показника у I та II групах дослідження порівняно із IV групою ($p < 0,05$); на 5-ту та 7-му добу – у I, II та III групах порівняно із IV групою ($p < 0,05$). Найгірша динаміка показника спостерігалася у I групі, оскільки фактор некрозу пухлин несуттєво, але зменшувався і на 7-му добу після втручання.

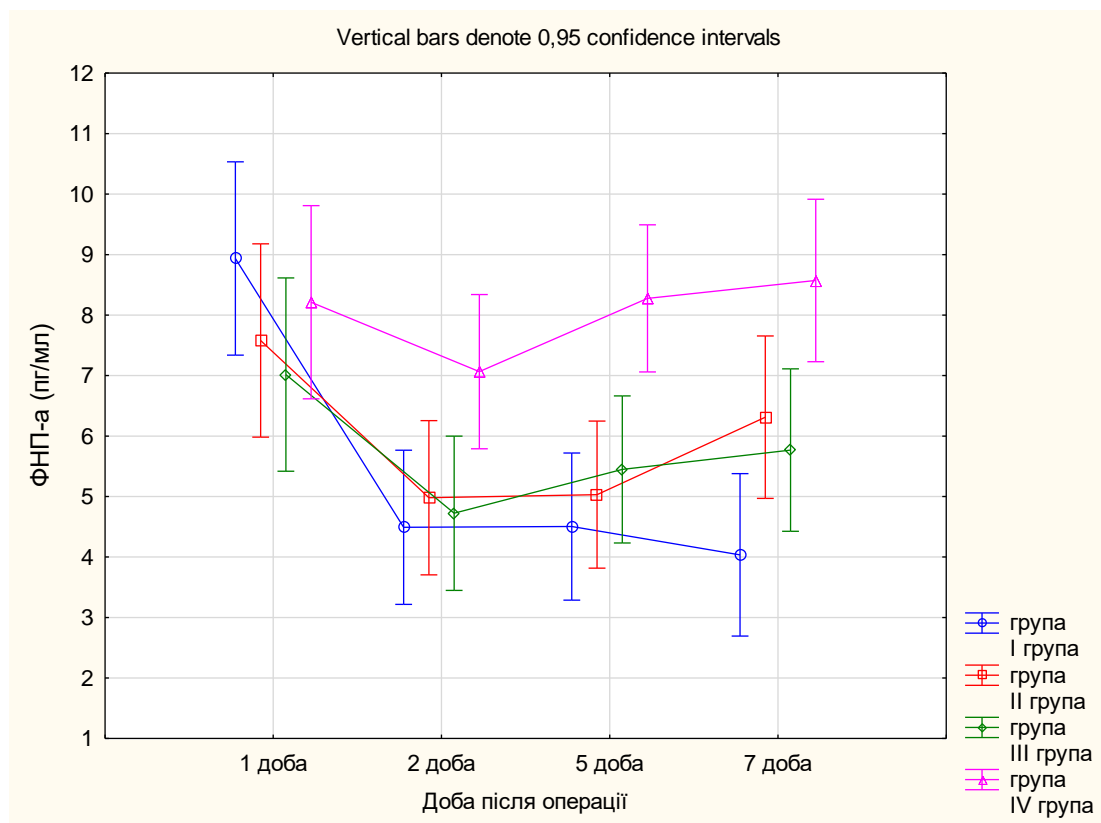


Рис. 4.10. Динаміка середнього рівня (М, 95 % ДІ) фактору некрозу пухлин (пг/мл) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (розбіжності див. табл. 4.9)

4.3 Зв'язок переопераційної імуносупресії із застосуванням різних ад'ювантних компонентів аналгезії

Оцінка впливу схеми аналгезії (за належністю до певної групи дослідження) на періопераційну імуносупресію (за рівнем імунологічних показників) показала наявність зв'язку між групою дослідження та рівнем інтерлейкіну 2 (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s=0,30$; $p=0,002$), рівнем фактору некрозу пухлин ($r_s=0,23$; $p=0,019$) на 2-гу добу після операції; на 5-ту добу відповідно з ІЛ-2 ($r_s=0,27$; $p=0,007$) та ФНП-а ($r_s=0,38$; $p<0,001$); на 7 дубу – з ФНП-а ($r_s=0,41$; $p<0,001$). Це є свідченням впливу застосованої схеми анестезії на імунний стан пацієнтів, переважно на рівень ІЛ-2 та ФНП-а, після тотальної ларингектомії передусім на 2 – 5 добу після втручання.

Щодо впливу окремих ад'ювантних компонентів, то було визначено наявність зворотного зв'язку рівня лімфоцитів із дозою лідокаїну ($r_s=-0,27$; $p=0,047$) та дексметомідину ($r_s=-0,45$; $p=0,023$) на 1-шу добу після оперативного втручання відповідно у II та III групах дослідження. Щодо інших періодів спостереження, то не було визначено зв'язків дози ад'ювантних компонентів з рівнем імунологічних маркерів, що свідчить про доцільність запропонованого мультимодального підходу до анестезії.

Враховуючі найбільші розбіжності між групами, отримані за показником ФНП-а, з ним було проведено ANOVA повторних вимірів, результати якого представлено у таблиці 4.10.

Динаміка ФНП-а у даному виді аналізу розглядається як окремий чинник, а група – як чинник, що відбиває спосіб анестезіологічного забезпечення. Як окремо, так і разом зміни у динаміці фактору некрозу пухлин та застосований спосіб анестезії набули статистично значущого рівня ($p<0,01$), отже вони взаємодіють і сумісно впливають на імунологічний стан хворого.

Таблиця 4.10

Оцінка впливу анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (за групами дослідження) на середній рівень ФНП-а (пг/мл) у обстежених пацієнтів (за результатами RM-ANOVA)

Джерела варіабельності	Сума квадратів	Число ступенів свободи (df)	Середні квадрати	F	p
Вільний член	15923,92	1	15923,92	708,09	<0,001
Група	406,86	3	135,62	6,03	0,001
Похибка	2158,89	96	22,49		
Динаміка ФНП-а	389,80	3	129,93	15,70	<0,001
Група × ФНП-а	225,03	9	25,00	3,02	0,002
Похибка	2383,63	288	8,28		

Визначався ступінь впливу застосованого підходу до анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (К) на варіабельність ФНП-а, що відбивав наявну післяопераційну імуносупресію. На першу добу після оперативного втручання значення впливу анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії на середній рівень ФНП-а було найменшим – К=12,2 % ($p=0,001$). Спосіб анестезії мав найбільший вплив на стан імуносупресії (за ФНП-а) на 2-гу добу після оперативного втручання – К=30,9 % ($p<0,001$); вплив зберігався, як на 5-ту – К=16,6 % ($p<0,001$) і 7-му – К=16,8 % ($p<0,001$) добу після операції. Отже, можна зазначити про суттєвий вплив характеру анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії на імунний стан хворих протягом тижня після операційного втручання.

Висновки до розділу 4

Проведена порівняльна оцінка різних схем знеболення при тотальній ларингектомії показала ефективність опіоїд-лімітуючої анестезії із сполученим застосуванням лідокаїну та дексметомідину через стабільний стан сатурації,

системної гемодинаміки, оптимізацію ноцицепції та седації на різних етапах анестезіологічного забезпечення ($p < 0,001$).

Використання лідокаїну та дексмететомідину в якості додаткових компонентів мультимодальної анестезії сприяє зниженню рівня імуносупресії, викликаной хірургічним втручанням, і призводить до кращого відновлення імунного статусу.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що попри певну схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні лідокаїну і дексмететомідину як окремо, так і при їх сполученні (найменші середні показники САТ у IV-й групі), зберігається стабільний стан системної гемодинаміки, який важливо постійно контролювати та своєчасно компенсувати.

У групі дослідження, в якій під час ларингектомії хворі отримували інфузію, як лідокаїну, так і дексмететомідину, спостерігався статистично суттєво кращий рівень індексу ноцицепції та аналгезії під час оперативного втручання ($p < 0,05$) порівняно, як з ізольованим застосуванням ад'ювантних препаратів, так і з базовою опіоїдною схемою, що свідчить про доцільність застосованого у IV-й групі підходу. На етапі пробудження більшість (60,0 %) хворих IV-ї групи були у комфортному стані за індексом ANI (50 – 70 ум. од.), тоді як сильний біль (0 – 30 ум. од.) відчували 52,0% хворих I-ї групи та 28,0 % – II-ї ($p < 0,001$)

За динамікою змін біспектрального індексу та балансом індексу аналгезії та ноцицепції підтверджено позитивний синергічний вплив досліджуваних ад'ювантних компонентів анестезії – лідокаїну і дексмететомідину та доведена можливість їх застосування як регулятора інтраопераційного введення опіоїдів, оскільки їх сполучене застосування найбільш вдало відбивалося на інтраопераційній аналгезії та супроводжується зменшенням потреби у додатковому введенні опіоїдів.

Вивчення імунного стану хворих на рак гортані після тотальної ларингектомії показало, що наявні певні його особливості, а саме – відносно стабільний стан клітинного імунітету та певна супресія гуморального імунітету,

під імуносупресії на 2-гу добу після втручання, тривалість її до 5-ї доби та переважання у пацієнтів, що отримували стандартну опіоїдну анестезію. Це повинно враховуватися при подальшому удосконаленні періопераційних опіоїдзберігаючих мультимодальних стратегій.

Застосування мультимодального підходу до анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії має значний вплив на післяопераційну імуносупресію, що підтверджується результатами кореляційного аналізу (виявлено статистично значущі кореляції схеми аналгезії з рівнем ІЛ-2 та ФНП-а у післяопераційному періоді) та ANOVA повторних вимірів, який показав, що ступінь впливу схеми анестезії на рівень ФНП-а коливається у діапазоні 16,6 - 30,9 % ($p < 0,001$) в різні післяопераційні періоди.

Найкращі результати спостерігаються при застосуванні лідокаїну або дексмететомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії порівняно зі стандартним підходом із застосуванням опіоїдів. При цьому найкращі результати спостерігалися при їх сумісному використанні.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії при тотальній ларингектомії. Оториноларингологія. 2023; 3(6): 11-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2023-3-11> [21].
2. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023; 28(2): 85-92. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264> [19].
3. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Переваги застосування опіоїдзберігаючої анестезії при оперативному лікуванні раку гортані III-IV стадії. Матеріали Конгресу анестезіологів України КАН-2023; 12-14 жовтня 2023 р; Київ. Pain, anaesthesia and intensive care / Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2013; 3: 116-117.

РОЗДІЛ 5

**ВПЛИВ ОПОЇД-ЛІМІТУЮЧОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ
КОНТРОЛЮ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ ПІСЛЯ
ТОТАЛЬНОЇ ЛАРИНГЕКТОМІЇ**

5.1 Ефективність післяопераційного контролю болю при різних методах анестезії

Час пробудження після операції складав у контрольній I групі 15,0 (12,0; 15,0) хвилини і суттєво не відрізнявся від результату III-ї групи 14,0 (12,0; 16,0 хв.), тоді як показники у II та IV групах, які не суттєво відрізнялися між собою, були статистично суттєво меншими ($p < 0,05$) порівняно з I-ю та III-ю групами (табл. 5.1; рис. 5.1).

Таблиця 5.1

**Середні показники часу пробудження та потреби у першому знеболюванні
у обстежених хворих**

Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	<i>p</i> рівень
Час пробудження, хвилини	12,0 (10,0; 15,0)	15,0 (12,0; 15,0)	10,0 (7,0; 10,0)	14,0 (12,0; 16,0)	10,0 (9,0; 13,0)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-IV} = 0,023$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{III-IV} = 0,013$
Перше знеболення, години	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	5,0 (4,0; 6,0)	$p_{I-IV} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} < 0,001$

Примітки. індекс біля *p* рівня – номер групи;

p – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса;

попарні порівняння за критерієм Данна

Час потреби першого знеболення після операції був найменшим у III групі без статистично суттєвих розбіжностей порівняно з I та II групами ($p > 0,05$). Стратегія знеболення у IV групі сприяла зменшенню виразності післяопераційного болю, і відповідно збільшенню часу післяопераційної

аналгезії до 5,0 (4,0; 6,0) годин, що досягло статистично значущого рівня порівняно з іншими групами ($p < 0,001$).

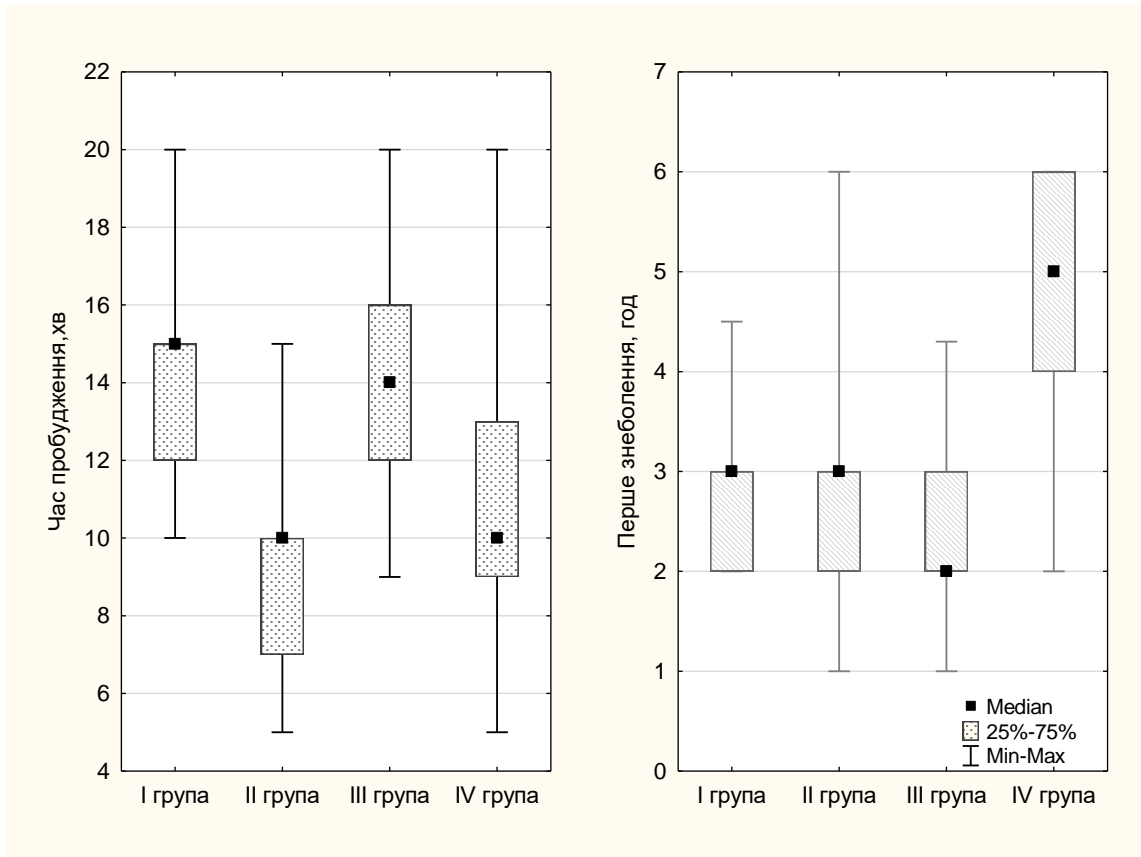


Рис. 5.1. Середні показники часу пробудження та потреби у першому знеболюванні у обстежених хворих (медіана з інтерквартильним розмахом, максимальне та мінімальне значення)

Час потреби першого знеболення після втручання у контрольній I-й групі склав 3,0 (2,0; 3,0) години. Раніше ніж хворим контрольної групи, знеболювання знадобилося пацієнтам III-ї групи ($p > 0,05$ порівняно з контролем). Схема анестезії, застосована у IV-й групі, сприяла зменшенню виразності післяопераційного болю і, відповідно, збільшенню тривалості післяопераційної аналгезії до 5,0 (4,0; 6,0) годин, що досягло статистично значущої різниці порівняно з іншими групами ($p < 0,001$).

Інтенсивність післяопераційного болю серед усіх обстежених не сягала сильного рівня і коливалася від 0 до 6-ти балів за шкалою ВАШ на різних етапах спостереження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Середні показники інтенсивності болю за шкалою ВАШ у
післяопераційному періоді після тотальній ларингектомії, Me (25 %; 75 %)**

Періоди обстеження	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	<i>p</i> рівень
1 – після пробудження	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	1,0 (0; 2,0)	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
2 – через 2 години після втручання	4,0 (4,0; 5,0)*	4,0 (3,0; 4,0)*	4,0 (3,0; 5,0)*	2,0 (1,0; 2,0)*	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
3 – через 4 години після втручання	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)*	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-II}=0,017$ $p_{III-IV}<0,001$
4 – через 12 годин після втручання	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)*	2,0 (1,0; 2,0)*	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-II}=0,036$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
5 – через 24 години після втручання	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
6 – через 48 годин після втручання	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)*	3,0 (3,0; 3,0)*	1,0 (1,0; 2,0)	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-II}=0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$

Примітки. *p* – розбіжності між групами за ANOVA;
попарні порівняння за критерієм Данна;
Індекс біля *p* рівня – номер групи;
*– $p<0,05$ порівняно з попереднім рівнем
за Т критерієм Вілкоксона

На протязі 2-х діб після операції середній рівень оцінки болю пацієнтами був нижчим у IV-й групі дослідження порівняно з контролем та групами порівняння ($p<0,001$), що є свідченням ефективності застосованої у даній групі опіоїд-лімітуючої періопераційної анестезії (ад'ювантні компоненти – лідокаїн та дексмететомідин).

У II групі, де у якості ад'ювантного компоненту застосовувався лідокаїн, також визначали статистично суттєво нижчі показники оцінки

післяопераційного болю за ВАШ через 4-ри, 12-ть та 48-м годин після втручання ($p < 0,05$).

У III групі, де у якості ад'ювантного компоненту застосовувався дексмететомідин, також визначалися в середньому нижчі показники порівно з групою контролю через 12-ть та 48-м годин після операції, але без статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Динаміка інтенсивності больового синдрому у післяопераційному періоді після тотальної ларингектомії (рис. 5.2) була подібною у групах дослідження: вищі оцінки болю за ВАШ спостерігалися через 2 – 4 години після пробудження і після проведення першого знеболювання у цей термін (див. рис. 5.1) спостерігалось подальше зниженням інтенсивності болю у наступні періоди спостереження до 2-ї доби після операції. При цьому статистично значуще зниження інтенсивності болю за ВАШ у період з 4-ї до 12-ту годину після втручання спостерігалось лише в III-й та IV-й групах спостереження, де у якості ад'ювантного компоненту застосовувався дексмететомідин ($p = 0,013$ та $p = 0,007$ відповідно). Через 12 годин після втручання середні оцінки за ВАШ у II-й та III-й групі були практично однаковими.

Після пробудження рівень болю за ВАШ у IV-й групі дослідження був нижче за медіанними значеннями за показники I групи на 2,0 (95 % ДІ 1,0 – 3,0) бали, II групи – на 3,0 (95 % ДІ 2,0 – 3,0) бали, III групи – на 3,0 (95 % ДІ 3,0 – 4,0) бали. Через 2 доби після операції зберіглася подібна картина: показники оцінки болю за ВАШ були меншими в IV-й групі порівняно з I-ю групою на 2,0 (95 % ДІ 2,0 – 3,0) бали, II-ю – на 3,0 (95 % ДІ 2,0 – 3,0) бали, III-ю – на 3,0 (95 % ДІ 3,0 – 3,0) бали, що вказує на сталий, довготривалий ефект контролю післяопераційного болю при застосуванні запропонованої у IV-й групі схеми анестезії.

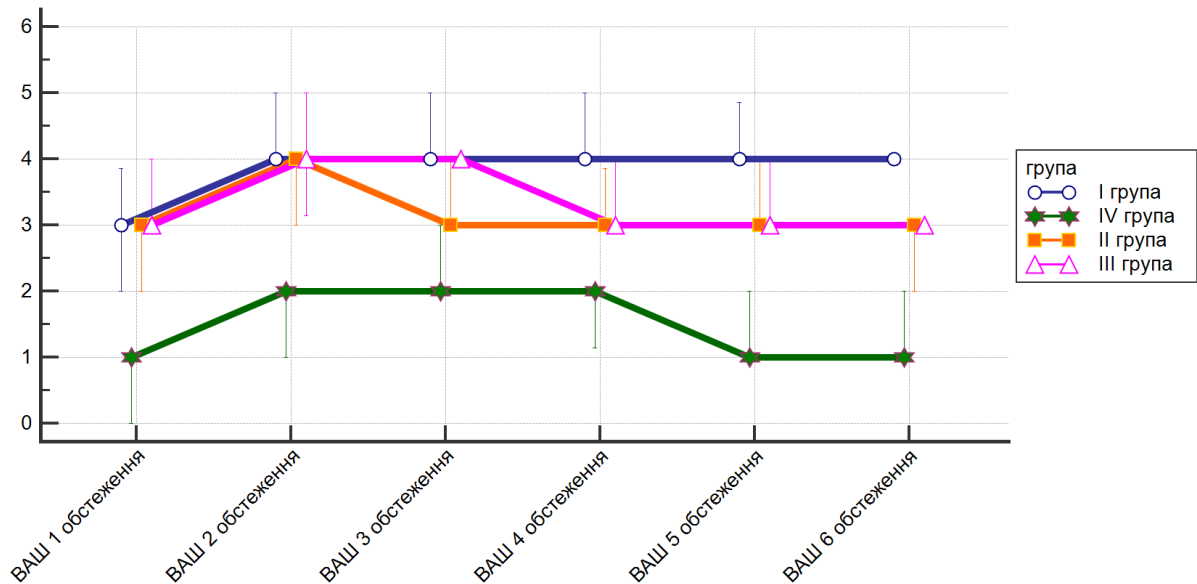


Рис. 5.2. Середній рівень болю за шкалою ВАСШ (Me та 95 % ДІ) у групах дослідження після тотальної ларингектомії (строки обстеження та розбіжності – див. табл. 5.2)

В середньому зміни оцінок ВАСШ за добу після пробудження склали за медіанними значеннями 1,0 (95 % ДІ 0,0 – 1,0) бали у I-й та IV-й групі і дорівнювали нулю у II та III групах. Оцінюючи зміни у ці періоди за наявності статистично значущого результату (10 мм та більше [141]), можна констатувати, що частка хворих, у яких відбулися клінічно значущі зміни болю була найменшою у контрольній I-й групі – 8,0 %, в інших групах перевищувала ці результати: у II-й – 16,0 %, III-й – 24,0 %, IV-й – 20,0 % без статистично суттєвих розбіжностей між групами ($p=0,478$).

З 1-ї по 2-гу післяопераційну добу оцінки болю по ВАСШ зменшилися в середньому за медіанними значеннями на 3 (95 % ДІ 2,0 – 3,0) бали у I-й та II-й групах та дорівнювали нулю у IV-й групі, де нормалізація стану пацієнтів відбулася на добу раніше. Проте частка пацієнтів із клінічно значущим зменшенням у 1 бал за ВАСШ з 1-шу по 2-гу добу післяопераційного спостереження складала 16,0 % у IV-й групі, тоді як у інших групах таких пацієнтів не спостерігалось ($p=0,006$), що свідчить про довготривалий ефект застосованого підходу.

Щодо якісних оцінок болю за ВАШ (рис. 5.3), то у всіх групах він не сягав сильного рівня і був слабким (1 – 3 см) або помірним (4 – 6 см). На всіх етапах спостереження гірші структурні показники спостерігалися у групі контролю порівняно з іншими групами ($p < 0,010$).

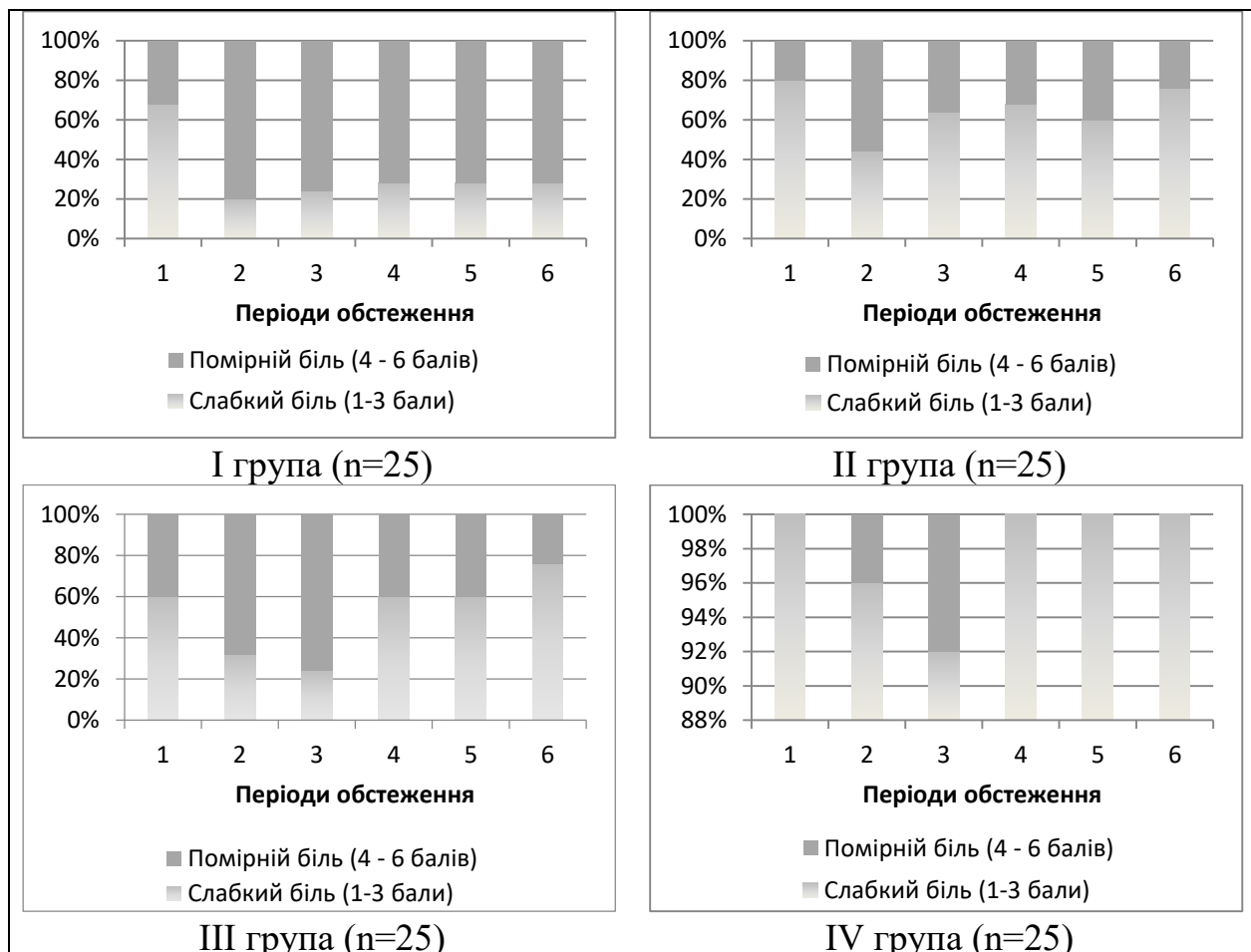


Рис. 5.3. Структура оцінок інтенсивності болю за шкалою ВАШ (% до числа обстежених) у групах дослідження після тотальної ларингектомії (строки обстеження – див. табл. 5.2)

На 1-му та 3-му етапах спостереження найбільш наближені до контрольної групи показники спостерігалися у III-й групі, але у подальшому, через 12-ть, 24-ри та 48-м годин після операції найбільша частка пацієнтів із помірним болем спостерігалася лише у I-й групі. Найкраща ситуація визначалася у IV-й групі, де нормалізація стану з оцінками болю як слабого усіма пацієнтами групи спостерігалася відразу після пробудження та починаючи з 12-ї години після операції. У групі контролю та групах порівняння

в жоден період дослідження на спостерігалось ситуації коли всі пацієнти групи оцінювали післяопераційний біль як слабкий. Це є свідченням ефективності стратегії аналгезії, застосованої у IV-й групі.

ВАШ менше 33 мм, що розцінюється як прийнятний контроль післяопераційного болю [141], спостерігався серед усіх обстежених IV-ї групи практично на всіх етапах післяопераційного спостереження, окрім часу через 2 – 4 години після втручання, коли більшість пацієнтів вимагала додаткової аналгезії (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Частка пацієнтів з прийнятним рівнем контролю болю за ВАШ (менше 33 мм) після тотальній ларингектомії

Періоди обстеження / n (%)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
1 – після пробудження	17 (68,0 %)	20 (80,0 %)	15 (60,0 %)	25 (100,0 %)	$p=0,005$
2 – через 2 години після втручання	5 (20,0 %)	11 (44,0 %)	8 (32,0 %)	24 (96,0 %)	$p<0,001$
3 – через 4 години після втручання	6 (24,0 %)	16 (64,0 %)	6 (24,0 %)	23 (92,0 %)	$p<0,001$
4 – через 12 годин після втручання	7 (28,0 %)	17 (68,0 %)	15 (60,0 %)	25 (100,0 %)	$p<0,001$
5 – через 24 години після втручання	7 (28,0 %)	15 (60,0 %)	15 (60,0 %)	25 (100,0 %)	$p<0,001$
6 – через 48 годин після втручання	7 (28,0 %)	19 (76,0 %)	19 (76,0 %)	25 (100,0 %)	$p<0,001$

Примітки. p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

В групі контролю та в II-й і III-й групах порівняння частка пацієнтів з прийнятним контролем болю на всіх етапах післяопераційного спостереження була суттєво гіршою порівняно із IV-ю групою. Найкращим контроль болю у всіх пацієнтів спостерігався відразу після пробудження та через 2 доби після втручання за винятком I-ї групи зі стандартним використанням опіоїдів, в якій він був неприйнятним – менше ніж у 30 % пацієнтів.

5.2 Зв'язок рівня післяопераційного болю з імунологічними маркерами та характеристиками анестезіологічного забезпечення

За результатами рангового кореляційного аналізу (табл. 5.4) було встановлено, що динаміка показників ВАШ серед усіх обстежених у ранньому післяопераційному періоді обернено корелює з індексом ANI: на етапі пробудження – $r_s = -0,44$ ($p < 0,001$); через 2 години після втручання – $r_s = -0,42$ ($p < 0,001$); через 4 години після втручання – $r_s = -0,45$ ($p < 0,001$). Отже, низький показник ANI після виходу з наркозу може свідчити про недостатність знеболювання наступні 2-4 годин після операції.

Спостерігався зворотній зв'язок оцінок за ВАШ з часом першого знеболювання у III-й та IV-й групах та серед усіх обстежених: $r_s = -0,53$ ($p = 0,006$); $r_s = -0,46$ ($p = 0,020$) та $r_s = -0,64$ ($p < 0,001$) відповідно.

У I групі дослідження рівень ВАШ після пробудження зворотно корелював з індексом BIS ($r_s = -0,40$; $p = 0,048$). В інших групах та серед усіх обстежених такої асоціації не визначалося.

На 1 добу після операції визначалися статистично значущі кореляційні зв'язки оцінок по ВАШ серед усіх обстежених з рівнем моноцитів ($r_s = 0,26$; $p = 0,008$), ІЛ-2 та ФНП- α (в обох випадках $r_s = 0,29$; $p = 0,003$); на 2-гу добу – з рівнем лейкоцитів ($r_s = 0,34$; $p = 0,001$) та ФНП- α ($r_s = 0,27$; $p = 0,007$), що може бути свідченням підвищення потреб у знеболюванні при високих дозах опіоїдів через негативний вплив останніх на імунологічний статус пацієнта, оскільки кореляційний зв'язок серед усіх обстежених при через добу після пробудження рівня ІЛ-2 і ФНП- α та дози фентанілу складав відповідно $r_s = -0,31$ ($p = 0,002$) та $r_s = 0,24$ ($p = 0,016$), рівня ІЛ-2 при 2-му обстеженні у контрольній групі та дози фентанілу – $r_s = -0,34$; ($p = 0,043$).

Таблиця 5.4

**Кореляційні зв'язки результатів дослідження з рівнем болю за ВАШ у
обстежених хворих – коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s (p)**

Показники	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	Усі обстежені
ВАШ на момент пробудження					
Перше знеболення	-0,36 (0,075)	-0,27 (0,193)	-0,53 (0,006)	-0,46 (0,020)	-0,64 (<0,001)
Пропофол	-0,02 (0,931)	0,16 (0,440)	0,41 (0,044)	0,10 (0,622)	0,20 (0,049)
Фентаніл	-0,21 (0,310)	0,16 (0,440)	0,50 (0,011)	0,46 (0,020)	0,53 (<0,001)
САГ	-0,06 (0,765)	-0,18 (0,382)	0,05 (0,810)	0,12 (0,558)	0,29 (0,004)
ЧСС	-0,13 (0,533)	-0,17 (0,416)	0,20 (0,341)	0,14 (0,506)	0,32 (0,001)
SpO ₂	-0,16 (0,442)	-0,36 (0,078)	-0,32 (0,117)	0,11 (0,591)	-0,22 (0,025)
ANI	-0,19 (0,371)	-0,37 (0,072)	-0,13 (0,522)	0,24 (0,251)	-0,44 (<0,001)
BIS	-0,40 (0,048)	0,0 (0,991)	-0,12 (0,583)	-0,06 (0,762)	0,08 (0,429)
ВАШ на 1-шу добу після операції					
Лейкоцити	0,35 (0,087)	0,15 (0,469)	0,09 (0,654)	0,02 (0,928)	0,18 (0,071)
Лімфоцити	-0,06 (0,758)	0,03 (0,876)	-0,17 (0,414)	-0,2 (0,333)	-0,08 (0,428)
Моноцити	0,13 (0,546)	0,26 (0,201)	-0,03 (0,87)	0,23 (0,269)	0,26 (0,008)
ІЛ-2	-0,21 (0,318)	0,07 (0,724)	0,12 (0,581)	-0,3 (0,151)	0,29 (0,003)
ФНП-а	-0,13 (0,533)	0,3 (0,142)	0,21 (0,309)	0,34 (0,094)	0,29 (0,003)
Фентаніл	0,50 (0,011)	-0,12 (0,565)	0,18 (0,386)	0,17 (0,405)	0,57 (<0,001)
ВАШ на 2-гу добу після операції					
Лейкоцити	0,24 (0,246)	0,31 (0,137)	0,36 (0,077)	0,37 (0,072)	0,34 (0,001)
Лімфоцити	-0,06 (0,791)	0,18 (0,393)	-0,19 (0,376)	-0,37 (0,070)	-0,13 (0,207)
Моноцити	-0,18 (0,413)	0,26 (0,207)	0,12 (0,576)	0,27 (0,190)	0,13 (0,187)
ІЛ-2	-0,22 (0,028)	0,10 (0,641)	0,18 (0,399)	-0,48 (0,016)	-0,05 (0,639)
ФНП-а	-0,28 (0,177)	0,43 (0,031)	0,23 (0,264)	0,36 (0,075)	0,27 (0,007)
Фентаніл	0,53 (0,006)	-0,06 (0,771)	0,40 (0,045)	0,28 (0,176)	0,64 (<0,001)

Загальні витрати фентанілу 0,005 % для забезпечення адекватного рівня аналгезії під час оперативного втручання (рис. 5.4) в середньому склали 8,0 (6,0; 10,0) мл на пацієнта та були суттєво нижчими у IV групі ($p < 0,001$) (див. підрозділ 2.2).

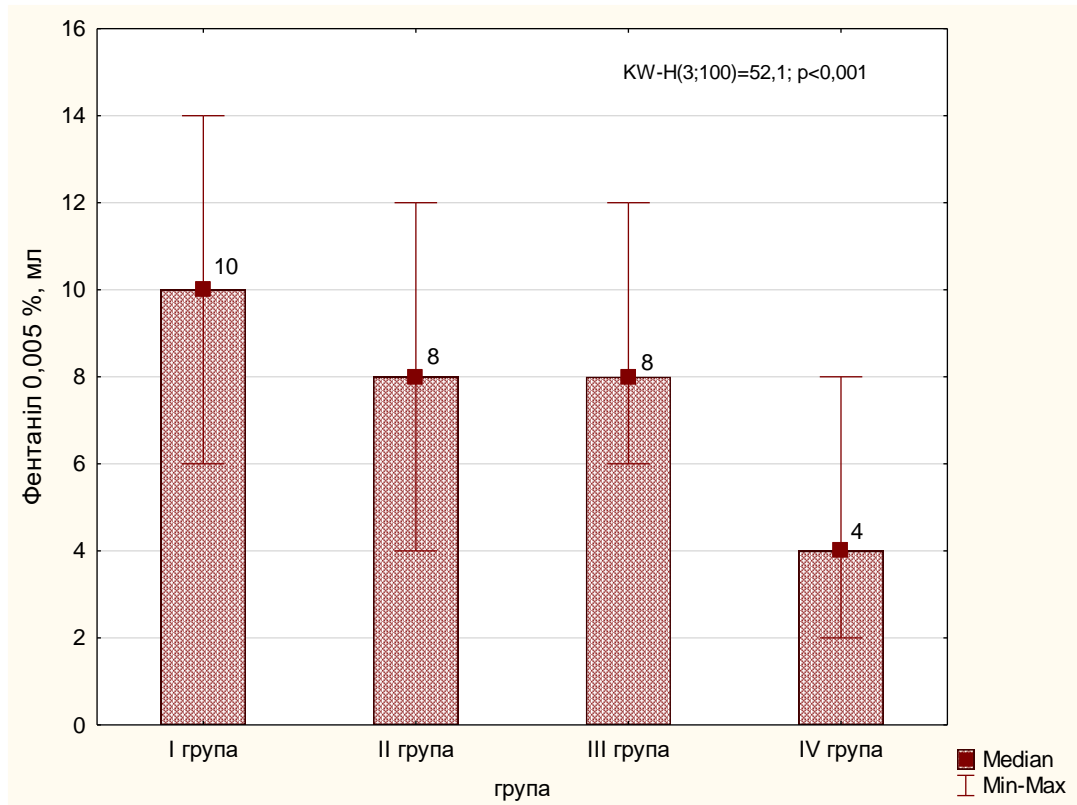


Рис. 5.4. Середні показники витрати фентанілу 0,005 % для інтраопераційної аналгезії у групах дослідження (медіана, максимальне та мінімальне значення)

Доза застосованого під час втручання фентанілу прямо корелювала з оцінками за ВАШ післяопераційного болю, як серед усіх обстежених після пробудження – $r_s = 0,53$ ($p < 0,001$), на 1-шу та 2-гу добу після операції (відповідно $r_s = 0,57$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,64$; $p < 0,001$), так і в окремих групах спостереження. Це свідчить про негативний вплив опіоїдів на контроль больового синдрому в післяопераційному періоді та потенційний розвиток гіпералгезії при застосуванні наркотичних анальгетиків у якості основного компоненту анестезії при тотальній ларингоектомії.

Отже, серед факторів, що взаємодіють між собою та впливають на ефективність знеболювання після тотальної ларингектомії можна виділити імунологічні та анестезіологічні чинники (рис. 5.5).

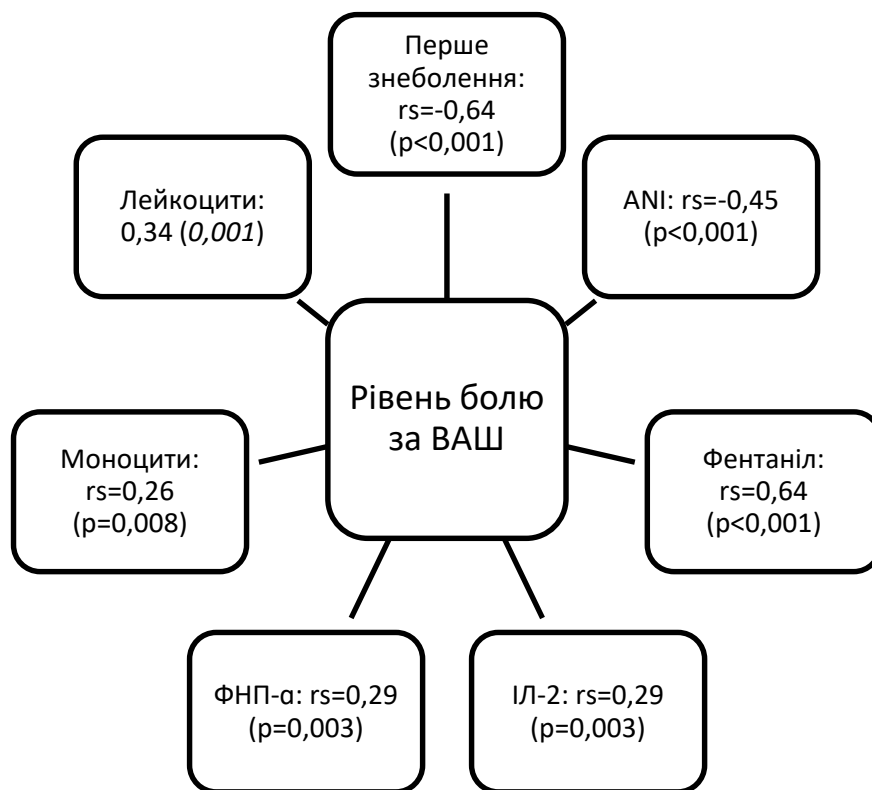


Рис. 5.5 Кореляційні зв'язки чинників з рівнем болю за ВАШ у обстежених хворих – коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s (p) у ранньому післяопераційному періоді

Примітка. При наявності статистично значущих кореляцій у різні терміни для візуалізації застосовувався найбільш сильний зв'язок

Визначено, що серед анестезіологічних чинників, які впливають на рівень болю у хворих після тотальної ларингектомії, вагомим є використання опіоїдів. Вибір та доза опіоїдних анальгетиків може впливати на ступінь розвитку болю після операції. Отримано свідчення про негативний вплив опіоїдів на ефективний контроль болю в післяопераційному періоді та можливості розвитку гіпералгезії при застосуванні наркотичних анальгетиків, як основного компонента анестезії під час тотальної ларингектомії.

Висновки до розділу 5

Сучасний розвиток менеджменту болю вимагає при проведенні тотальної ларингектомії застосування адекватної періопераційної аналгезії, покращення контролю болю на ранніх стадіях післяопераційного періоду, зменшення несприятливих побічних ефектів, пов'язаних із використанням опіоїдів. При тотальній ларингектомії це досягається за допомогою інтраопераційної мультимодальної опіоїд-лімітуючої анестезії, що довела свою ефективність при одночасному застосуванні таких ад'ювантних компонентів анестезії, як лідокаїн та дексмететомідин.

Схема знеболювання, застосована у IV-й групі, сприяла збільшенню тривалості післяопераційної аналгезії до 5,0 (4,0; 6,0) годин ($p < 0,001$ порівняно з іншими групами; скорішому пробудженню прооперованих на рак гортані хворих; зменшенню інтенсивності післяопераційного болю та швидшим темпам відновлення пацієнтів: оцінки болю за ВАШ були меншими в IV-й групі порівняно з іншими на 2-3 бали ($p < 0,001$), усі хворі через 48 годин після втручання оцінювали біль як слабкий. Застосована у IV-й групі стратегія сприяла прийнятному рівню контролю післяопераційного болю: ВАШ менше 33 мм спостерігався серед усіх обстежених даної групи практично на всіх етапах спостереження; зменшенню інтраопераційного використання наркотичних анальгетиків: доза застосованого фентанілу прямо корелювала з оцінками хворими болю за ВАШ, як серед усіх обстежених, так і в окремих групах в різні періоди спостереження; зниженню негативного впливу опіоїдних анальгетиків на імунологічний статус пацієнта.

Загалом, отримані дані свідчать про перевагу опіоїд-лімітуючої анестезії з ад'ювантами лідокаїном та дексмететомідином у забезпеченні ефективного контролю післяопераційного болю і зменшення потреби у використанні опіоїдів для знеболювання у післяопераційному періоді.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак Ю. Ефективність інтраопераційної мультимодальної опіоїд-лімітуючої анестезії для контролю післяопераційного

болю у хворих, що перенесли тотальну ларингектомію. Вісник проблем біології та медицини. 2023; 3(170): 85-92. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264> [20].

2. Шкітак ІО. Оцінка чинників, пов’язаних з анестезіологічним забезпеченням, що впливають на рівень болю у хворих після тотальній ларингектомії. Матеріали XXXII Міжнародної науково-практичної конференції «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends»; 15-18 серпня 2023 р., Ванкувер, Канада; 2023: 136-140.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При відносно стабільній епідеміологічній ситуації щодо раку гортані, як у світі [54, 87, 102, 122, 143, 172], так і в Україні [10, 30], медичне обслуговування при даному новоутворенні залишається актуальною медичною проблемою через його розповсюдженість (складає третину злоякісних пухлин голови та шиї [54, 152, 171]), діагностування переважно на пізніх стадіях (більше 60 % на III і IV стадії [30, 35]), що часто вимагає тотальної ларингектомії (63 % серед інших видів лікування) [68, 78, 117, 149, 150] та призводить до несприятливих результатів (рецидиви, метастазування розвиваються у 40 % пацієнтів [22, 39, 40], виживаність більшої половини хворих менше п'яти років [178]) та має негативний вплив на якість життя пацієнтів [86]. На результативність лікування раку гортані впливають, окрім інших чинників, і фактори анестезіологічного супроводу при хірургічному втручанні [53].

Анестезія та аналгезія при тотальній ларингектомії, що здійснюється при хірургічному лікуванні раку гортані, включає в себе складні виклики, пов'язані з визначенням балансу між ефективністю знеболювання та можливими побічними ефектами опіоїдних анальгетиків, які застосовуються. Мультимодальна аналгезія зі зменшеним споживанням опіоїдів здатна стати відповіддю на зазначені виклики [76, 94].

Незважаючи на переконливі докази ефективності мультимодальної аналгезії, оцінка прихильності анестезіологів до ММА показала, що попри використання більшої кількості неопіоїдних анальгетиків, принципи мультимодальної опіоїд-лімітуючої анестезії ще не реалізуються належним чином [96]. Це вимагає подальшої оптимізації процесу анестезії у онкохворих загалом та у хворих на рак гортані зокрема.

Недоліками класичної анестезії зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків вважаються передусім наслідки застосування наркотичних засобів, що включають післяопераційну нудоту, блювання, закреп, седативний ефект, порушення мобілізації, імуносупресію, гіпералгію, хронічне вживання наркотичних засобів [98, 149] та негативні наслідки у вигляді рецидивів і метастазування, зменшення виживаності [50].

Особливості оперативних втручань при злоякісних новоутвореннях гортані, їх травматичність, побічні наслідки застосування опіоїдів потребують пошуку оптимізації анестезії та періопераційної аналгезії, спрямованих на зменшення хірургічно та анестезіологічно індукованої імуносупресії і пов'язаних із нею негативних ефектів [42, 114, 115, 174, 190].

З аналізу літературних джерел встановлено, що незважаючи на переконливі докази переваги опіоїд-лімітуючої анестезії, дотримання її принципів, набір ад'ювантних компонентів, вплив на імунологічний стан хворих та аналіз ефективності залишається ще недостатньо вивченим науковим завданням [85, 174, 182, 183]. Зв'язок між тотальною ларингектомією та імуносупресією, спричиненою анестетиками також залишається дискутабельним питанням [59, 115, 167].

Велика кількість переконливих досліджень вказують на ефективність застосування в/в лідокаїну та дексмететомідину у якості ад'ювантних компонентів ММА. Доведено, що лідокаїн зменшує споживання опіоїдів [153], знижує інтенсивність болю [85, 89], покращує швидкість відновлення пацієнтів [183], пом'якшує післяопераційний кашель [182]. Визначено, що дексмететомідин зменшує потреби в анестетиках та опіодах [72], знижує інтенсивність післяопераційного болю за ANI індексом та суб'єктивними оцінками пацієнтів [2, 3], запобігає післяопераційній нудоті, блюванню, депресії імунної системи [26], зменшує прояви когнітивних дисфункцій [12 - 14], пом'якшує кашель [187].

Це було враховано при формуванні груп дослідження, які окрім контрольної I групи (n=25) зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків при

анестезії, включали II групу (n=25) з додатковою інфузією лідокаїну, III групу (n=25) з додатковою інфузією дексмететомідину та IV групу (n=25) з додатковою інфузією, як лідокаїну, так і дексмететомідину.

Доцільність комбінації ад'ювантних компонентів обумовлена тим, що вони діють на різні ланки адитивним або синергічним шляхом, що посилює їх вплив на організм пацієнта [47]. У сучасних порівняльних дослідженнях анестезіологічного забезпечення оперативних втручань на голові та шиї застосовується комбінація саме цих компонентів ММА [82].

В середньому за медіанними значеннями витрати лідокаїну склали 240,0 (160,0; 240,0) мг на 1 хворого у II групі та 180,0 (160,0; 240,0) у IV групі ($p=0,441$); витрати дексмететомідину – відповідно 0,6 (0,5; 0,6) та 0,5 (0,5; 0,6) мкг у III і IV групах відповідно ($p=0,121$).

Проведений аналіз анестезії у I контрольній групі показав, що анестезіологічне забезпечення тотальної ларингектомії з використанням опіоїдів потребує оптимізації, оскільки не зважаючи на стабільну ситуацію із сатурацією, гемодинамікою та седацією, виникають явища імуносупресії (зниження на 2-гу добу після операції рівня лімфоцитів на 43,1 %, ІЛ-2 – на 54,2 %, ФНП-а – 49,4 %; $p<0,001$) та збільшення рівня інтра- (52,0 % пацієнтів після виходу з операції мали сильний біль за індексом ANI) та післяопераційного болю (80,0 % пацієнтів мали помірний біль за ВАШ через 2 години після операції), що потребує додаткового контролю і знеболювання.

Отримана картина пояснюється сучасними уявленнями про післяопераційний вплив наркотичних засобів на організм: під час хірургічного втручання високі дози опіоїдів можуть сприяти пригніченню імунних реакцій і стримуванню реакції на стрес (наприклад, підвищення кортизолу), значний післяопераційний біль призводить до імуносупресії, підвищує ризик несприятливих подій і затримує одужання [95].

Бажання уникнути подібного результату щодо гіпералгезії й опіоїдної толерантності та інших небажаних ефектів, таких як пригнічення дихання, затримка сечі, нудота, блювання, запор, свербіж, імуносупресія, звикання до

наркотичних анальгетиків тощо, і спонукає анестезіологів до застосування малоопіїдної та безопіїдної анестезії з використання мультимодального режиму призначення неопіїдних анальгетиків у періопераційному періоді [27, 72].

Мультимодальні підходи, допомагають покращити оцінку болю та зменшити післяопераційну потребу в опіїдах; однак існують суперечливі дані щодо їх впливу на зменшення імуноопосередкованих ускладнень, таких як інфекції або поширення пухлини [95]. Огляд Chen Y.K., Boden K.A., Schreiber K.L.; 2021 р.) показав, що ММА може бути не пов'язана зі зменшенням післяопераційного болю та потреби в опіїдах, але, ймовірно, вона зменшує частоту гіпоксемії та використання додаткової штучної вентиляції легенів [63].

Проведена порівняльна оцінка різних схем знеболення при тотальній ларингектомії – за стандартним підходом (І група) та з окремим використанням лідокаїну (ІІ група), дексмететомідину (ІІІ група) або при їх сполученому застосуванні (ІV група) показала ефективність мультимодального знеболення й опіїд-лімітуючої анестезії через стабільність сатурації (рівень SpO₂ коливався у діапазоні 90,0 - 99,0 % у всіх групах), серцевого ритму (стабільні показники ЧСС на всіх етапах спостереження), відсутність суттєвих гемодинамічних порушень (гіпотонія фіксувалася у поодиноких випадках у пацієнтів ІІ та ІV групи з подальшою нормалізацією САТ), стабільний стан глибини анестезії (коливання BIS у діапазоні 40 - 60 ум. од.), оптимізацію ноцицепції та седації на різних етапах анестезіологічного забезпечення (кращі значення індексу ANI у ІV-й групі порівняно з іншими), прискорення пробудження, збільшення часу післяопераційної аналгезії, суттєве зниження інтраопераційної дози опіїдних анальгетиків ($p < 0,001$).

Розбіжності між групами за сатурацією в інтраопераційний період не було виявлено ($p > 0,05$), хоча у сучасному ретроспективному контрольованому дослідженні за участю 172 пацієнтів із великою онкологічною операцією на шийно-лицьовій частині було визначено суттєво вищі рівні SpO₂ у групі

дексмедетомідину і лідокаїну порівняно з пацієнтами, які отримували стандартну анестезію на основі опіоїдів [82].

Зменшення частоти гіпоксемії при застосуванні дексмедетомідину і лідокаїну, на відміну від інших дослідників [63, 82], нами не спостерігалось, тоді як певні прояви гемодинамічних порушень у вигляді гіпотонії та тенденції до брадикардії, які визначаються іншими дослідниками [46, 74, 157] було зафіксовано

В групах, де застосовувався дексмедетомідин і лідокаїн при періопераційній аналгезії, ми, як і закордонні дослідники [72, 76, 93, 153], спостерігали гіпотензивний ефект від їх застосування. Більш низькі значення артеріального тиску в IV групі пояснюються їх сумісним впливом.

Проведене дослідження не виявило суттєвих явищ брадикардії, хоча рандомізоване контрольоване дослідження для великої або середньої несерцевої хірургії, проведене Beloeil H. та співав. (2021 р.), було передчасно припинено через епізоди тяжкої брадикардії, пов'язані із дексмедетомідином [45].

Гемодинамічні побічні ефекти агоністів α_2 -адренорецепторів під час анестезії у пацієнтів без ризику серцево-судинних подій були підтвержені мета-аналізом, проведеним Demiri M. та співав. (2019 р.), який включав понад 56 досліджень і 4800 пацієнтів. Було доведено, що артеріальна гіпотензія та брадикардія часто виникали під час передопераційного та післяопераційного періодів через застосування дексмедетомідину. При цьому дексмедетомідин захищав пацієнтів від інтраопераційної гіпертензії та тахікардії. Однак дослідники з'ясували, що інтраопераційна гіпотензія та післяопераційна брадикардія не спостерігаються при певних дозах та формах введення (болюсно) препарату, що є свідченням необхідності пошуку оптимальних схем його застосування [74].

У мета-аналізі Salomé A. та співав. (2021 р.), проведеному на 2209 пацієнтах у 33 рандомізованих контрольованих дослідженнях не було знайдено

доказів щодо гемодинамічних ускладнень при застосуванні різних схем безопіоїдної анестезії [157].

В нашому дослідженні було визначено, що попри певну схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні лідокаїну і дексмететомідину, зберігався стабільний стан системної гемодинаміки. Подібні результати щодо безпеки застосування дексмететомідину як компонента ММА стосовно виражених порушень гемодинаміки було отримано й іншими вітчизняними дослідниками (Лісний І.І. та співав., 2015 р.; Горкавий Є.О., 2019 р.; Воротинцев С.І.; 2019 р.) [5, 6, 8, 26].

Динаміка та рівень біспектрального індексу, зафіксовані у нашому дослідженні, свідчать про стабільний стан глибини анестезії під час основних етапів тотальної ларингектомії (40 - 60 ум. од.) з статистично суттєво вищим рівнями BIS у III-й групі порівняно з I-ю та IV-ю групами на етапі формування трахеостоми ($p < 0,05$).

Подібні результати щодо особливостей BIS при ММА вже мали місце у науковій практиці. В роботі Воротинцева С.І. (2019 р.) було показано, що при лапароскопічній хірургії у пацієнтів з ожирінням інфузія дексмететомідину забезпечує більшу седацію пацієнтів після операції [5].

Рівень індексу ANI у переважаючій більшості випадків знаходився у діапазоні нормативних значень (50 - 70 ум. од.). Він був найвищим IV-й групі порівняно з іншими на етапі пробудження, тоді як у I групі 52,0% хворих відчували сильний біль (ANI 0 – 30 ум. од.) ($p < 0,001$).

Подібно до результатів роботи Айварджі О.О. (2020 р.), в якій досліджувалася ММА в анестезії пластичної хірургії носа [3], нами було доведено, що додавання дексмететомідину при анестезії дозволяє оптимізувати значення ANI-індексу та досягати надійної періопераційної аналгезії.

Застосована у IV-й групі схема із застосуванням лідокаїну та дексмететомідину сприяла кращій аналгезії під час втручання (розбіжності порівняно з іншими групами за індексом ANI – $p < 0,05$) та зменшенню

інтенсивності післяопераційного болю на 2-3 бали за ВАШ порівняно з іншими групами ($p < 0,001$).

Наші результати кореспондуються з результатами актуальних сучасних досліджень, в яких більшість, як закордонних [60, 63, 82, 109, 114, 115], так і вітчизняних дослідників [1, 3 – 5, 12 14, 26] зазначають, що застосування дексмететомідину як елемента ММА, суттєво зменшує інтенсивність переопераційного болю покращує суб’єктивне самопочуття хворих в післяопераційному періоді завдяки кращому знеболенню.

Щодо впливу на стан імунної системи, то в нашій роботі, за динамікою імунологічних маркерів у хворих на рак гортані після тотальної ларингектомії було визначено відносно стабільний стан клітинного імунітету та певну супресію гуморального імунітету з найсильнішим проявом імуносупресії на 2-гу добу після оперативного втручання у групі зі стандартною опіоїдною анестезією та тривалістю пригнічення імунного стану пацієнтів переважно до 5-ї доби післяопераційного спостереження з відновленням імунного статусу пацієнтів через тиждень після втручання.

Результати дослідження дають підстави стверджувати про суттєвий позитивний вплив на відновлення імунологічного статусу хворих після тотальної ларингектомії, на зменшення рівня післяопераційної імуносупресії мультимодального анестезіологічного забезпечення із комбінованим застосуванням лідокаїну та дексмететомідину.

Дослідженню депресії імунної системи через застосування опіоїдних анальгетиків останніми роками приділяється велика увага закордонних та вітчизняних вчених. Практично усі вони приходять до висновків щодо пригнічення імунітету внаслідок впливу анестезіологічного забезпечення, через дію препаратів, які для цього використовуються, передусім відзначається негативний вплив опіоїдів [1 - 6, 8, 26, 114, 115, 131, 167]. До негативних наслідків опіоїдіндукованої імуносупресії відносять вплив на віддалені результати раку – рецидиви, метастазування та виживаність хворих.

Періопераційний період є критичним для рецидиву раку, враховуючі багато факторів, що реагують з прозапальними чинниками, такими як ендокринні активатори, інтерлейкіни, цитокіни. Дослідження показують, що опіоїди пригнічують функцію природних клітин-кілерів і полегшують вивільнення цитокінів, які мають пропухлинні та імуносупресивні властивості, безпосередньо модулюють інвазію та проліферацію ракових клітин. Стимульована хірургічним втручанням та анестезіологічною технікою імуносупресія в післяопераційний період може спричинити збільшення кількості рецидивів та зменшення виживаності при раку гортані [114, 167].

Доклінічні та ретроспективні дослідження показують потенційний позитивний вплив анестезіологічної техніки на зменшення летальності та рецидивів у пацієнтів із певними видами раку, через зменшення проявів імуносупресії після хірургічного лікування [114].

Наводиться все більше доказів про те, що анестетики можуть безпосередньо впливати на імунну функцію та відповідні ділянки у клітинах новоутворень, щоб активувати проліферацію пухлини, інвазію, міграцію тощо. Різні анестетики мають різний або навіть протилежний вплив на протипухлинні результати [133].

Механізми впливу анестетиків на пухлини в основному пов'язані з імунними та регуляторними шляхами клітинного циклу [133]. Хірургічне втручання та анестезія стимулюють гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову і симпатичну нервову систему, щоб викликати імуносупресію за допомогою декількох пухлинних розчинних факторів. Стресові реакції і хірургічні маніпуляції посилюють метастазування пухлини шляхом вивільнення ангіогенних факторів і пригнічення природних клітин-кілерів та клітинного імунітету. Зменшити шкідливий ефект можливо за допомогою вибору анестетиків [115].

Враховуючи вплив дексмететомідину на зниження кількості лейкоцитів і концентрації прозапальних цитокінів, синтезованих моноцитами, ефект дексмететомідину є переважно протизапальним. Оскільки дексмететомідин є

агоністом адренорецепторів, варто зазначити, що симпатична нервова система відіграє важливу роль в ауторегуляції взаємозв'язку між центральною нервовою та імунною системами через адренергічні рецептори [131].

Порівнюючи наші результати з іншими дослідженнями, можна стверджувати, що вони у великій мірі збігаються з висновками більшості вчених. Закордонні дослідження показують, що опіоїди пригнічують функцію природних клітин-кілерів і полегшують вивільнення цитокінів, які мають пропухлинні та імуносупресивні властивості, безпосередньо модулюють інвазію та проліферацію ракових клітин. Визначається, що лідокаїн, порівняно з опіоїдами призводить до меншої імуносупресії, пригнічує спричинені хірургічним втручанням нейроендокринні реакції [115, 125, 126]. В нашому дослідженні ми також визначили більш сприятливий вплив лідокаїну (II та IV групи дослідження) на рівень лімфоцитів.

Наші результати кореспондуються з висновками, як закордонних, так і вітчизняних дослідників [12 – 14, 18, 29, 103] щодо індивідуальної ролі дексмететомідину, як ад'юванту у ММА та у комбінації з іншими препаратами при різних хірургічних втручаннях, як ефективного компонента для надійної анальгезії у періопераційному періоді.

На теперішній час наводиться все більше доказів про те, що анестетики можуть безпосередньо впливати на імунну функцію та відповідні ділянки у клітинах новоутворень, щоб активувати проліферацію пухлини, інвазію, міграцію тощо. Різні анестетики мають різний або навіть протилежний вплив на протипухлинні результати на імунологічний стан пацієнтів після втручання [133]. Доведено, що лідокаїн підвищує активність клітин-кілерів та зменшує рецидиви певних типів раку [115].

Подібний позитивний ефект анестетика ми спостерігали і в нашому дослідженні у групах де він застосовувався (II та IV групи спостереження).

Вченими було доведено, що дексмететомідин може послабляти імуносупресію у пацієнтів, яким проводять радикальні та реконструктивні операції з приводу раку голови та шиї [103]. Подібний ефект ми спостерігали у

групах застосування дексметомідину, як компоненту ММА (III та IV групи спостереження). Отже, нами доведено, що стимульована хірургічним втручанням та анестезіологічною технікою імуносупресія в післяопераційний період може бути компенсована за допомогою адекватного анестезіологічного забезпечення.

Анестезіологічне забезпечення має важливий вплив на рівень болю у пацієнтів після проведення тотальної ларингектомії, що пов'язано з низкою факторів. Зокрема ефективність знеболювання після тотальної ларингектомії визначають такі чинники, як: вибір схеми анестезії, використання опіоїдів, застосування мультимодальної анальгезії, фізіологічні та генетичні особливості хворих, вживані антигіпертензивні препарати, організація післяопераційного моніторингу тощо [49, 79, 144].

Серед факторів, що взаємодіють між собою та впливають на ефективність знеболювання після тотальної ларингектомії визначаються імунологічні та анестезіологічні чинники. Визначено, що провідними серед анестезіологічних чинників є застосування опіоїдних анальгетиків, доза яких може суттєво посилювати періопераційний біль. Отримані нами результати кореспондуються із висновками канадських та американських пластичних хірургів, зроблені ними на підставі дослідження анестезіологічного забезпечення оперативних втручань на голові та шиї [79, 99].

За результатами масштабних досліджень, системних оглядів та мета-аналізів було визначено, що застосування мультимодальної опіоїд-лімітуючої анестезії призводить до меншого споживання опіоїдів і відповідно до меншого прояву їх негативних наслідків та до кращого контролю інтраопераційного болю [104, 121, 183, 184, 144,].

Для оптимізації анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії дієвим є інтегрований комплексний підхід, який враховує всі аспекти стану пацієнта, його імунологічний статус та анестезіологічні аспекти операції, зокрема застосування опіоїд-лімітуючої анестезії, що може допомогти досягти кращих результатів менеджменту болю при тотальній ларингектомії.

ВИСНОВКИ

В роботі вирішене актуальне наукове завдання щодо оптимізації метода анестезії у хворих на рак гортані III – IV стадії при тотальних ларингектоміях шляхом застосування мультимодального опіоїд-зберігаючого знеболення у періопераційному періоді із застосуванням у якості ад’ювантних компонентів лідокаїну і дексмететомідину, з урахуванням впливу анестезіологічного забезпечення на імунний стан хворих у післяопераційному періоді.

1. Схема знеболення при тотальній ларингектомії із застосуванням стандартних доз опіоїдів (I група), характеризувалася стабільною сатурацією, гемодинамікою і седацією та несприятливими наслідками у вигляді гіпералгезії (після операції у 52,0 % пацієнтів спостерігався сильний біль за індексом ANI, у 80,0 % – помірний біль за ВАШ) та імуносупресії (зниження рівня лімфоцитів, ІЛ-2 та ФНП-а на 2-гу добу після втручання відповідно на 43,1 %, 54,2 % та 49,4 %; $p < 0,001$), що спонукало до пошуку оптимальних альтернативних малоопіоїдних схем знеболення.

2. Проведений порівняльний аналіз знеболення з обмеженням використання опіоїдів (II-IV групи) проти класичної схеми (I група) показав свою ефективність через оптимізацію ноцицепції та седації на різних етапах анестезіологічного забезпечення (кращі значення індексів BIS та ANI у IV-й групі порівняно з іншими на різних етапах анестезії; $p < 0,05$). Попри певну схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні лідокаїну і дексмететомідину, зберігався стабільний стан системної гемодинаміки.

3. Було визначено відносно стабільний стан клітинного імунітету та певну супресію гуморального імунітету після тотальної ларингектомії. Імуносупресія найбільшою мірою проявлялася на 2-гу добу після оперативного втручання у I групі зі стандартною опіоїдною анестезією. Найкращі показники імунного стану визначалися у IV групі дослідження при сумісному застосуванні лідокаїну та дексмететомідину.

4. Визначено вплив способу анестезії на стан імуносупресії після оперативного втручання, який мав за даними кореляційного аналізу пряму асоціацію з ІЛ 2 – $r_s=0,30$ ($p=0,002$) та ФНП-а – $r_s=0,23$ ($p=0,019$). За даними ANOVA повторних вимірів, спосіб анестезії на 30,9 % ($p<0,001$) формує стан імуносупресії (за ФНП-а на 2-гу добу після оперативного втручання). Збільшення дози опіоїдів сприяло посиленню імуносупресії та післяопераційного больового синдрому.

5. Аналіз періопераційного болю показав, що IV група, в якій застосовувалася анестезія з сполученим вмістом опіоїд-лімітуючих компонентів, мала найкращі результати зі зменшення інтраопераційного болю та підтримки стабільного післяопераційного стану. Нормалізація стану з оцінками болю як слабкого (1 - 3 бали за ВАШ) відбувалася відразу після пробудження у всіх пацієнтів групи IV і зберігалася на цьому рівні протягом 48 годин після операції.

6. Використання анестезії з обмеженим використанням опіоїдів (групи II-IV) характеризувалося позитивними наслідками у вигляді прискорення пробудження, збільшення часу післяопераційної аналгезії до 5,0 (4,0; 6,0) годин у IV групі ($p<0,001$ порівняно з іншими групами), зниження майже вдвічі інтраопераційної дози опіоїдних анальгетиків ($p<0,001$).

7. Проведений порівняльний аналіз різних підходів до знеболення під час тотальної ларингектомії вказує на ефективність мультимодального підходу до анестезії із сумісним застосуванням лідокаїну та дексмететомідину, як ад'ювантних компонентів опіоїд-лімітуючої анестезії. Цей підхід можна вважати ефективним через оптимізацію аналгезії на різних етапах втручання та у післяопераційному періоді, зниження інтраопераційної дози опіоїдних анальгетиків та більш сприятливий вплив на імунний статус хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі отриманих результатів дослідження можна запропонувати наступні практичні рекомендації анестезіологам для застосування ад'ювантних компонентів анестезії – лідокаїну та дексмететомідину – під час проведення тотальної ларингектомії:

- При ізольованому застосуванні лідокаїна: вводити болюсно лідокаїн – 1,5 мг/кг в/в, з подальшою його інфузією в дозі 1,5 мг/кг/год;
- При ізольованому застосуванні дексмететомідину: за 20 хв. до оперативного втручання інфузія дексмететомідину зі швидкістю 0,5 мкг/кг/год. Під час втручання інфузія дексмететомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год;
- При сумісному застосуванні лідокаїну та дексмететомідину: на протязі всього оперативного втручання інфузія лідокаїну 1 мг/кг/год, інфузія дексмететомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год.

2. Враховуючи позитивний вплив лідокаїну на зниження індексу ANI та показники болю, рекомендується включити в/в лідокаїн у протокол анестезії та під час проведення тотальної ларингектомії з урахуванням його потенційних переваг в контексті знеболювального, протизапального та імуномодулюючого ефекту, з огляду на безпеку, токсичність та медико-правові обмеження.

3. З урахуванням позитивного впливу дексмететомідину на суб'єктивні оцінки післяопераційного болю, його застосування в післяопераційному періоді може допомогти забезпечити пацієнту більш комфортні умови та знизити рівень болю.

4. Комбінація лідокаїну та дексмететомідину може мати позитивний вплив на рівень болю та післяопераційний дискомфорт. Рекомендується розглянути можливість використання цієї комбінації як частину мультимодального підходу до анестезії при тотальній ларингектомії. Рекомендується докладно моніторити тривалість та дози застосування лідокаїну та дексмететомідину, дотримуючись належних протоколів та дозувань.

5. Для оптимізації анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії дієвим є інтегрований комплексний підхід, який враховує всі аспекти стану пацієнта, його імунологічний статус та анестезіологічні аспекти операції, зокрема застосування ММА, що може допомогти досягти кращих результатів менеджменту болю при тотальній ларингектомії.

6. Враховуючи індивідуальні особливості пацієнта, включаючи його медичний стан та можливі алергії, важливо здійснити збалансований розгляд вибору ад'ювантних компонентів анестезії.

7. Важливо належним чином задокументувати результати застосування ад'ювантів, їх дози та відповіді пацієнта, щоб мати можливість аналізувати ефективність та зміни в анестезіологічній стратегії.

8. На національному рівні доцільним є створення мультимодального анальгетичного протоколу із застосуванням дексмететомідину та лідокаїну у якості ад'ювантних компонентів анестезії під час проведення тотальної ларингектомії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айварджі ОО, Кобеляцький ЮЮ. Стратегія поліпшення анестезіологічного забезпечення при септопластиці шляхом застосування нових ад'ювантів. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».. 2018; 5(25):. 4 – 8.
2. Айварджі ОО. Індекс анальгезії/ноціцепції (ANI) та його кореляція при септопластиці. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3:71-75. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_3_15.
3. Айварджі ОО. Підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення при септопластиці в умовах комбінованої анестезії [автореферат]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України»; 2020. 20 с.
4. Воротинцев СІ, Гриценко СМ. Мультимодальна модель знеболювання при абдомінальних операціях у хворих з ожирінням. *linical Anesthesiology & Intensive Care* 2017; 1(9): 5-14.
5. Воротинцев СІ. Анестезія та періопераційна інтенсивна терапія у хворих із ожирінням [автореферат]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України»; 2019. 39 с.
6. Горкавий ЄО, Лісний П. Вплив періопераційного знеболювання на популяції та активність Т-лімфоцитів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019; 2(87): 134–140.
7. Горкавий ЄО, Лісний П. Зміни центральної і периферичної гемодинаміки при різних методах знеболювання у хірургії колоректального раку. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019; 1(86):57–63.
8. Горкавий ЄО. Вибір періопераційного знеболення при комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2019. 145 с.
9. Грузева ТС, редактор. Біостатистика: підручник для студентів. Вінниця: Нова Книга; 2020. 384 с.
10. Гутор Т, Літвіняк Р. Аналіз захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень гортані в Україні та Львівській області за 2010-2019 рр.

AML, 2021; 27(3-4): 98-107. Доступний з:
<https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/232>

11. Долженко МО. Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих [дисертація]. Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2018. 151 с.

12. Дорофеєва ГС. Аналіз впливу комбінації дексметомідину з регіонарною анестезією на когнітивний стан у постнаркозному періоді в офтальмохірургії. Медицина невідклад. станів. 2021; 17(5): 74-78.

13. Дорофеєва ГС. Вплив обраного методу знеболення на вираженість післяопераційної когнітивної дисфункції в пацієнтів офтальмохірургічного профілю. Медичні перспективи. 2021;26(1):122-128.
<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227948>.

14. Дорофеєва ГС. Диференційний підхід до вибору методу анестезіологічного забезпечення у офтальмохірургічних хворих з урахуванням стану центральної нервової системи [дисертація]. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет; 2021. 149 с.

15. Єфімова ОО, Тарасенко СО, Кунатовський МВ. Ефективність мультимодальної аналгезії у пацієнтів із захворюванням щитоподібної залози. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, 2018; 4(64): 86-87.

16. Іоффе ОЮ, Стеценко ОП, Кривоустов МС, Тарасюк ТВ, Цюра ЮП. Використання принципів мультимодальної аналгезії як складової частини програми швидкого післяопераційного відновлення хворих. Klinichna khirurgiia. 2019 October;86(10):46-50.

17. Клінічна настанова, заснована на доказах «Рак гортані, гортаноглотки та занедбаний рак голови та шиї; Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 9 вересня 2022 №1626. Київ: МОЗ України; 2022. 142 с. Доступно з: https://moz.gov.ua/uploads/7/39799-dn_1626_09092022_dod1.pdf.

18. Кобеляцький ЮЮ, Шайда ОО. Сучасні методи об'єктивізації болю та ноцицепції. Медицина невідкладних станів. 2015; 2(65):19-23.

19. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023; 28(2): 85-92. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264>.
20. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії при тотальній ларингектомії. Оториноларингологія. 2023; 3(6): 11-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2023-3-11>.
21. Ковтуненко ОВ, Тимчук СМ, Шпортюк БВ. Комплексний підхід до діагностики та лікування регіонарних метастазів у хворих на рак гортані. В: Заболотний ДІ, редактор. Матеріали щоріч. осін. конф. Укр. наук. мед. тов-ва отоларингологів. Сучасні методи діагностики та лікування в оториноларингології; 2019 Жовт 6-8; Дніпро. Спец. вип. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2019;5-с:43-47.
22. Крячкова ЛВ, Лехан ВМ, Максименко ОП, Заярський МІ, Гриценко ЛО, Колесник ВІ, та ін. Статистичний аналіз результатів епідеміологічних досліджень: навч. посібник. Дніпро: ДДМУ; 2022. 188 с.
23. Курочкін МЮ, Давидова АГ, Городкова ЮВ, Капустін СА. Мультимодальна анестезія у новонароджених, роль центральних нейроаксіальних блокад. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(1): 160–163.
24. Кучин ЮЛ, Черній ВІ, Нестеренко ОМ, Лісний П. Мультимодальна періопераційна аналгезія: стратегічне рішення анестезіологічного менеджменту. За матеріалами конференції. Здоров'я України. 2020; 5: 3-4. Доступно з: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg_5_2020/Hirurg_5_2020_3-4.pdf
25. Лісний П, Колесник ОО, Закальська ХА, Горкавий ЄО, Махмудов ДЕ. Низькоопіодна анестезія при колоректальних операціях в онкохірургії. 2015;3: 23-27. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2015_3_6.

26. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина ОМ. Лідокан у мультимодальній анестезії: панацея сьогодення чи новий модний напрям? Медицина невідкладних станів. 2019;2: 98–104.
27. Минка НВ, Кобеляцький ЮЮ. Досвід використання дексметомідину в якості ад'юванту анестезіологічного забезпечення в офтальмохірургії. Медичні перспективи. 2021;26(1):128-135. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227950>.
28. Минка НВ. Методи контролю інтраопераційної стрес-відповіді у пацієнтів офтальмохірургічного профілю [дисертація]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України»; 2021. 152 с.
29. Національний інститут раку. Рак в Україні, 2020 – 2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 23. Київ: Національний інститут раку. Керівник проекту З.П. Федоренко; 2022. 129 с.
30. Овсієнко ТВ, Бондар МВ, Лоскутов ОА. Мультимодальна малоопіодна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. патофізіологічні аспекти виникнення цього ускладнення. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6 (29): 101 – 106.
31. Підгірний ЯМ, Ушневич ЖО, Іванів АВ. Мультимодальне анестезіологічне забезпечення операції струмектомії. Медицина невідкладних станів. 2019;4:139–142.
32. Попівняк ХІ, Тітов П. Динаміка змін біспектрального індексу та балансу ноцицепції/аналгезії при застосуванні різних стратегій анестезіологічного забезпечення оперативних втручань із приводу раку прямої кишки. Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. 2014;2; 154-159. Доступно з: доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNUMED_2014_2_37.
33. Починок ОО. Безопіодна анальгезія в періопераційний період. Огляд. Клінічна онкологія. 2021;11 (43–44): 1–3.
34. Про затвердження клінічної настанови, заснованої на доказах, «Рак гортані, гортаноглотки та занедбаний рак голови та ший» та уніфікованого

клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак гортані». Наказ МОЗ України №1626 від 09.09.2022. Доступно з: https://moz.gov.ua/uploads/7/39797-dn_1626_09092022.pdf.

35. Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія». Наказ МОЗ України №297 від 02.04.2010. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0297282-10#Text>.

36. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак гортані» Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 9 вересня 2022 №1626. Київ: МОЗ України; 2022. 54 с. Доступно з: https://moz.gov.ua/uploads/7/39798-dn_1626_09092022_dod2.pdf.

37. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії: сучасний стан та доцільність оптимізації. Оториноларингологія. 2022; 6(5): 13-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-6-13>.

38. Шпортько БВ, Ковтуненко ОВ, Тимчук СМ. Віддалені результати лікування хворих на рак гортані. Оториноларингологія. 2020;5-6(3):12-20 [doi: 10.37219/2528-8253-2020-6](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2020-6)

39. Шпортько БВ. Оптимізація діагностики та лікування метастазів у хворих на рак гортані [дисертація]. Дніпро: ДЗ «Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України»; 2021. 207 с.

40. Babazade R, Turan A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sublingual sufentanil in the treatment of post-operative pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(2):217-24. [doi: 10.1517/17425255.2016.1134487](https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1134487).

41. Balmert NJ, Duren D. Anesthesia for Laryngeal Surgery. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572099/>.

42. Banerjee S, MacDougall D. Nociception Monitoring for General Anesthesia: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines

[Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Dec 12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538275/>.

43. Baroni DA, Abreu LG, Paiva SM, Costa LR. Comparison between Analgesia Nociception Index (ANI) and self-reported measures for diagnosing pain in conscious individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Feb 21;12(1):2862. doi: 10.1038/s41598-022-06993-z.

44. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al.; POFA Study Group; SFAR Research Network. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021 Apr 1;134(4):541-551. doi: 10.1097/ALN.0000000000003725.

45. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):353-360. doi: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.

46. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018.

47. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd ed. Great Britain. Oxford: Oxford University Press; 2000. 405 p.

48. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312-22. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.

49. Boland JW. Effect of Opioids on Survival in Patients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 21;14(22):5720. doi: 10.3390/cancers14225720.

50. Bonomi MR, Blakaj A, Blakaj D. Organ preservation for advanced larynx cancer: A review of chemotherapy and radiation combination strategies. *Oral Oncol*. 2018 Nov;86:301-306. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.004.

51. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a

prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014 Apr;112(4):715-21. doi: 10.1093/bja/aet407.

52. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Jan 27;5(1):74-81. doi: 10.1002/lio2.353.

53. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

54. Brody-Camp SA, Parsel SM, Freeman ZA, McCoul ED, Hasney C, Moore BA. Decreased Complications After Total Laryngectomy Using a Clinical Care Pathway. *Ochsner J*. 2021 Fall;21(3):272-280. doi: 10.31486/toj.20.0070

55. Brogi E, Forfori F. Anesthesia and cancer recurrence: an overview. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022 Jul 20;2(1):33. doi: 10.1186/s44158-022-00060-9.

56. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg*. 2017 Jun 21;152(6):e170504. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0504. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *JAMA Surg*. 2019 Mar 1;154(3):272.

57. Bugada D, Lorini LF, Lavand'homme P. Opioid free anesthesia: evidence for short and long-term outcome. *Minerva Anesthesiol*. 2021 Feb;87(2):230-237. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14515-2.

58. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth*. 2016 Feb;63(2):184-92. doi: 10.1007/s12630-015-0523-8.

59. Cata JP, Zafereo M, Villarreal J, Unruh BD, Truong A, Truong DT, et al. Intraoperative opioids use for laryngeal squamous cell carcinoma surgery and recurrence: a retrospective study. *J Clin Anesth*. 2015 Dec;27(8):672-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.07.012.

60. Chalmers A. 22 - Anesthesia and Airway Management for Oral Cancer and Microvascular Surgery. In: *Maxillofacial Surgery (Third Edition)*. Editor(s):

Brennan PA, Schliephake H, Ghali GE, Cascarini L, Livingstone C. 2017; 1: 355-373. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6056-4.00023-X>.

61. Charters P, Ahmad I, Patel A, Russell S. Anaesthesia for head and neck surgery: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S23-S27. doi: 10.1017/S0022215116000384.

62. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021 Jan;76 Suppl 1(Suppl 1):8-17. doi: 10.1111/anae.15256.

63. Chotipanich A. Total Laryngectomy: A Review of Surgical Techniques. *Cureus*. 2021 Sep 22;13(9):e18181. doi: 10.7759/cureus.18181.

64. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715.

65. Chun EH, Han MJ, Baik HJ, Park HS, Chung RK, Han JI, et al. Dexmedetomidine-ketamine versus Dexmedetomidine-midazolam-fentanyl for monitored anesthesia care during chemoport insertion: a Prospective Randomized Study. *BMC Anesthesiol*. 2016 Aug 2;16(1):49. doi: 10.1186/s12871-016-0211-4.

66. Ciolofan MS, Vlăescu AN, Mogoantă CA, Ioniță E, Ioniță I, Căpitănescu AN, et al. Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J*. 2017 Oct-Dec;43(4):367-375. doi: 10.12865/CHSJ.43.04.14.

67. Cîrstea AI, Berteșteanu ȘVG, Scăunașu RV, Popescu B, Bejenaru PL, Simion-Antonie CB, et al. Management of Locally Advanced Laryngeal Cancer-From Risk Factors to Treatment, the Experience of a Tertiary Hospital from Eastern Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 8;20(6):4737. doi: 10.3390/ijerph20064737.

68. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):428-42. doi: 10.1213/ANE.0b013e318249d36e.

69. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the

analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017 Aug;36(4):229-232. doi: 10.1016/j.accpm.2016.08.006.

70. Das J, Kumar S, Khanna S, Mehta Y. Are we causing the recurrence-impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: Review of current evidence and practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014 Apr;30(2):153-9. doi: 10.4103/0970-9185.129996.

71. De Cassai A, Geraldini F, Tulgar S, Ahiskalioglu A, Mariano ER, Dost B, et al. Opioid-free anesthesia in oncologic surgery: the rules of the game. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022 Feb 5;2(1):8. doi: 10.1186/s44158-022-00037-8.

72. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, Richebé P. Physiological Signal Processing for Individualized Antinociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform*. 2015 Aug 13;10(1):95-101. doi: 10.15265/IY-2015-004.

73. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Dec;123(6):795-807. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.029.

74. Dort JC, Farwell DG, Findlay M, Huber GF, Kerr P, Shea-Budgell MA, et al. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar 1;143(3):292-303. doi: 10.1001/jamaoto.2016.2981.

75. Du E, Farzal Z, Stephenson E, Tanner A, Adams K, Farquhar D, et al. Multimodal Analgesia Protocol after Head and Neck Surgery: Effect on Opioid Use and Pain Control. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Sep;161(3):424-430. doi: 10.1177/0194599819841885.

76. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018 Jun;32(3):481-486. doi: 10.1007/s10877-017-0036-9.

77. Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. *BMC Cancer*. 2017 Sep 1;17(1):609. doi: 10.1186/s12885-017-3608-7.
78. Eggerstedt M, Stenson KM, Ramirez EA, Kuhar HN, Jandali DB, Vaughan D, et al. Association of Perioperative Opioid-Sparing Multimodal Analgesia With Narcotic Use and Pain Control After Head and Neck Free Flap Reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. 2019 Sep 1;21(5):446-451. doi: 10.1001/jamafacial.2019.0612.
79. Eskander A, Blakaj DM, Dziegielewski PT. Decision making in advanced larynx cancer: An evidenced based review. *Oral Oncol*. 2018 Nov;86:195-199. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.019.
80. Euasobhon P, Atisook R, Bumrungchatudom K, Zinboonyahgoon N, Saisavoey N, Jensen MP. Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. *Pain*. 2022 Dec 1;163(12):e1184-e1191.
81. Evrard E, Motamed C, Pagès A, Bordenave L. Opioid Reduced Anesthesia in Major Oncologic Cervicofacial Surgery: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(3):904. <https://doi.org/10.3390/jcm12030904>.
82. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317.
83. Forget P, Aguirre JA, Bencic I, Borgeat A, Cama A, Condrón C, et al. How Anesthetic, Analgesic and Other Non-Surgical Techniques During Cancer Surgery Might Affect Postoperative Oncologic Outcomes: A Summary of Current State of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 28;11(5):592. doi: 10.3390/cancers11050592.
84. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*. 2022 Sep;12(6):737-750. doi: 10.2217/pmt-2021-0116.

85. García-León FJ, García-Esteba R, Romero-Tabares A, Gómez-Millán Borrachina J. Treatment of advanced laryngeal cancer and quality of life. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2017 Jul-Aug;68(4):212-219. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2016.11.005.
86. GBD 2019 Respiratory Tract Cancers Collaborators. Global, regional, and national burden of respiratory tract cancers and associated risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;9(9):1030-1049. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00164-8.
87. Ghanty I, Schraag S. The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *J Thorac Dis*. 2019 Sep;11(9):4059-4071. doi: 10.21037/jtd.2019.08.62.
88. Ghimire A, Subedi A, Bhattarai B, Sah BP. The effect of intraoperative lidocaine infusion on opioid consumption and pain after totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2020 Jun 3;20(1):137. doi: 10.1186/s12871-020-01054-2.
89. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. Seventh Ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 320 p.
90. Go BC, Go CC, Chorath K, Moreira A, Rajasekaran K. Nonopioid perioperative analgesia in head and neck cancer surgery: A systematic review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May 9;8(2):107-117. doi: 10.1002/wjo2.62.
91. Graff V. Multimodal Analgesia and Alternatives to Opioids for Postoperative Analgesia. *APSF Newsletter*. 2018; 33(2):47-48
92. Guo H, Ao T, Wang J, Zhang X, Zheng J, Xiao Y, et al. Clinical Efficacy of Perioperative Intravenous Dexmedetomidine and Lidocaine Combined Infusion for Thyroidectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Pain*. 2022 Feb 3;38(4):264-270. doi: 10.1097/AJP.0000000000001027.

93. Gupta P, Sharma H, Jethava DD, Jethava D. Use of dexmedetomidine for multimodal analgesia in head and neck cancer surgeries a prospective randomized double blind control study. *J Dentaland Med Sci*. 2015;14(4):8-13.
94. Haroutounian S. Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression. *Pain Rep*. 2018 Feb 23;3(2):e640. doi: 10.1097/PR9.0000000000000640.
95. He Y, Chen W, Qin L, Ma C, Tan G, Huang Y. The Intraoperative Adherence to Multimodal Analgesia of Anesthesiologists: A Retrospective Study. *Pain Ther*. 2022 Jun;11(2):575-589. doi: 10.1007/s40122-022-00367-z.
96. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jan;21(1):3. doi: 10.1007/s11916-017-0607-y.
97. Hinthar A, Abdel-Rahman O, Cheung WY, Quan ML, Dort JC. Chronic Postoperative Opioid Use: A Systematic Review. *World J Surg*. 2019 Sep;43(9):2164-2174. doi: 10.1007/s00268-019-05016-9.
98. Hinthar A, Nakoneshny SC, Chandarana SP, Matthews TW, Hart R, Schrag C, et al. Efficacy of Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Management in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 12;13(6):1266. doi: 10.3390/cancers13061266.
99. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative Assessment of Surgical Stress Response Using Nociception Monitor under General Anesthesia and Postoperative Complications: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022 Oct 14;11(20):6080. doi: 10.3390/jcm11206080.
100. Hoffmann TK. Total Laryngectomy-Still Cutting-Edge? *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 19;13(6):1405. doi: 10.3390/cancers13061405.
101. Huang A, Wu XL, Song J, Wang YT, Yao Y, Liu Z, et al. Global trend and risk factors of the disease burden for pharynx and larynx cancers between 1990 and 2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2022 Nov 28;22(1):2192. doi: 10.1186/s12889-022-14654-z.

102. Huang L, Qin C, Wang L, Zhang T, Li J. Effects of dexmedetomidine on immune response in patients undergoing radical and reconstructive surgery for oral cancer. *Oncol Lett*. 2021 Feb;21(2):106. doi: 10.3892/ol.2020.12367.
103. Hublet S, Galland M, Navez J, Loi P, Closset J, Forget P, et al. Opioid-free versus opioid-based anesthesia in pancreatic surgery. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jan 4;22(1):9. doi: 10.1186/s12871-021-01551-y.
104. Hyland SJ, Brockhaus KK, Vincent WR, Spence NZ, Lucki MM, Howkins MJ, et al. Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. *Healthcare (Basel)*. 2021 Mar 16;9(3):333. doi: 10.3390/healthcare9030333. PMID: 33809571; PMCID: PMC8001960.
105. Jafarzadeh A, Hadavi M, Hassanshahi G, Rezaeian M, Vazirinejad R. General Anesthetics on Immune System Cytokines: A Narrative Review Article. *Anesth Pain Med*. 2020 Jul 5;10(4):e103033. doi: 10.5812/aapm.103033.
106. Jansen F, Coupé VMH, Eerenstein SEJ, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. Costs from a healthcare and societal perspective among cancer patients after total laryngectomy: are they related to patient activation? *Support Care Cancer*. 2018 Apr;26(4):1221-1231. doi: 10.1007/s00520-017-3945-8.
107. Jean WH, Sutikno P, Fan SZ, Abbod MF, Shieh JS. Comparison of Deep Learning Algorithms in Predicting Expert Assessments of Pain Scores during Surgical Operations Using Analgesia Nociception Index. *Sensors (Basel)*. 2022 Jul 23;22(15):5496. doi: 10.3390/s22155496.
108. Joshi GP. Rational Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Aug;27(8):227-237. doi: 10.1007/s11916-023-01137-y.
109. Karabulut B. AHNS series: Do you know our guidelines? Review of current knowledge on laryngeal cancer. *Head Neck*. 2019 Mar;41(3):828. doi: 10.1002/hed.25491.
110. Kaye AD, Patel N, Bueno FR, Hymel B, Vadivelu N, Kodumudi G, et al. Effect of opiates, anesthetic techniques, and other perioperative factors on surgical cancer patients. *Ochsner J*. 2014 Summer;14(2):216-28.

111. Keeping ST, Tempest MJ, Stephens SJ, Carroll SM, Simcock R, et al. The cost of oropharyngeal cancer in England: A retrospective hospital data analysis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Feb;43(1):223-229. doi: 10.1111/coa.
112. Kim EM, Jeon JH, Chung MH, Choi EM, Baek SH, Jeon PH, et al. The Effect of Nefopam Infusion during Laparoscopic Cholecystectomy on Postoperative Pain. *Int J Med Sci*. 2017 May 5;14(6):570-577. doi: 10.7150/ijms.19021.
113. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):159-177. doi:10.1007/s10555-016-9647-8.
114. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med*. 2018 Jan 18;16(1):8. doi: 10.1186/s12967-018-1389-7.
115. Köprülü AŞ, Haspolat A, Gül YG, Tanrikulu N. Can postoperative pain be predicted? New parameter: analgesia nociception index. *Turk J Med Sci*. 2020 Feb 13;50(1):49–58. doi: 10.3906/sag-1811-194.
116. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal Cancer. [Updated 2022 Mar 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/>.
117. Kovtunenkov OV, Shportko BV, Tymchuk SM. Analysis of cytokeratine 19 expression level by immunocytochemical diagnostic method in laryngeal cancer patients with regional metastases. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1355-1359.
118. Kumar K, Kumar S, Kumar A, Nemade H, Rao L. Resurgence of Emergency Total Laryngectomy: An Impact of COVID-19 Pandemic. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Mar;75(1):45-48. doi: 10.1007/s12070-022-03422-5.
119. Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewer. 2nd ed. USA. Philadelphia: American College of Physicians; 2006. 490 p.
120. Langnas E, Rodriguez-Monguio R, Luo Y, Croci R, Dudley RA, Chen CL. The association of multimodal analgesia and high-risk opioid discharge

prescriptions in opioid-naive surgical patients. *Perioper Med (Lond)*. 2021 Dec 15;10(1):60. doi: 10.1186/s13741-021-00230-3.

121. Larynx. Source: Globocan 2020. WHO: International Agency for Research on Cancer; 2020: 2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/14-Larynx-fact-sheet.pdf>

122. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):556-561. doi: 10.1097/ACO.0000000000000632.

123. Le HJ, Chen SY, Li Y, Xu Y, Lei WB. [The progress on diagnosis and treatment of larynx cancer]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Nov;33(11):1017-1021. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.003.

124. Lebo NL, Caulley L, Alsaffar H, Corsten MJ, Johnson-Obaseki S. Perioperative factors predisposing to pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: analysis of a large multi-institutional patient cohort. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Aug 23;46(1):54. doi: 10.1186/s40463-017-0233-z.

125. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61.

126. Lee IW, Schraag S. The Use of Intravenous Lidocaine in Perioperative Medicine: Anaesthetic, Analgesic and Immune-Modulatory Aspects. *J Clin Med*. 2022 Jun 20;11(12):3543. doi: 10.3390/jcm11123543.

127. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA; EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2708-2714. doi: 10.1093/annonc/mds065.

128. Lin TY, Lee TL, Hsu YB, Tai SK, Wang LW, Yang MH, et al. Survival analyses of different treatment modalities and clinical stage for hypopharyngeal carcinoma. *Front Oncol*. 2023 Mar 3;13:1109417. doi: 10.3389/fonc.2023.1109417.

129. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology*. 2016 May 11;5(5):e1093722. doi: 10.1080/2162402X.2015.1093722.
130. Lisowska B, Jakubiak J, Siewruk K, Sady M, Kosson D. Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J Inflamm Res*. 2020;13:859-869. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275986>.
131. Loskutov O, Bondar M, Ovsienko T. Low-opioid multimodal general anesthesia: components and mechanisms of formation. *Emergency medicine*. 2021;16(2): 11–20. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203136>.
132. Luan T, Li Y, Sun L, Xu S, Wang H, Wang J, et al. Systemic immune effects of anesthetics and their intracellular targets in tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 28;9:810189. doi: 10.3389/fmed.2022.810189.
133. Ma CH, Tworek KB, Kung JY, Kilcommons S, Wheeler K, Parker A, et al. Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatories for Analgesia in Postoperative Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Crit Care Explor*. 2023 Jun 28;5(7):e0938. doi: 10.1097/CCE.0000000000000938.
134. Mathur S, Patel J, Goldstein S, et al. Bispectral Index. [Updated 2023 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539809/>.
135. Meissner W, Zaslansky R. A survey of postoperative pain treatments and unmet needs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):269-286. doi: 10.1016/j.bpa.2019.10.003. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31785713.
136. Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, et al. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 18;10(10):CD007272. doi: 10.1002/14651858.CD007272.pub2.
137. Militsakh O, Lydiatt W, Lydiatt D, Interval E, Lindau R, Coughlin A, et al. Development of Multimodal Analgesia Pathways in Outpatient Thyroid and Parathyroid Surgery and Association With Postoperative Opioid Prescription

Patterns. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Nov 1;144(11):1023-1029. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0987.

138. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012 Feb;29(1):70-9. doi: 10.1177/1049909111413256. Epub 2011 Jun 28.

139. Mohamed R, Amin M, Omar H. Computed tomography-guided celiac plexus neurolysis for intractable pain of unresectable pancreatic cancer. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2017;48(3): 627-637. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.03.027>.

140. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth.* 2017 Mar 1;118(3):424-429. doi: 10.1093/bja/aew466.

141. Nelson G, Fotopoulou C, Taylor J, Glaser G, Bakkum-Gamez J, Meyer LA, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society guidelines for gynecologic oncology: Addressing implementation challenges - 2023 update. *Gynecol Oncol.* 2023 Jun;173:58-67. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.04.009.

142. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020 Feb;32(1):18-25. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03.

143. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2022 Sep;40(3):455-468. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.

144. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Feb;31(1):1-11. doi: 10.1016/j.coms.2018.09.001.

145. Olmos AV, Steen S, Boscardin CK, Chang JM, Manahan G, Little AR, et al. Increasing the use of multimodal analgesia during adult surgery in a tertiary academic anaesthesia department. *BMJ Open Qual.* 2021 Jul;10(3):e001320. doi: 10.1136/bmjopen-2020-001320.

146. Oltman J, Militsakh O, D'Agostino M, Kauffman B, Lindau R, Coughlin A, Lydiatt W, Lydiatt D, Smith R, Panwar A. Multimodal Analgesia in Outpatient Head and Neck Surgery: A Feasibility and Safety Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Dec 1;143(12):1207-1212. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1773.

147. Park E, Cho M, Ki CS. Correct use of repeated measures analysis of variance. *Korean J Lab Med.* 2009 Feb;29(1):1-9. doi: 10.3343/kjlm.2009.29.1.1.

148. Patel SA, Qureshi MM, Dyer MA, Jalisi S, Grillone G, Truong MT. Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer. *Cancer.* 2019 Oct 1;125(19):3367-3377. doi: 10.1002/cncr.32292.

149. Patel TD, Echanique KA, Yip C, Hsueh WD, Baredes S, Park RCW, et al. Supraglottic Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study of 22,675 Cases. *Laryngoscope.* 2019 Aug;129(8):1822-1827. doi: 10.1002/lary.27592.

150. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*, 4th Ed. USA. New York: Wiley-Blackwell; 2019. 208 p.

151. Qi H, Chen W, Zhang C, Zheng X, Peng C, Zhao Q, et al. Epidemiological Analysis of 1234 Cases of Laryngeal Cancer in Shanxi Province, China. *Cancer Control.* 2021 Jan-Dec;28:10732748211041236. doi: 10.1177/10732748211041236.

152. Rekatsina M, Theodosopoulou P, Staikou C. Effects of Intravenous Dexmedetomidine Versus Lidocaine on Postoperative Pain, Analgesic Consumption and Functional Recovery After Abdominal Gynecological Surgery: A Randomized Placebo-controlled Double Blind Study. *Pain Physician.* 2021 Nov;24(7):E997-E1006. PMID: 34704710.

153. Rinaldo A, Coca-Pelaz A, Silver CE, Ferlito A. Paraneoplastic Syndromes Associated with Laryngeal Cancer. *Adv Ther.* 2020 Jan;37(1):140-154. doi: 10.1007/s12325-019-01160-9.

154. Ropero-Miller JD, Speaker PJ. The hidden costs of the opioid crisis and the implications for financial management in the public sector. *Forensic Sci Int Synerg.* 2019 Sep 21;1:227-238. doi: 10.1016/j.fsisyn.2019.09.003.

155. Sahinovic MM, Beese U, Heeremans EH, Kalmar A, van Amsterdam K, Steenbakkens RJ, et al. Bispectral index values and propofol concentrations at loss and return of consciousness in patients with frontal brain tumours and control patients. *Br J Anaesth*. 2014 Jan;112(1):110-7. doi: 10.1093/bja/aet342. Epub 2013 Oct 31.
156. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit–Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(10):2069. <https://doi.org/10.3390/jcm10102069>
157. Schaeffer RL, Mendenhall WIII, Ott RL, Gerow KG. *Elementary Survey Sampling*. 7th Edition. USA, Boston: BrooksCole; 2012. 452 p.
158. Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun;34:130-6. doi: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
159. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jul;43(5):45
160. Sexton GP, Walsh P, Moriarty F, Lennon P, O'Neill JP. Survival in an era of organ preservation: an update on laryngeal cancer in Ireland. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Jun 16. doi: 10.1007/s00405-023-08055-0.
161. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative Opioid Administration. *Anesthesiology*. 2021 Apr 1;134(4):645-659. doi: 10.1097/ALN.0000000000003572.
162. Sheahan P. Management of advanced laryngeal cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2014 Apr 28;5(2):e0015. doi: 10.5041/RMMJ.10149.

163. Shin HI, Bang JI, Kim GJ, Sun DI, Kim SY. Perineural Invasion Predicts Local Recurrence and Poor Survival in Laryngeal Cancer. *J Clin Med*. 2023 Jan 5;12(2):449. doi: 10.3390/jcm12020449.
164. Shoushtari ST, Gal J, Chamorey E, Schiappa R, Dassonville O, Poissonnet G, et al. Primary Total Laryngectomy in Patients with Locally Advanced Laryngeal or Hypopharyngeal Carcinoma: Oncologic Outcomes and Their Predictive Factors. *J Clin Med*. 2023 Feb 7;12(4):1305. doi: 10.3390/jcm12041305.
165. Siegfried G, Descarpentrie J, Evrard S, Khatib AM. Proprotein convertases: Key players in inflammation-related malignancies and metastasis. *Cancer Lett*. 2020 Mar 31;473:50-61. doi: 10.1016/j.canlet.2019.12.027.
166. Smith L, Cata JP, Forget P. Immunological Insights into Opioid-Free Anaesthesia in Oncological Surgery: A Scoping Review. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(10):1327-1336. doi:10.1007/s11912-022-01300-5.
167. Soffin EM, Lee BH, Kumar KK, Wu CL. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):e198-e208. doi: 10.1016/j.bja.2018.11.019.
168. Sprave T, Gkika E, Verma V, Grosu AL, Stoian R. Patient reported outcomes based on EQ-5D-5L questionnaires in head and neck cancer patients: a real-world study. *BMC Cancer*. 2022 Nov 29;22(1):1236. doi: 10.1186/s12885-022-10346-4.
169. Starr N, Oyler DR, Schadler A, Aouad RK. Chronic opioid use after laryngeal cancer treatment. *Head Neck*. 2021 Apr;43(4):1242-1251. doi: 10.1002/hed.26591.
170. Stephens M, Montgomery J, Urquhart CS. Management of elective laryngectomy. *BJA Education*. 2017; 9(17): 306-311. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkx014>
171. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):31-50. doi: 10.3322/caac.21386.

172. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer*. 2012 Mar 15;130(6):1237-50. doi: 10.1002/ijc.26448.

173. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival,. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;2(115):34-45. <https://doi.org/10.1093/bja/aev375>.

174. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*. 2018 Jan 26;18(1):99-107. doi: 10.1515/sjpain-2018-0012.

175. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Sukhong P, Thananun M, Promkhote P, Nonlhaopol D. Comparative study of analgesia nociception index (ANI) vs. standard pharmacokinetic pattern for guiding intraoperative fentanyl administration among mastectomy patients. *BMC Anesthesiol*. 2021 Feb 13;21(1):50. doi: 10.1186/s12871-021-01272-2.

176. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018 Jan-Mar;34(1):35-40. doi: 10.4103/joacp.JOACP_143_17.

177. Tsetsos N, Poutoglidis A, Vlachtsis K, Stavrakas M, Nikolaou A, Fyrmipas G. Twenty-year experience with salvage total laryngectomy: lessons learned. *J Laryngol Otol*. 2021 Aug;135(8):729-736. doi: 10.1017/S002221512100168

178. Turan G, Ar AY, Kuplay YY, Demirogluk O, Gazi M, Akgun N, et al. Índice de analgesia/nocicepção para monitorização da analgesia perioperatória na cirurgia da coluna vertebral [Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017 Jul-Aug;67(4):370-375. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2017.03.004.

179. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia

in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):81-90. doi: 10.1213/ANE.0000000000001984.

180. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):16. doi: 10.1007/s11916-018-0670-z.

181. Wang Y, Lu WS, Qiao H, Zhao J, Fan Q. Use of lidocaine to prevent postoperative coughing after partial laryngectomy: comparison of three delivery methods. *Drug Des Devel Ther*. 2019 May 27;13:1835-1841. doi: 10.2147/DDDT.S201416.

182. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 4;6(6):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub3.

183. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Jul 1;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.

184. Wilson BA, Pandit JJ. Do Certain Anaesthetic Drugs Affect Postoperative Cancer Recurrence Rates? Implications for Drug Discovery. *Drugs and Drug Candidates*. 2023; 2(1):121-136. <https://doi.org/10.3390/ddc2010008>.

185. Xia SH, Zhou D, Ge F, Sun M, Chen X, Zhang H, et al. Influence of Perioperative Anesthesia on Cancer Recurrence: from Basic Science to Clinical Practice. *Curr Oncol Rep*. 2023 Feb;25(2):63-81. doi: 10.1007/s11912-022-01342-9.

186. Xu R, Zhu Y, Lu Y, Li W, Jia J. Dexmedetomidine versus midazolam on cough and recovery quality after partial and total laryngectomy - a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2020 Sep 28;20(1):249. doi: 10.1186/s12871-020-01168-7.

187. Yin HH, Tse MM, Wong FK. Systematic review of the predisposing, enabling, and reinforcing factors which influence nursing administration of opioids in the postoperative period. *Jpn J Nurs Sci*. 2015 Oct;12(4):259-75. doi: 10.1111/jjns.12075.

188. Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *J Anesth*. 2023 Feb;37(1):130-137. doi: 10.1007/s00540-022-03126-8.

189. Zhang XY, Liang YX, Yan Y, Dai Z, Chu HC. Morphine: double-faced roles in the regulation of tumor development. *Clin Transl Oncol*. 2018 Jul;20(7):808-814. doi: 10.1007/s12094-017-1796-x.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії: сучасний стан та доцільність оптимізації. *Оториноларингологія*. 2022; 6(5): 13-22. [https://doi 10.37219/2528-8253-2022-6-13](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-6-13). *(Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку)*.
2. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії при тотальній ларингектомії. *Оториноларингологія*. 2023; 3(6): 11-22. [https://doi 10.37219/2528-8253-2023-3-11](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2023-3-11) *(Особистий внесок здобувача – організація та проведення дослідження, статистична обробка й інтерпретація результатів, написання статті)*.
3. Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. *Медичні перспективи*. 2023; 28(2): 85-92. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264> *(Особистий внесок здобувача – планування та організація дослідження, формування груп, збір даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті)*.

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Шкітак ІО, Костіна ОВ, Кобеляцький ЮЮ. Опіоїдлімітуюча анестезія в ЛОР онкології при тотальній ларингектомії. Матеріали науково-практичної конференції «Тріщинські читання» 15-17 жовтня 2020 р.; Київ: 35-36. *(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз проблеми, участь у написанні тез).*

2. Шкітак ІО, Кобеляцький ЮЮ. Оптимізація методів анестезії та періопераційної анальгезії в онкоотоларингології при тотальній ларингектомії. Матеріали XIII з'їзду отоларингологів України; 20-22 вересня 2021 р.; Одеса. 2021; 160. *(Особистий внесок здобувача – визначення проблеми, збір матеріалу, написання тез).*

3. Шкітак ІО. Оцінка чинників, пов'язаних з анестезіологічним забезпеченням, що впливають на рівень болю у хворих після тотальній ларингектомії. Матеріали XXXII Міжнародної науково-практичної конференції «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends»; 15-18 серпня 2023 р., Ванкувер, Канада; 2023: 136-140. *(Особистий внесок здобувача – організація та обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (м. Київ, 17 жовтня 2020 р., *форма участі – усна доповідь, публікація тез*).
2. XIII з'їзд отоларингологів України (м. Одеса, 20-22 вересня 2021 р., *форма участі – усна доповідь, публікація тез*).
3. Британо-Український симпозиум (БУС–15) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодні і перспективи розвитку» (до 100-річчя від дня народження А.І. Тріщинського) (м. Київ, 19-21 травня 2023 р., *форма участі – усна доповідь*).
4. XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Technologies for the development of modern ideas and opinions regarding world trends» (Ванкувер, Канада, 15-18 серпня 2023 р. *форма участі – дистанційна участь, публікація тез*).

ДОДАТОК В

Розрахунок необхідного обсягу вибіркової сукупності

Генеральна сукупність. За даними канцер-реєстру, у Дніпропетровській області протягом у 2019 році були на обліку 2039 випадків новоутворень гортані (С.32 за МКХ-10), на III – IV стадії захворювання – 1354 випадків, хірургічне лікування проводилося у 906 випадках, з них радикальне – у 421 випадку. Отже, генеральною сукупністю дослідження можна вважати обсяг із 421 оперативних втручань (пацієнтів).

Вибіркова сукупність. Необхідний обсяг розраховувався за формулою, наведеною у монографії Schaeffer R.L. та співав. (2012) [165]:

$$n = deff \times \frac{N \times p \times q}{\frac{d^2}{Z_{\alpha}^2(N-1) + p \times q}}, \quad (B.1)$$

де n – необхідна кількість спостережень для вибіркового дослідження;

N – розмір генеральної сукупності;

$deff$ – ефект дизайну, у випадку даного дослідження це 1, оскільки у роботі вивчається проста випадкова вибірка сукупність;

p – значення відносного показника (дріб або відсоток);

q – зворотна до p величина ($1-p$ у дробах або $100-p$ у відсотках);

d – максимальна помилка спостереження;

Z_{α} – значення довірчого коефіцієнту t , необхідне для розрахунку довірчого інтервалу $1-\alpha$ ($Z_{95}=1,96$; $Z_{99}=2,58$).

За даними канцер-реєстру кількість хворих, що потребують тотальної ларингектомії за досліджений період часу складає $N=421$, що відповідає розміру генеральної сукупності. Загалом оперативне втручання проводиться у 20,6 % ($421/2039$) від зареєстрованих випадків, що складає значення p (відносний показник, який вивчається).

Використовуючи значення змінних ($N=421$, $p=20,6\%$; $q=100\%-20,6\%=79,4\%$), $Z_{0,95}=1,96$, $d=7\%$ було проведено розрахунок необхідного розміру обсягу спостережень:

$$n = 1 \times \frac{421 \times 20,6 \times 79,4}{\frac{5^2}{1,96^2} (421 - 1) + 20,6 \times 79,4} = 98,5 \approx 99 \text{ (випадків)} \quad (\text{B.2}).$$

Враховуючи завищену похибку I типу, нами була проведена оцінка потужності (рис. В.1) для того, щоб з'ясувати чи дасть вибірка у 100 хворих належні значення помилок I та II типу, що не перевищують 5% та 20% відповідно.

Аналіз показав, що вибірка у 100 хворих на рак гортані, яким проводиться тотальна ларингектомія становить репрезентативну за обсягом кількість спостережень, що дозволяє провести дослідження з потужністю, більшою за 94% при похибці I типу $\alpha=5\%$ (0,5) (рис. В.2).

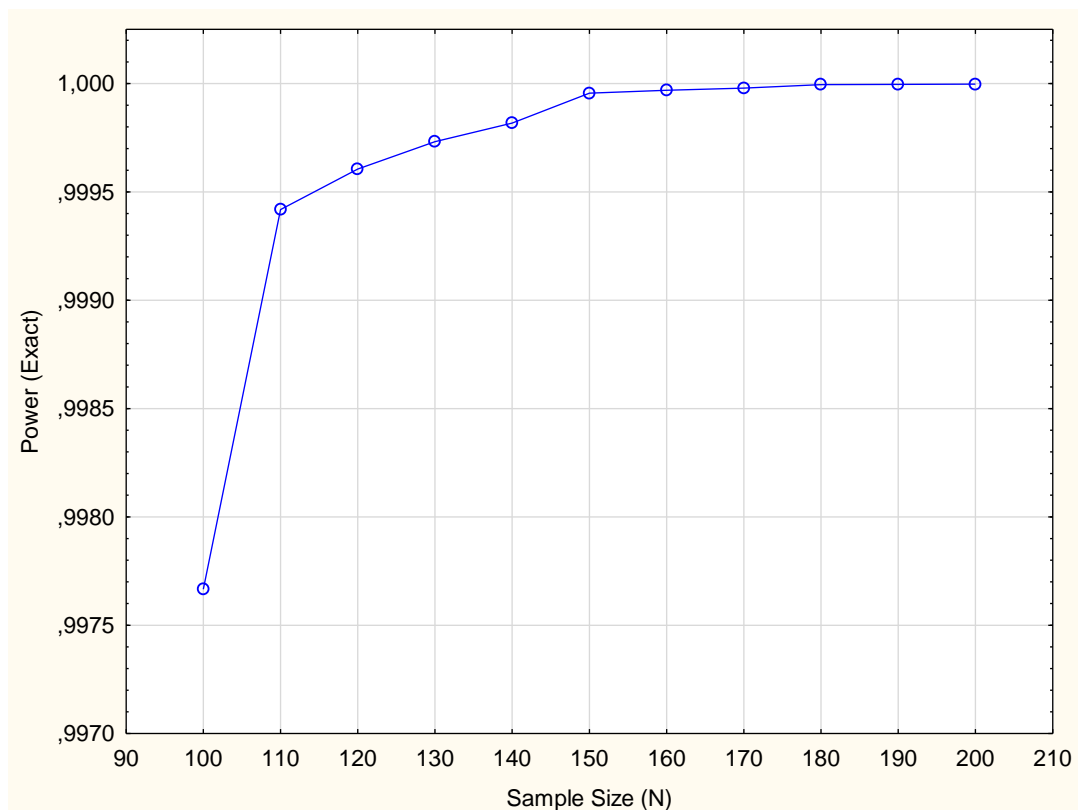


Рис. В.1. Залежність потужності дослідження від обсягу вибірки з хворих на рак гортані III – IV стадії, яким проводиться тотальна ларингектомія

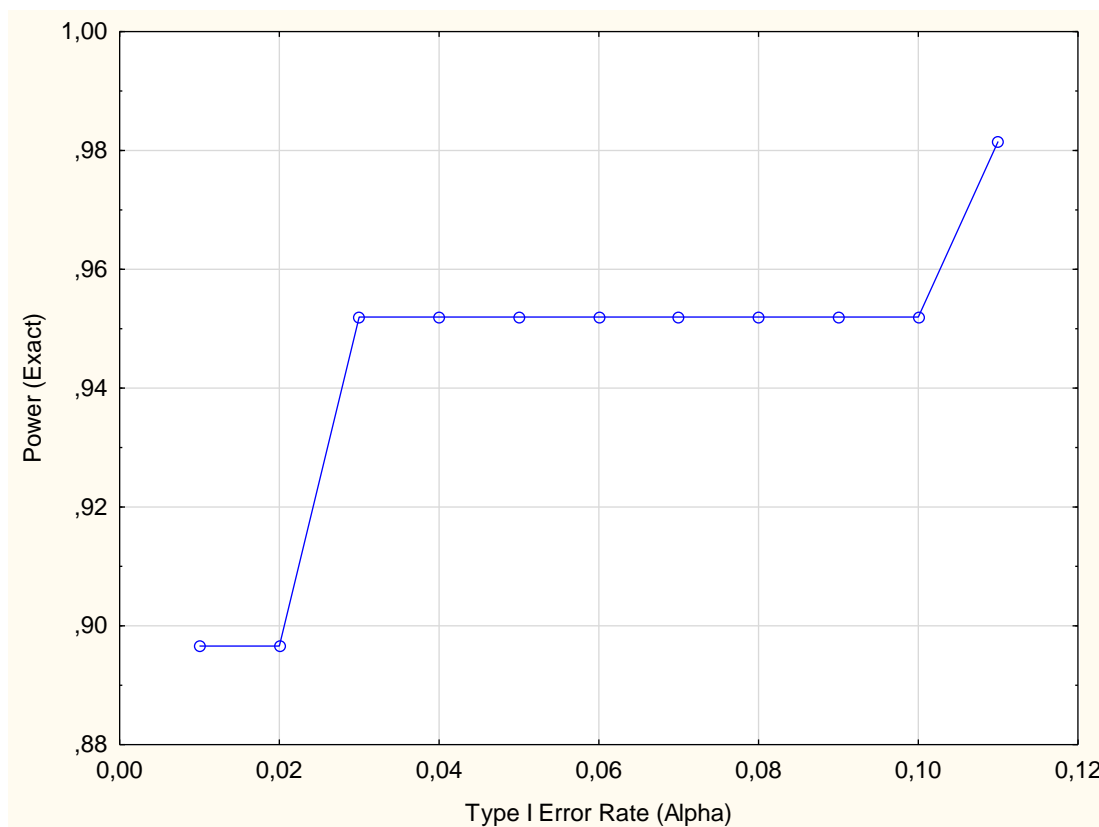


Рис. В.2. Залежність потужності дослідження від рівня помилки I типу для обстеження хворих на рак гортані III – IV стадії, яким проводиться тотальна ларингектомія

Отже, обсяг вибірки із 100 осіб забезпечує репрезентативність дослідження з мінімальним рівнем помилки I типу ($\alpha=5\%$) та потужністю більше 94 %, та є достатньою кількістю спостережень для проведення дослідження.

ДОДАТОК Г

Карта спостереження за пацієнтом

Дата: _____ Група: _____ Відділення: _____
 ПІБ _____
 Вік _____ Стать: _____ Вага: _____ Зріст: _____
 Діагноз: _____
 Медична карта стаціонарного хворого №: _____
 ASA: _____
 Тривалість операції: _____
 Тривалість знеболення: _____

Показники	Етапи			
	За добу до оперативного втручання	Друга доба після оперативного втручання	П'ята доба після оперативного втручання	Сьома доба після оперативного втручання
Нв (г/л)				
Нт				
Кількість еритроцитів (Г/л)				
Кількість лейкоцитів (Г/л)				
Кількість нейтрофілів (%)				
Кількість моноцитів (%)				
Кількість паличок (%)				
Кількість тромбоцитів (Г/л)				
Рівень глюкози (ммоль/л)				
ФГ (г/л)				
Рівень ІЛ-2				
Рівень ФНП				

Карта спостереження пацієнта (продовження)

Показники	Значення					
Доза препарату для анестезії (мг)						
Доза наркотичного анальгетику (мл)						
Доза лідокаїну (мг/кг)						
Доза дексметомідину (мкг/кг/год)						
Час першої потреби знеболення після операції						
ВАШ (бали)	після пробудження	через 2 год п/о	через 4 год п/о	через 12 год п/о	через добу п/о	через 2 доби п/о

Показники гемодинаміки BIS та ANI при тотальній ларингектомії в умовах опіоїд-лімітуючої анестезії

Показники	Етапи						
	До	Шкіра	Виділення	Тракція гортані	Відсікання	Формування стоми	Ушивання
ANI							
BIS							
CAT							
AT							
ЧСС							

ДОДАТОК Д

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР»
Сергій ТИМЧУК

« 15 _____ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Використання лідокаїну та дексметомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії при тотальній ларингектомії

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24.

Розробники – Кобеляцький Юрій Юрійович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри;

Шкітак Інна Олександрівна – аспірант кафедри

III. Джерело інформації:

Кобеляцький Ю. Ю., Шкітак І. О. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264>

IV. Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я з січня 2023 року, м. Дніпро.

IV. Результат впровадження:

Сумісне використання лідокаїну та дексметомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії

IV. Ефективність впровадження:

Використання лідокаїну та дексметомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії призводить до більшої тривалості післяопераційної аналгезії, зменшення інтенсивності післяопераційного болю, інтраопераційного використання опіоїдних анальгетиків, меншої імуносупресії та сприяє кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходами із застосуванням опіоїдів.

VII. Зауваження та пропозиції: Не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення

анестезіології та інтенсивної терапії №1
КП «ДОКЛ ІМ. МЕЧНИКОВА» ДОР»



Володимир ДУБИНА

Україна
КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДНІПРОВСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ОНКОЛОГІЧНИЙ
ДИСПАНСЕР» ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ
І.п. 02007265
Україна, 49055, Дніпро, вул. Гагарина, 1
Україна, 49100, Дніпро, вул. Космічна, 21

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КП «Дніпровський обласний клінічний
онкологічний диспансер» ДОР»
Дмитро САВЕНКОВ



2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Використання лідокаїну та дексмететомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії при тотальній ларингектомії

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24.

Розробники – Кобеляцький Юрій Юрійович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри;

Шкітак Інна Олександрівна – аспірант кафедри

III. Джерело інформації:

Кобеляцький Ю. Ю., Шкітак І. О. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264>

IV. Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я з січня 2023 року, м. Дніпро.

IV. Результат впровадження:

Сумісне використання лідокаїну та дексмететомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії

IV. Ефективність впровадження:

Використання лідокаїну та дексмететомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії призводить до більшої тривалості післяопераційної аналгезії, зменшення інтенсивності післяопераційного болю, інтраопераційного використання опіоїдних анальгетиків, меншої імуносупресії та сприяє кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходами із застосуванням опіоїдів.

VII. Зауваження та пропозиції: Не має.

Відповідальний за впровадження:

Лікар отоларинголог-онколог
КП "ДОКОД" ДОР"




Андрій СКЛЯР



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету

професор

Олександр ГУДАР'ЯН



« 17 » 11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Результати наукових досліджень щодо ефективності лідокаїну та дексметомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії при тотальній ларингектомії, які при сумісному застосуванні призводили до меншої імуносупресії, сприяли кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходами із застосуванням опіоїдів.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24.

Розробники – Кобеляцький Юрій Юрійович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри;

Шкітак Інна Олександрівна – аспірант кафедри

III. Джерело інформації:

Кобеляцький Ю. Ю., Шкітак І. О. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264>

IV. Де і коли було впроваджено: Кафедрою анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету: Терміни впровадження 2022-2023 рр.

V. Результат впровадження:

Результати наукових досліджень використано при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу

VI. Ефективність впровадження:

Підвищення рівня знань майбутніх фахівців щодо ефективності мультимодальної анестезії порівняно зі стандартними підходами.

Відповідальний за впровадження:

Завідувача кафедрою

анестезіології, інтенсивної терапії

та медицини невідкладних станів ФПО ДДМУ

д.мед.н., професор

Ольга КРАВЕЦЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
професор

Олександр ГУДАР'ЯН



« 17 » 11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Результати наукових досліджень щодо ефективності лідокаїну та дексмететомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії при тотальній ларингектомії, які при сумісному застосуванні призводили до меншої імуносупресії, сприяли кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходами із застосуванням опіоїдів.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 24.

Розробники – Кобеляцький Юрій Юрійович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри;

Шкітак Інна Олександрівна – аспірант кафедри

III. Джерело інформації:

Кобеляцький Ю. Ю., Шкітак І. О. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264>

IV. Де і коли було впроваджено: Кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету: Терміни впровадження 2022-2023 рр.

V. Результат впровадження:

Результати наукових досліджень використано при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу

VI. Ефективність впровадження:

Підвищення рівня знань майбутніх фахівців щодо ефективності мультимодальної анестезії порівняно зі стандартними підходами.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії ДДМУ
д.мед.н., професор

Олександр ЦАРЬОВ