

Ю.Ю. КОБЕЛЯЦЬКИЙ, І.О. ШКІТАК

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТOMІЇ

*Каф. анестезіології та інтенсивної терапії (зав. – проф. Ю.Ю. Кобеляцький)
Дніпровського державного медичного університету
(ректор – академік НАМН України, проф. Т.О. Перцева)*

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. Неадекватна анестезія, післяопераційне знеболення високими дозами опіоїдів можуть виступати чинниками, що збільшують ризик рецидиву раку та метастазування. Це спонукає фахівців до пошуку ефективних шляхів періопераційного знеболення у контексті мультимодальної анестезії.

При періопераційній мультимодальній аналгезії використовуються комбінації знеболюючих препаратів, які діють на різні ланки адитивним або синергічним шляхом для досягнення полегшення болю з мінімальним споживанням опіоїдів [7].

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 [1, 6, 8].

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. Опіоїдлімітуюча анестезія розглядається як перспективний шлях зменшення ризиків в онкохірургії та є активною сферою досліджень щодо ефективного менеджменту болю у хворих на рак [2].

Дослідження показали доцільність застосування мультимодальної періопераційної аналгезії при хірургічних втручаннях з приводу раку в ділянці 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 [6].

Впровадження мультимодального протоколу знеболювання в оперативній хірургії голови та шиї розпочалося з 2017 р., 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 [3].

Багато сучасних схем мультимодальної періопераційної аналгезії включають комбіноване використання нестероїдних протизапальних засобів, парацетамолу, га-

бапентину [7]. У якості внутрішньовенних фармакологічних засобів досліджується застосування дексметомідину та кетаміну [2]. Монітується ефективність внутрішньовенної періопераційної інфузії лідокаїну для лікування післяопераційного болю та відновлення пацієнтів [10].

Досліджувалося застосування дексметомідину та лідокаїну у якості компонентів мультимодальної аналгезії в абдомінальній хірургії, при тиреоїдектомії [5], при хірургічних втручаннях в ділянці голови та шиї [3].

Таким чином, спостерігається ситуація пошуку розумного балансу між доцільним використанням опіоїдів та уникненням шкоди, пов'язаної з ними. Мультимодальна 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 онкоотоларингології, що і обумовило актуальність проведеного дослідження.

Мета дослідження – порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії та пошук оптимальних методів анестезії при тотальній ларингектомії з урахуванням стану системної гемодинаміки, ноцицепції та седатії на різних етапах анестезіологічного забезпечення.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі відділення отоларингології №2 (онкологічного) Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова протягом 2019-2021 рр. До дослідження було залучено 100 хворих на рак гортані T₃₋₄N₀₋₃M₀, яким виконувалась тотальна ларингектомія.

Пацієнтів було розподілено на 4 групи дослідження в залежності від застосування ад'ювантних компонентів анестезії: I-у групу дослідження склали 25 пацієнтів, що отримували класичну анестезію зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків (контрольна група); II-у групу – 25 пацієнтів, що додатково отримували інфузію лідокаїну (група порівняння); III-ю групу – 25 пацієнтів, що додатково отримували інфузію дек-

сметомідину (група порівняння); IV-а група – 25 пацієнтів, що отримували інфузію як лідокаїну, так і дексметомідину (дослідна група).

Групи були співставні за основним діагнозом, характером та обсягом хірургічного втручання, віком, статтю, вагою пацієнтів ($p > 0,05$). Вік пацієнтів коливався від 45 до 80 років і в середньому складав 63,5 (95 % ДІ 62,1-64,9) років. Переважну більшість хворих склали чоловіки – 97 осіб (97,0 %). Середня вага обстежених становила 74,6 (95 % ДІ 72,0-77,2) кг. Тривалість хірургічного втручання складала в середньому 121,9 (95 % ДІ 116,4-127,3) хвилин без статистично значущих розбіжностей між групами ($p = 0,137$).

Під час хірургічного втручання базове анестезіологічне забезпечення пацієнтів (I-а група) проводилось з використанням стандартних доз опіоїдів за такою методикою: в премедикацію за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин сибазону 10 мг, атропіну 1 мг, дексалгіну 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.

У хворих II-IV груп в премедикацію за 40 хв. до операції призначався декскетопрофен 2 мл в/м, р-н сибазону 0,5% – 2 мл в/м. У хворих II-ї групи проводилася початкова анестезія болюс лідокаїну 1,5 мг/кг в/в, пропофолу 1,5-2 мг/кг в/в, фентанілу 0,005% – 2 мл в/в. У хворих III-ї групи за 20 хв. до хірургічного втручання проводилася інфузія дексметомідину зі швидкістю 0,5 мкг/кг/год. У хворих IV-ї групи продовжували інфузію дексметомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год, проводили анестезію на основі пропофолу згідно розрахованих доз. На протязі всього хірургічного втручання проводилась інфузія лідокаїну 1 мг/кг/год.

Контроль глибини анестезії проводився на основі BIS моніторингу. М'язову релаксацію підтримували рокуронію бромідом, згідно з рекомендаціями виробника. Нарко-

тичні анальгетики у вигляді розчину фентанілу 0,005 % вводились у разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу анальгезії і ноцицепції (ANI). До схеми мульти-модальної анестезії було включено внутрішньовенне введення парацетамолу 1000 мг за 20 хв. до тракції гортані (найбільш болісного етапу хірургічного втручання).

Всім хворим після хірургічного втручання призначалось знеболення за схемою: 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 систолічний артеріальний тиск (середній – САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) кожні 5 хвилин, електрокардіограма, SpO₂, індекси BIS та ANI. Параметри серцево-судинної та дихальної систем, дані BIS та ANI фіксувались на 8 етапах хірургічного втручання: до початку втручання (1-й етап), накладання трахеостоми (2-й), індукція виділення гортані (3-й), тракція (4-й) та відсікання гортані (5-й) і лімфонодулектомія, формування трахеостоми (6-й), ушивання рани (7-й) та пробудження (8-й).

Статистичний аналіз проводився з використанням методів описової і аналітичної статистики за допомогою програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA). Перевірка відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводилась за критерієм Шапіро-Уїлка, перевірка гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна. При нормальному законі розподілу кількісних ознак, для описання даних застосовувалась середня арифметична (M), стандартне відхилення (SD), 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ); у інших випадках – медіана (Me) з інтерквартильним розмахом (25 %; 75 %).

Множинні порівняння проводились за параметричним (ANOVA) і непараметричним (Краскела-Уолліса) дисперсійним аналізом за результатами яких, при наявності розбіжностей, проводились апостеріорні попарні порівняння за критерієм Тьюкі при параметричному ANOVA, за критерієм Данна – при непараметричному. Для порів-

няння двох незалежних вибірок використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Порівняння повторних вимірів у розрізі декількох груп проводились за дисперсійним аналізом ANOVA повторних вимірів. Розраховувалися відносні величини (%), порівняння яких проводилося за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (r_s) відповідно до умов їх застосування. Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося <5 % (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення

Витрати лідокаїну у пацієнтів II-ї групи склали в середньому 240,0 (160,0; 240,0) мг, тоді як у IV-й групі, де він застосовувався разом із дексметомідіном – 180,0 (160,0; 240,0) мг, без статистично значущих розбіжностей між групами (p=0,441). Витрати дексметомідину у хворих III-ї групи склали в середньому 0,6 (0,5; 0,6) мкг, у IV-й 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.

Загальні витрати пропофолу і фентанілу 0,005 % для забезпечення адекватного рівня седації та анальгезії під час проведення тотальної ларингектомії в середньому склали 1100 (1000; 1325) мг і 8,0 (6,0; 10,0) мл на пацієнта (табл. 1). При цьому розбіжностей між групами щодо витрат пропофолу не спостерігалось (p=0,368), тоді як найбільші витрати фентанілу спостерігалися у хворих I-ї групи, співставні до них витрати були у II та III-й групах, статистично суттєво менші – у пацієнтів IV-ї групи (p<0,001). Спостерігається зниження інтраопераційної дози фентанілу у IV-й групі дослідження порівняно з II-ю групою за медіанними значеннями на 4,0 (2,0; 6,0) мл, порівняно з III-ю групою та групою контролю – на 6,0 (4,0; 8,0) мл, що свідчить про ефективність застосованого підходу медикаментозного інтраопераційного забезпечення у дослідній групі.

Таблиця 1

Середні показники медикаментозного інтраопераційного забезпечення, часу пробудження та потреби у першому знеболюванні у обстежених хворих

Групи	Інтраопераційне забезпечення, Ме (25 %; 75 %)		Часові характеристики, Ме (25 %; 75 %)	
	пропофол, мг	фентаніл 0,005 %, мл	час пробудження, хв.	перше знеболення, год
I-а (n=25)	1200 (1000; 1400)	10,0 (8,0; 10,0)	15,0 (12,0; 15,0)	3,0 (2,0; 3,0)
II-а (n=25)	1200 (1000; 1350)	8,0 (6,0; 10,0)	10,0 (7,0; 10,0)	3,0 (2,0; 3,0)
III-я (n=25)	1100 (1000; 1200)	8,0 (6,0; 8,0)	14,0 (12,0; 16,0)	2,0 (2,0; 3,0)
IV-а (n=25)	1000 (900; 1200)	4,0 (2,0; 4,0)	10,0 (9,0; 13,0)	5,0 (4,0; 6,0)
Усі обстежені (n=100)	1100 (1000; 1325)	8,0 (6,0; 10,0)	12,0 (10,0; 15,0)	3,0 (2,0; 4,0)
Розбіжності між групами	$p=0,368$	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-IV}=0,023$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{III-IV}=0,013$	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$

Примітки: p – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса; попарні порівняння – за критерієм Данна.

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

Час потреби першого знеболення після операції був найменшим у III-й групі без статистично суттєвих розбіжностей порівняно з I та II-ю групами ($p>0,05$). Стратегія знеболення у IV-й групі сприяла зменшенню вираженості післяопераційного болю і, відповідно, збільшення часу післяопераційної аналгезії до 5,0 (4,0; 6,0) годин, що досягло статистично значущого рівня порівняно з іншими групами ($p<0,001$).

На початку хірургічного втручання середній рівень неінвазивного систолічного артеріального тиску був найбільшим за весь період спостереження (табл. 2) та статистично суттєво не відрізнявся у всіх групах дослідження ($p=0,492$). Подальше поступове зниження САТ спостерігалось до 4-го етапу тракції, після чого до 7-го етапу відзначалась 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 спостерігалась підвищення САТ до етапу пробудження.

У I-й (контрольній) та II-й групах з 3-го по 7-й етап спостереження САТ суттєво не зменшувався порівняно з попереднім рівнем ($p>0,05$), однак був статистично суттєво меншим в порівнянні з початковим рівнем ($p<0,001$), від якого не відрізнявся на етапі пробудження. Подібна тенденція спостерігалась і в III-й та IV-й групах. 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-ю групою в основній групі не було визначено статистично суттєвих розбіжностей на 2 та 5-му етапах спостереження ($p>0,05$), однак в інші періоди розбіжності спостерігалися ($p<0,05$).

Дексмететомідин є потужним і високоселективним антагоністом α -2-адренорецепторів із седативними, анксиолітичними, симпатолітичними та опіоїдзберігаючими властивостями. Він зменшує потребу в анестетиках та опіоїдах, не викликаючи пригнічення дихання, але існують свідчення про такі несприятливі результати його застосування, як підвищення частоти брадикардії,

розвиток клінічно значущої гіпотензії, подовження гіпоксії [2]. На теперішній час існують переконливі докази, що інтраопераційна інфузія лідокаїну при лапароскопічних операціях зменшує споживання опіоїдів, інтен-

сивність болю та покращує швидкість відновлення пацієнтів [4]. Однак загальною проблемою при застосуванні дексметомідину і лідокаїну може бути артеріальна гіпотензія та потреба у вазопресорах [9].

Таблиця 2

Середні показники системної гемодинаміки та рівень сатурації у хворих на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії

Показники М (SD)	Групи				р рівень
	I-a (n=25)	II-a (n=25)	III-я (n=25)	IV-a (n=25)	
Середній неінвазивний систолічний артеріальний тиск – САТ, мм рт. ст.					
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) ^{***###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,003$
Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд./хв					
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) ^{###}	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}=0,006$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$

Продовження табл. 2

ЧСС (8)	90,8 (7,74)***	91,3 (4,63)***	75,3 (9,38)	66,3 (3,94)###	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
Рівень сатурації – SpO₂, %					
SpO ₂ (1)	96,6 (1,32)	96,3 (1,14)	96,2 (1,46)	96,2 (1,83)	$p=0,640$
SpO ₂ (2)	96,9 (1,79)	97,2 (1,59)	98,4 (1,26)###	97,1 (1,88)	$p_{I-III}=0,008$ $p_{III-IV}=0,035$
SpO ₂ (3)	98,9 (0,44)***/###	98,8 (0,47)***/###	98,9 (0,28)###	98,8 (0,65)***/###	$p=0,830$
SpO ₂ (4)	98,9 (0,28)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	99,0 (0,2)###	$p=0,566$
SpO ₂ (5)	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	99,0 (0)###	98,9 (0,44)###	$p=0,256$
SpO ₂ (6)	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	$p=1,000$
SpO ₂ (7)	99,0 (0,2)###	99,0 (0,2)###	99,0 (0)###	98,9 (0,28)###	$p=0,566$
SpO ₂ (8)	96,5 (1,56)***	96,8 (1,94)***	96,4 (1,89)***	96,9 (1,27)***	$p=0,651$

Примітки: Етапи дослідження: 1 – початок, 2 – накладання трахеостоми, 3 – індукція, 4 – тракція, 5 – відсікання гортані, 6 – формування трахеостоми, 7 – ушивання рани, 8 – пробудження; р – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Тьюкі; Індекс біля р 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.

В групах, де застосовувався дексмететомідин при періопераційній аналгезії, ми, як і закордонні дослідники [3, 5, 9], спостерігали гіпотензивний ефект від його застосування. Більш низькі значення артеріального тиску у пацієнтів IV-ї групи пояснюються сумісним впливом дексмететомідину та лідокаїну.

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 пацієнта з II-ї групи та 2 – з IV-ї. У зазначених хворих на наступному етапі операції показники САТ досягали компенсованого рівня.

Загалом ми застосовували мезатон у 11 пацієнтів (11,0 %), у 1 (4,0 %) – з I-ї групи, 3 (12,0 %) – з II-ї, 1 (4,0 %) – з III-ї, 6 (24,0 %) – з IV-ї групи. Статистично суттєвих розбіжностей у застосуванні препарату виявлено не було ($p=0,077$).

Щодо частоти серцевих скорочень (табл. 2), то I та II-а групи спостереження не

відзначалися специфічними особливостями, усі коливання були обумовлені специфікою хірургічного втручання з динамікою зниження до 3-го етапу, стабілізацією до 7-го та підвищенням у фазі пробудження ($p<0,001$), при цьому показник ЧСС досягав початкового рівня. В IV-й (групі дослідження) 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-му 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-й групах не досягали початкового рівня, але в середньому залишалися в межах нормативних значень.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що попри схильність до брадикар-

дії, застосовані підходи до анестезії у III та IV-й 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 хірургічного втручання.

Щодо рівня сатурації (табл. 2), то на 3-7-му етапах спостереження у всіх групах дослідження він був майже на максимальному рівні, після чого зменшувався до початкових показників. Практично на усіх етапах, окрім 2-го, розбіжностей між групами за рівнем сатурації SpO_2 не було виявлено ($p > 0,05$).

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 – 2-7-му етапах хірургічного втручання (рис. 1). Динаміка у групах була подібною, стандартною зі зниженням BIS індексу на 1-3-му етапах спостереження ($p < 0,001$), стабільною глибиною анестезії під час основних етапів хірургічного втручання та підвищенням перед пробудженням. Щодо різниці між групами, то вона спостерігалась між I та III-ю групами на 2-му ($p = 0,028$), 3-му ($p = 0,032$) та 4-му етапах спостереження ($p = 0,002$) з більш високими значеннями показника у III-й групі дослідження.

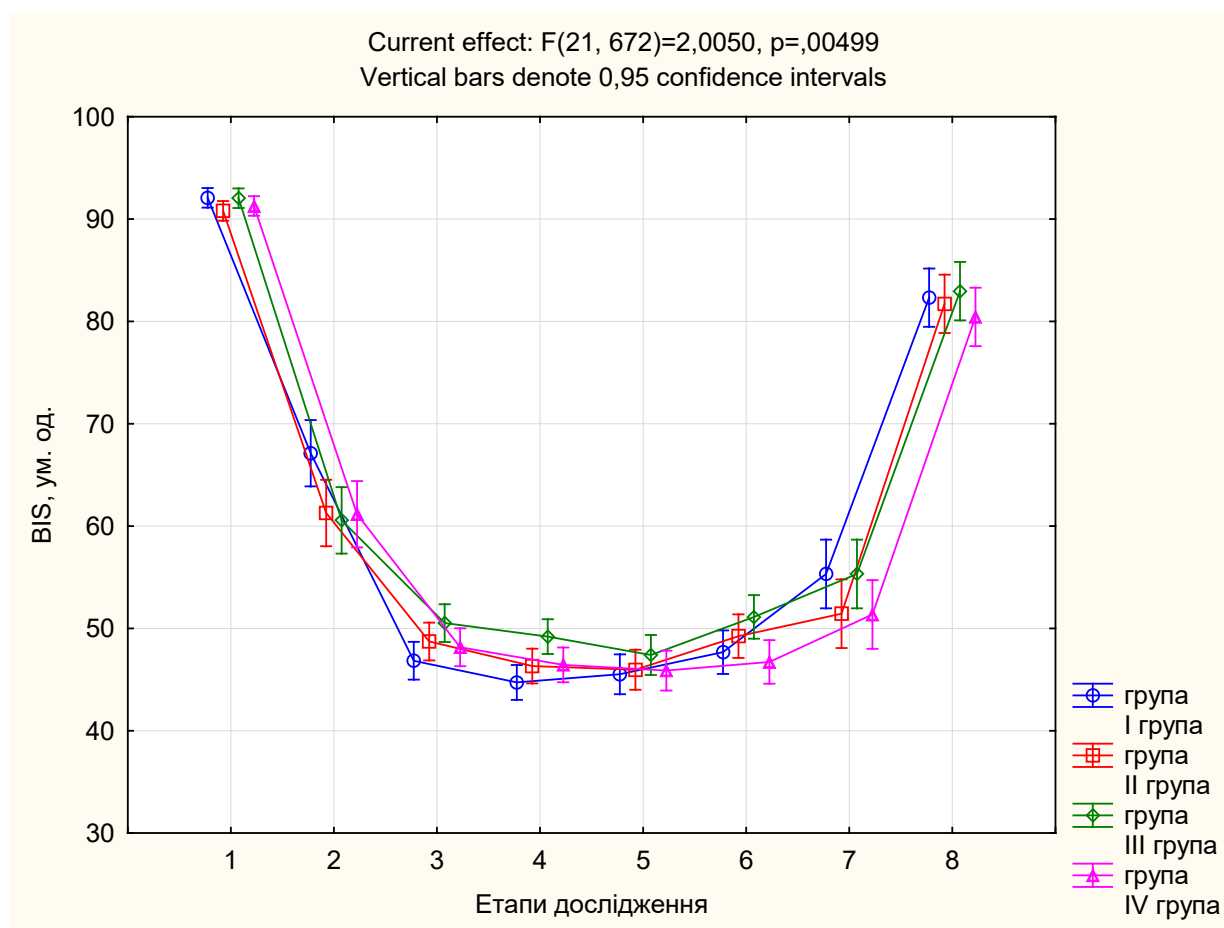


Рис. 1. Середній індекс BIS, ум. од. (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи – див. табл. 2).

На 6-му етапі формування трахеостоми показник BIS у пацієнтів III-ї групи статистично суттєво перевищував індекс в IV-й групі ($p=0,023$), що вказує на доцільність застосування разом із дексмететомідиною 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 в усіх групах порівняння. Між групами дослідження не спостерігалось суттєвих розбіжностей щодо індексу інтраопераційної аналгезії / ноцицепції ($p>0,05$) на 1-му та 2-му етапах хірургічного втручання (рис. 2).

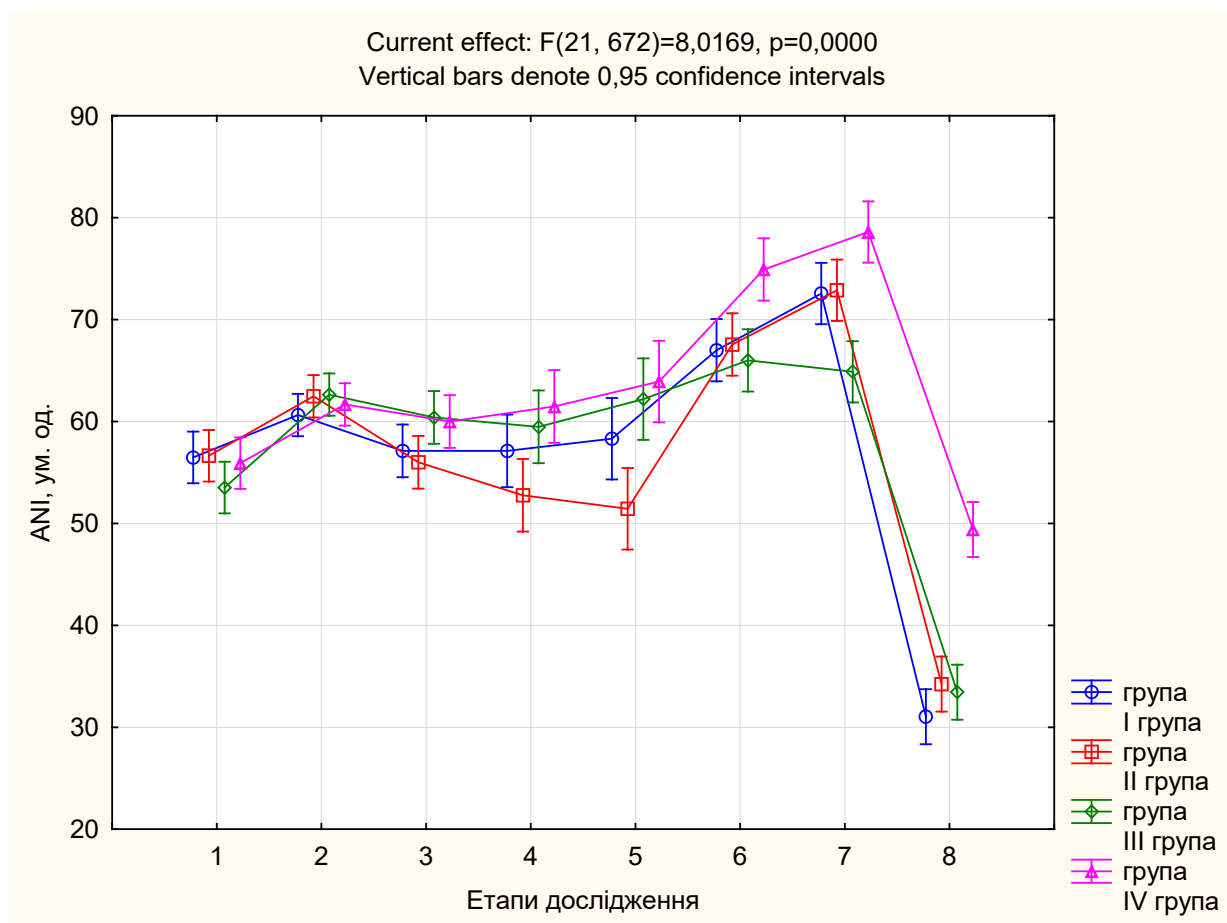


Рис. 2. Середній рівень індексу інтраопераційної аналгезії / ноцицепції – ANI, ум. од. (М, 95 % ДІ) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (етапи див. табл. 2).

На 3-му етапі хірургічного 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 дексмететомідину порівняно з групою застосування лідокаїну. На найбільш болісному етапі операції – тракції гортані спостерігалися стати-

стично суттєві розбіжності за індексом ANI між II-ю групою із застосуванням лідокаїну у якості ад'ювантного компоненту з найнижчими показниками (в середньому 57,1 (95 % ДІ 54,2 – 60,0) ум. од.) та III ($p=0,009$) і IV-ю ($p=0,004$) групами дослідження зі значеннями індексу аналгезії / ноцицепції – 60,8 (95 % ДІ 57,3 – 64,3) ум. од. і 61,5 (95 %

ДІ 56,9 – 66,1) ум. од., відповідно. 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-й групі спостереження 51,4 (95 % ДІ 48,2 – 54,6) ум. од. На 6-му етапі втручання найнижчі показники ANI спостерігалися у I-й групі – 67,0 (95 % ДІ 63,5 – 70,5) ум. од.; на 7-му – у III-й групі – 71,9 (95 % ДІ 69,7 – 74,2) ум. од.; на 8-му – у I-й групі – 31,0 (95 % ДІ 28,3 – 33,8) ум. од. Найбільші значення індексу анальгезії / ноцицепції з 4 по 8-й етапи операції спостерігалися у хворих IV-ї групи, статистично перевищуючи на 6-му етапі рівень ANI у I та II-й групах, на 7 і 8-му – усіх інших груп ($p < 0,05$). Навіть під час пробудження рівень анальгезії у обстежених IV-ї (дослідної) групи залишався на комфортному для пацієнтів рівні та складав у середньому 49,4 (95 % ДІ 47,2 – 51,6) ум. од.

Динаміка змін індексу інтраопераційної анальгезії / ноцицепції (рис. 2) характеризувалася статистично не значущим збільшенням показника від початку операції до накладання трахеостоми ($p > 0,05$) у всіх групах, окрім III-ї, де розбіжності набули статистично суттєвого рівня ($p = 0,001$). З 2-

го по 5-й етапи операції спостерігалися переважно несуттєві коливання показника у рекомендованому для наркозу діапазоні ANI від 50 до 70 ум. од. У III та IV-й групах з етапу відсікання гортані, у I та II-й групах – з етапу формування трахеостоми почали спостерігатися статистично суттєві зміни індексу ANI порівняно з попереднім етапом спостереження ($p < 0,01$), що тривало до 7-го етапу операції включно. При цьому, якщо для більшості груп було характерне зростання індексу анальгезії / ноцицепції, то у III-й групі між 6 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.

Вихід середніх значень індексу за межу 70 ум. од., що свідчить про відсутність болю та відсутність потреби в будь-якому додатковому анальгетику, найбільшою мірою спостерігався у IV-й групі дослідження (табл. 3) з обмеженим застосуванням опіоїдів переважно на прикінцевому, 7-му етапі операції – ушивання рани. Це є підтвердженням доцільності застосованого у дослідній групі підходу до інтраопераційної анальгезії.

Таблиця 3

Частка хворих з ANI більше 70 ум. од. (n, %) у групах дослідження на різних етапах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії

Етап дослідження	Групи				p рівень
	I-a (n=25)	II-a (n=25)	III-я (n=25)	IV-a (n=25)	
1 – початок операції	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
2 – накладання трахеостоми	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,0 %)	0,387
3 – індукція	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,0 %)	0,387
4 – тракція	0 (0%)	1 (4,0 %)	4 (16,0 %)	5 (20,0 %)	0,056
5 – відсікання гортані	2 (8,0 %)	1 (4,0 %)	7 (28,0 %)	7 (28,0 %)	0,033
6 – формування трахеостоми	8 (32,0 %)	10 (40,0 %)	14 (56,0 %)	16 (64,0 %)	0,093
7 – ушивання рани	16 (64,0 %)	18 (72,0 %)	15 (60,0 %)	21 (84,0 %)	0,261
8 – пробудження	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Примітки: p – розбіжності між групами 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-й 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.

Що стосується зв'язків показників гемодинаміки та індексу інтраопераційної аналгезії / ноцицепції, щодо яких наявні різні висновки дослідників [3, 6, 7], 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.

Висновки

Проведена порівняльна оцінка різних схем знеболення при тотальній ларингектомії – за стандартним підходом (I-а група) та з окремим використанням лідокаїну (II-а група), дексметомідину (III-я група) або при їх сполученому застосуванні (IV-а група) показала ефективність мультимодального знеболення та опіоїдлімітуючої анестезії через оптимізацію ноцицепції та седатії на різних етапах анестезіологічного забезпечення, відсутність впливу на сатурацію, прискорення пробудження, збільшення часу післяопераційної аналгезії, суттєве знижен-

ня інтраопераційної дози опіоїдних анальгетиків ($p < 0,001$).

У групі дослідження, в якій під час ларингектомії хворі отримували інфузію як лідокаїну, так і дексметомідину, спостерігався статистично суттєво кращий рівень аналгезії під час хірургічного втручання ($p < 0,05$) порівняно як з ізольованим застосуванням ад'ювантних препаратів, так і з базовою схемою, що свідчить про доцільність запропонованого мультимодального підходу.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що попри певну схильність до гіпотензії та брадікардії при застосуванні лідокаїну і дексметомідину, зберігається стабільний стан системної гемодинаміки, який важливо постійно контролювати та своєчасно компенсувати.

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

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають в оцінці якості післяопераційного знеболення за візуально-аналоговою шкалою у хворих на рак гортані, що перенесли ларингектомію при використанні різних мультимодальних схем опіоїд-лімітуючої анестезії.

Література

1. 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.
2. 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;2:8. doi.org/10.1186/s44158-022-00037-8.
3. 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):424-30. doi: 10.1177/0194599819841885.
4. 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 random-

- ized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2020 Jun 3;20(1):137. doi: 10.1186/s12871-020-01054-2.
5. 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):264-70. doi: 10.1097/AJP.0000000000001027.
 6. Hinthner A, Abdel-Rahman O, Cheung WY, Quan ML, Dort JC. Chronic Postoperative Opioid Use: A Systematic Review. World J Surg. 2019 Sep;43(9):2164-74. doi: 10.1007/s00268-019-05016-9.
 7. Hinthner 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.
 8. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. Anesthesiol Clin. 2022 Sep; 40(3):455-68. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.
 9. 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.
 10. 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.

Надійшла до редакції 08.05.2023

© Ю.Ю. Кобеляцький, І.О. Шкітак, 2023

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ЛАРИНГЕКТOMІЇ

Кобеляцький ЮЮ, Шкітак ІО

Дніпровський державний медичний університет, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

E-mail: anest@dmu.edu.ua

А н о т а ц і я

Адекватне анестезіологічне забезпечення при тотальній ларингектомії висуває вимоги щодо розумного балансу між доцільним використанням опіоїдів та уникненням шкоди, пов'язаної з ними.

Мета: порівняльна оцінка різних варіантів мультимодальної періопераційної аналгезії та пошук оптимальних методів анестезії при тотальній ларингектомії.

Матеріали та методи: Дослідження проведено із залученням 100 хворих на рак гортані T₃₋₄N₀.₃M₀, яким проводилася тотальна ларингектомія: пацієнти I-ї групи (n=25) отримували класичну анестезію зі стандартними дозами опіоїдних анальгетиків; II-ї (n=25) – додатково отримували інфузію лідокаїну; III-ї (n=25) – додатково отримували інфузію дексметомідину; IV-ї (n=25) – отримували інфузію як лідокаїну, так і дексметомідину. Параметри серцево-судинної та дихальної систем, дані BIS та ANI фіксувались на 8 етапах хірургічного втручання. Статистичний аналіз проводився з використанням методів описової і аналітичної статистики за допомогою програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA).

Результати та обговорення: При використанні у якості ад'ювантних компонентів анестезії лідокаїну (II-а група), дексметомідину (III-я група) або при їх сполученні (IV-а група) порівняно зі стандартною аналгезією (I-а група) спостерігалось прискорення пробудження, збільшення часу післяопераційної аналгезії, суттєве зниження інтраопераційної дози опіоїдних анальгетиків ($p < 0,001$). У IV-й групі спостерігався статистично суттєво ($p < 0,05$) кращий результат за даними індексів BIS та ANI. Попри певну схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні лідокаїну і дексметомідину, зберігався стабільний стан системної гемодинаміки.

Висновки: Проведена порівняльна оцінка різних схем знеболення при тотальній ларингектомії показала доцільність мультимодального знеболення й опіоїдлімітуючої анестезії із сполученням застосуванням лідокаїну та дексметомідину.

Ключові слова: рак гортані, тотальна ларингектомія, мультимодальна аналгезія, малоопіоїдна анестезія.

COMPARATIVE EVALUATION OF VARIOUS OPTIONS FOR MULTIMODAL PERIOPERATIVE ANALGESIA IN TOTAL LARYNGECTOMY

Kobelyatsky YuYu, Shkitak IA

Dnipro State Medical University, Department of Anesthesiology and Intensive Care

E-mail: anest@dmu.edu.ua

A b s t r a c t

Adequate anesthesia management for total laryngectomy requires a reasonable balance between the appropriate use of opioids and the avoidance of harm associated with them.

Aim: comparative evaluation of various options for multimodal perioperative analgesia and search for optimal methods of anesthesia for total laryngectomy.

Materials and methods: The study was conducted with the involvement of 100 patients with T₃₋₄N₀₋₃M₀ laryngeal cancer who underwent total laryngectomy: Group I (n=25) received classical anesthesia with standard doses of opioid analgesics; Group II (n=25) received an additional infusion of lidocaine; Group III (n=25) received an additional infusion of dexmedetomidine; Group IV (n=25) received an infusion of both lidocaine and dexmedetomidine. Parameters of the cardiovascular and respiratory systems, BIS and ANI data were recorded at 8 stages of surgery. Statistical analysis was carried out using the methods of descriptive and analytical statistics using the STATISTICA v.6.1 software product (Statsoft Inc., USA, license no. AGAR909E415822FA).

Results and discussion: When used as adjuvant components of anesthesia, lidocaine (Group II), dexmedetomidine (Group III), or their combination (Group IV), compared with standard analgesia (Group I), there was an acceleration of awakening, an increase in the time of postoperative analgesia, and a significant decrease in intraoperative analgesics (p<0.001). In group IV, a statistically significantly (p<0.05) better result was observed according to the BIS and ANI indices. Despite a certain tendency to hypotension and bradycardia, the use of lidocaine and dexmedetomidine maintained the stable state of systemic hemodynamics.

Conclusions: A comparative evaluation of various schemes of anesthesia for total laryngectomy showed the feasibility of multimodal anesthesia and opioid-limiting anesthesia with the combined use of lidocaine and dexmedetomidine.

Key words: laryngeal cancer, total laryngectomy, multimodal analgesia, low-opioid anesthesia.