

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лифанова Алена Дмитриевна

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР АНЕСТЕЗИИ И АНАЛЬГЕЗИИ
ПРИ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА В
РАМКАХ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Лутфарахманов Ильдар Ильдусович

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Актуальность злокачественных новообразований органов малого таза. . .	17
1.2 Оперативное лечение злокачественных новообразований.	17
1.3 Осложнения тазовой эвисцерации.	19
1.4 Периоперационный стресс.	20
1.5 Анестезиологические аспекты робот-ассистированных расширенных операций на органах малого таза.	20
1.6 Анестезия и анальгезия как часть концепции ускоренного восстановления.	22
1.7 Современная мультимодальная анальгезия на основе опиоидов: за и против.	23
1.7.1 Опиоиды в онкоурологии.	24
1.7.2 Опиоид-сберегающие методы.	26
1.7.3 Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.	28
1.8 Заключение по обзору литературы.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Общая характеристика исследования.	37
2.1.1 Дизайн исследования.	37
2.1.2 Рандомизация.	43
2.1.3 Операция.	43
2.1.4 Протокол ускоренной реабилитации после операции.	43
2.2 Анестезия и анальгезия.	44
2.2.1 Общие положения.	44
2.2.2 Интраоперационный мониторинг.	45
2.2.3 Общая анестезия.	45
2.2.4 Техника выполнения торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии. .	48

2.2.5 Техника проведения мультимодальной аналгезии.	49
2.2.6 Послеоперационная аналгезия.	50
2.3 Послеоперационный период.	51
2.3.1 Послеоперационное ведение.	51
2.3.2 Послеоперационное наблюдение.	54
2.4 Процедура мониторинга кортизола в крови.	56
2.5 Сбор информации.	57
2.6 Основные исходы и критерии оценки.	58
2.6.1 Первичные исходы.	58
2.6.2 Вторичные исходы.	58
2.7 Статистический анализ.	61
ГЛАВА 3 ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, СВЕДЕНИЯ ОБ ОПЕРАЦИИ, ДАННЫЕ ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДАХ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ НАБЛЮДЕНИИ.	63
3.1 Исходные характеристики групп пациентов.	63
3.2 Интраоперационные характеристики групп пациентов.	64
3.3 Протокол ускоренного восстановления и послеоперационные осложнения.	65
ГЛАВА 4 АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛГЕЗИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ, И ИСХОДЫ.	68
4.1 Установка эпидурального катетера.	68
4.2 Сенсорная блокада.	68
4.3 Диапазоны сенсорных блоков.	69
4.4 Сравнение глубины анестезии между группами пациентов.	70
4.5 Сравнение центральной гемодинамики между группами пациентов.	71
4.6 Оценка PACU-DC.	72
4.7 Периоперационные изменения концентрации кортизола в крови.	74
4.8 Оценка послеоперационной боли.	76
4.9 Частота послеоперационных осложнений и побочных эффектов.	77

4.10	Качество послеоперационного восстановления.	78
4.11	Послеоперационные исходы.	79
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ.		80
5.1	Однофакторный анализ.	80
5.2	Многофакторный анализ.	81
ГЛАВА 6 ПРОТОКОЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ОПИОИД-СБЕРЕГАЮЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА		83
6.1	Обоснование внедрения протокола.	83
6.2	Описание протокола.	84
6.3	Результаты внедрения протокола.	87
ОБСУЖДЕНИЕ.		98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.		117
ВЫВОДЫ.		120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.		122
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.		123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.		124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.		126
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.		153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Достижения и хирургические инновации в лечении онкологических заболеваний органов малого таза позволили расширить границы тазовых операций [208]. Агрессивные хирургические методы, включая расширенные операции на органах малого таза (РОМТ) и циторедуктивную хирургию с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией, показали улучшение общей пятилетней выживаемости [142, 212]. После одобрения в 2001 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США хирургической системы da Vinci, робот-ассистированная хирургия быстро распространилась в мире на различные дисциплины и процедуры, заменив традиционные открытые или лапароскопические альтернативы [205]. Робот-ассистированная хирургия открыла возможности для снижения периоперационных осложнений онкохирургии, и широко используется, несмотря на отсутствие убедительных доказательств ее клинической полезности и ценности. С 2003 по 2020 год произошло увеличение более чем в четыре раза количества публикаций по данной теме при отсутствии крупномасштабных клинических исследований, демонстрирующих безопасность и эффективность робот-ассистированной хирургии [50, 140].

Робот-ассистированная цистэктомия и эвисцерация органов малого таза являются жизнеспособным и эффективным радикальным методом лечения пациентов с раком мочевого пузыря, при местно-распространенных или рецидивирующих опухолях малого таза с точки зрения уменьшения рецидивов и улучшения выживаемости, но характеризуются высокой частотой периоперационных осложнений и повторных операций, и 3 % летальностью [217]. Внедрение робот-ассистированной цистэктомии увеличилось примерно в два раза с 2008 по 2018 год, несмотря на ограниченные доказательства ее преимущества по сравнению с открытым подходом [194].

Первоначальная стрессовая реакция на оперативное вмешательство

защитная, но чрезмерная и длительная активация воспалительного и иммунологического компонентов стрессовой реакции связана с неблагоприятными послеоперационными последствиями. Несмотря на первоначальный защитный характер ответа, подавляющий цитокиновый шторм может привести к массивному воспалительному каскаду и синдрому системного воспалительного ответа, приводящему к вторичной полиорганной дисфункции и смерти. У пациентов, перенесших РОМТ, развивается определенная степень воспалительной реакции, особенно потому, что обширное хирургическое вмешательство у пациентов с раком может вызвать нарушение регуляции высвобождения провоспалительных цитокинов.

Периоперационное ведение пациентов, перенесших РОМТ, требует тесного сотрудничества междисциплинарной команды с точки зрения профиля пациента, характеристик опухоли и анатомических особенностей, риска кровотечения, ожидаемого времени операции и типа необходимой эвисцерации или цистэктомии, и реконструктивной процедуры. В настоящее время существует множество руководств, разработанных для оптимального периоперационного ведения этих пациентов, которые сильно различаются в разных центрах. Решающее значение имеют следующие шесть периоперационных клинических областей: предоперационная оценка и подготовка, выбор анестезиологического пособия, периоперационное ведение, предвидение возможного массивного кровотечения, реакция на стресс и послеоперационная интенсивная терапия, и обезболивание [179].

В 2000 году Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения (ЖСАНУ) предложила рассматривать боль как пятый жизненно важный элемент, а недостаточное лечение боли как нарушение фундаментального права человека. После этого в мире наблюдалось значительное увеличение использования опиоидов для лечения пациентов с острой послеоперационной болью в виде мультимодальной анальгезии, как следствие, увеличение побочных эффектов опиоидов [241]. Развитие тошноты, рвоты, задержки мочи или запора при приеме опиоидов может быть причиной дискомфорта, однако более

серьезные осложнения, такие как седация, угнетение дыхания или кишечная непроходимость, могут стать опасными для жизни [159]. Частота угнетения дыхания при назначении опиоидов после обширного хирургического вмешательства достигает 17 % [138]. Побочные эффекты, связанные с опиоидами, значительно увеличивают оказание неотложной и амбулаторной помощи, количество и длительность госпитализаций и соразмерные расходы на стационарное лечение, что ведет к дополнительным расходам ресурсов здравоохранения [57, 224].

Концепция ускоренного восстановления после операции хорошо зарекомендовали себя в различных областях хирургии, и продемонстрировали снижение количества осложнений, длительности госпитализации и улучшение качества жизни [135]. Протоколы ускоренного восстановления применимы также в комплексной циторедуктивной хирургии с улучшением ранних клинических результатов [61, 104, 125]. Ускоренное восстановление представляется осуществимым и эффективным у пациентов, перенесших тазовую эквисцерацию, демонстрируя высокую приверженность лечению и улучшение клинических результатов [228]. Коллаборацией PelvEx были предложены рекомендации по периоперационному ведению пациентов, перенесших тазовую эквисцерацию, где была признана необходимость индивидуальных планов послеоперационного лечения [179]. Роль врача анестезиолога-реаниматолога включает, помимо прочего, оценку риска анестезии, оптимизацию сопутствующих заболеваний, отбор пациентов, которым могут быть полезны дополнительные регионарные методы анестезии, а также выявление потенциальных трудностей во время операции и послеоперационного периода.

В современную эпоху концепции ускоренного восстановления актуальным стало более эффективное обезболивание, которое сводит к минимуму системного использования опиоидов и возникновение побочных реакций, и обеспечивает эффективное обезболивание с более ранним восстановлением функции желудочно-кишечного тракта, более короткой длительности госпитализации и меньшим количеством послеоперационных осложнений. Послеоперационное

обезболивание должно быть продолжением интраоперационной аналгезии с использованием, где это возможно, опиоид-сберегающего обезболивания.

Интраоперационные меры могут уменьшить послеоперационную боль и потребность в лечении опиоидами. Превентивная аналгезия – это введение анальгетиков перед повреждающими раздражителями, чтобы избежать центральной сенсibilизации или повышения регуляции болевых центров после повреждения тканей [189]. Регионарная блокада прерывает передачу боли в головной мозг и может быть использована во время самой операции в качестве замены общей анестезии (регионарная анестезия) или для лечения послеоперационной боли (регионарная аналгезия). У взрослых пациентов методы региональной аналгезии снижают послеоперационное потребление опиоидов [103], что делает их потенциально интересной альтернативой или дополнением к схемам на основе опиоидов для лечения послеоперационной боли, при условии, что эффективность будет, по крайней мере, эквивалентной. Многочисленные дополнительные методы местного и регионарного обезболивания являются эффективными методами контроля послеоперационной боли, при этом эпидуральная анестезия и внутривенная инфузия лидокаина рекомендуются в протоколах ускоренного восстановления, каждый из которых имеет свои риски и преимущества. Ввиду радикального и сложного характера операции и ее длительности, рассматривается возможность комбинированной эпидуральной и общей анестезии для дополнительного обезболивания в периоперационный период. Сопутствующая нейроаксиальная блокада с эпидуральной анестезией вызывает симпатическую блокаду, тем самым ослабляя стрессовую реакцию, связанную с хирургическим вмешательством [68]. Основное преимущество торакальной эпидуральной анестезии/аналгезии заключается в уменьшении и обращении хирургического стресса и, следовательно, в значительном улучшении клинических результатов. Таким образом, за последнее время было создано и широко используется несколько методов обезболивания или лекарственных препаратов для лечения острой послеоперационной боли, однако результаты обезболивания не всегда удовлетворительны [56].

Влияние опиоид-сберегающего обезбоживания на потребление опиоидов и послеоперационное течение после РОМТ не исследовалось. Данные хирургические вмешательства – это серьезные операции с комплексом соматических, висцеральных и воспалительных компонентов боли, чаще всего у пожилых пациентов, с высокой частотой послеоперационных осложнений. Возникновение этих осложнений является результатом сложного взаимодействия между предоперационным состоянием пациента, анестезией, хирургическим вмешательством и искусственной вентиляцией легких. Ожидаемые этапы послеоперационного восстановления сильно различаются среди пациентов, перенесших РОМТ, поэтому необходимо, чтобы общий план периоперационного ухода был индивидуализирован в соответствии с соображениями и проблемами уникальными для каждого пациента, включая определенные принципы, касающиеся оптимизации медицинского обслуживания и питания, контроля боли, мобилизации и физических упражнений, которые должны быть интегрированы в план восстановления после РОМТ. Также было продемонстрировано, что каждый препарат, используемый в протоколах опиоид-сберегающего обезбоживания, может индивидуально снижать воспалительную и сердечно-легочную реакцию и дыхательные осложнения, и улучшать послеоперационную когнитивную функцию и стабильность операционной гемодинамики. Кроме того, отсутствие употребления опиоидов позволит избежать побочных эффектов, связанных с их использованием. Таким образом, вопрос о подходящем методе анестезии и обезбоживания при РОМТ является предметом дискуссий.

Степень разработанности темы диссертации

Изучение применения торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии при РОМТ является актуальным направлением, но, насколько нам известно, на сегодняшний день не оценивалось влияние протоколов опиоид-сберегающего обезбоживания на потребление опиоидов и послеоперационное течение после РОМТ. На данный момент известно лишь об одном Кокрейновском обзоре (32 РКИ с общим числом 869 пациентов), в котором сравнивалась опиоидная и

эпидуральная аналгезия после обширных оперативных вмешательств, включая гистерэктомию, простатэктомию, колоректальную резекцию. Анализ показал преимущество эпидуральной аналгезии в отношении оценки боли в покое. Из-за высокой статистической неоднородности не было возможности провести объединенный анализ для оценки боли при движении в любой момент времени. Улучшение показателей боли сопровождалось неоднородными изменениями частоты побочных эффектов и осложнений.

Цель исследования

Улучшить функциональные результаты лечения пациентов после расширенных операций на органах малого таза при урологических, гинекологических и/или ректальных злокачественных новообразованиях с помощью персонифицированного опиоид-сберегающего обезболивания в рамках концепции ускоренного восстановления.

Нулевая гипотеза исследования

Периоперационное обезболивание пациентов, перенесших РОМТ с применением торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии, будет не уступать или превосходить мультимодальной анальгезии в отношении интраоперационной гемодинамической стабильности, снижении частоты послеоперационной боли и осложнений, обеспечении более быстрой послеоперационной мобилизации, а значит, и сокращении длительности пребывания в отделении реанимации и стационаре. Пациенты, следующие протоколу опиоид-сберегающего обезболивания, будут иметь аналогичные послеоперационные показатели боли и клинические исходы в сравнении с пациентами, следующими традиционному методу лечения, что подчеркнет возможность снижения воздействия опиоидов в этой популяции. Что касается показателей качества восстановления в послеоперационном периоде, они, как ожидается, будут превосходить рутинную анальгезию, что может повысить удовлетворенность пациентов.

Задачи исследования

1. Определить эффективность торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии в рамках концепции ускоренного послеоперационного восстановления у пациентов, подвергающихся расширенным операциям на органах малого таза по поводу урологических, гинекологических и/или ректальных злокачественных опухолей.

2. Сравнить эффекты торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии и мультимодальной анальгезии на интра- и послеоперационную стрессовую реакцию путем измерения уровня гормонов стресса в плазме крови и определить реальное снижение количества опиоидов, назначаемых в периоперационном периоде.

3. Провести анализ частоты развития недостаточной послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших расширенные операции на органах малого таза, и определить факторы риска развития острой послеоперационной боли.

4. Используя комбинацию торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии и мультимодальной анальгезии и факторов риска развития острой послеоперационной боли, разработать, внедрить и оценить безопасность и эффективность протокола персонифицированного опиоид-сберегающего обезболивания, определяющего ограничение употребления опиоидов.

Научная новизна

Впервые у пациентов со злокачественными образованиями органов малого таза, подвергшихся расширенным операциям на органах малого таза, проведен регрессионный анализ демографических данных, хирургических и интраоперационных переменных в качестве факторов риска развития острой послеоперационной боли в первые 72 часа после операции и показано, что возраст, пол, индекс массы тела, и продолжительность операции являются предикторами послеоперационной боли.

Впервые проведен анализ интра- и послеоперационной стрессовой реакции путем измерения уровня гормонов стресса в плазме крови и сравнено влияние

двух методов торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии и мультимодальной анальгезии на эффективное подавление стресса при расширенных операциях на органах малого таза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в выделении прогностических факторов, влияющих на послеоперационную острую боль, что помогает сформулировать обоснованные схемы анальгезии и снизить частоту чрезмерного или недостаточного обезболивания у пациентов повышенного риска – это более молодой мужчина повышенной массы тела с планируемой длительной операцией.

Проведенный анализ интра- и послеоперационной стрессовой реакции при РОМТ путем измерения уровня гормонов стресса в плазме крови и сравнение влияние двух методов анестезии/анальгезии торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии и мультимодальной анальгезии на эффективное подавление стресса позволило обосновать преимущества регионарной анестезии при расширенных операциях.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в стандартизации протокола обезболивания пациентов во время и после РОМТ, что привело к значительному снижению среднего количества и продолжительности назначения опиоидов, но не повлияло на оценку послеоперационной боли, осложнений или исходы.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационного исследования стало последовательное применение методов научного познания. В ходе диссертационного исследования были использованы основные научные методы и приёмы изучения явлений и процессов. Анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов по проблеме анестезиологического обеспечения расширенных робот-ассистированных операций с применением или без

торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии, позволил теоретически обосновать актуальность исследования и построить научную гипотезу, определить цель и задачи исследования, для реализации которых был разработан дизайн и протокол исследования.

Исследование включило в себя соответствующий размер выборки, рандомизацию и контролируемый дизайн, чтобы обеспечить адекватную мощность для демонстрации клинически важных различий у пациентов, подвергающихся РОМТ. Учитывая большое количество пациентов, мы уверены, что наши выводы верны. Наши данные свидетельствуют о том, что характеристики пациентов, проведенные оперативные вмешательства и частота осложнений были одинаковыми в обеих группах, а оперативные вмешательства и анестезиологические обеспечения выполнялись одной хирургической и анестезиологической бригадой.

Протокол диссертационного исследования был разработан в соответствии с основными принципами доказательной медицины по стандартам SPIRIT. Наглядность протокола исследования представлена в соответствии с рекомендациями CONSORT. В исследовании были применены современные методы инструментальной диагностики, мониторинга и лечения. Объектом исследования стали пациенты обоих полов, которым были выполнены расширенные оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей органов малого таза с применением робот-ассистированных технологий. Использование контрольных показателей повысило точность измерения основного качества послеоперационного восстановления. На основании комплексного статистического анализа сформированной базы данных, включая сравнение параметрических и непараметрических величин и построение регрессионного анализа, были сформулированы выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов после расширенных операций на органах малого таза, эпидуральный метод анестезии/анальгезии только местным анестетиком не имеет

явных преимуществ перед мультимодальным методом с точки зрения исходов. Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия должна сочетаться с мультимодальной анальгезией, чтобы быть более эффективной, чем другие методы лечения боли после расширенных операций.

2. Прогностическими неблагоприятными демографическими, хирургическими и интраоперационными факторами риска развития острой боли 72 часа после операции являются относительно молодой возраст, мужской пол, повышенная масса тела, и длительная операция.

3. Пациенты могут подвергаться расширенному оперативному вмешательству на органах малого таза с минимальными потребностями в опиоидах в периоперационном периоде, включая использование торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии и внедрение протокола ускоренного восстановления.

Степень достоверности

Обоснованность и достоверность результатов исследования обусловлены репрезентативностью (рандомизацией) выборок, достаточным ($n = 112$) количеством наблюдений, адекватностью научных методов исследования и комплексной статистической обработкой. Выводы и практические рекомендации исследования были апробированы на практике.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: Конгрессе European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (Мюнхен, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Анестезия и интенсивная терапия в XXI веке. Командный подход» (Уфа, 2022); форумах анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР) (Санкт-Петербург, 2022, 2023); 19-й Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2024); 21-й Всероссийской научно-образовательной

конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2024).

Клиническая апробация результатов диссертационного исследования была проведена на совместном заседании проблемной комиссии «Анестезиология, реаниматология, интенсивная терапия» (шифр специальности 3.1.12.) и кафедры анестезиологии и реаниматологии (Уфа, 2024).

Внедрение результатов исследования

Основные положения и практические рекомендации исследования внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов Центра анестезиологии и реаниматологии Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования применяются при проведении образовательного процесса с ординаторами и курсантами циклов первичной переподготовки и повышения квалификации кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 2 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования,

раздела результатов и обсуждения собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 241 источником, из которых 231 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 27 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах планирования и подготовки диссертационного исследования, формулировании его цели и задач, разработке идеи и дизайна всех клинических исследований, а также наборе пациентов. Автор непосредственно проводил анестезиологическое пособие и послеоперационную интенсивную терапию всех пациентов, участвовавших в двух проспективных рандомизированных исследованиях, а также лично проводил телефонный аудит пациентов, включенных в проспективное исследование методом опроса. Автор самостоятельно сформировал все необходимые базы данных, осуществил их статистический анализ и интерпретировал непосредственные результаты диссертационного исследования.

ГЛАВА 1 АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность злокачественных новообразований органов малого таза

По оценкам, в 2019 году среди обоих полов во всем мире от рака толстой и прямой кишки произошло 1,09 миллиона смертей и 24,3 миллиона лет потерянной жизни с поправкой на инвалидность. Следом по заболеваемости следует рак предстательной железы у мужчин и рак шейки матки и яичников у женщин. Рак мочевого пузыря остается пятнадцатым по значимости [101]. Распространенные, рецидивирующие и метастатические злокачественные новообразования органов малого таза являются тяжелым заболеванием для пациентов. Улучшение качества жизни и поддерживающая терапия имеет первостепенное значение в оказании помощи таким пациентам.

1.2 Оперативное лечение злокачественных новообразований

Тазовая экзисцерация – это спасительная радикальная операция, выполняемая при распространенном и центрально-рецидивирующем гинекологическом раке. В большей или меньшей степени метод включает резекцию единым блоком всех структур таза, включая матку с шейкой, влагалище, мочевой пузырь и прямую кишку [83, 214]. Бруншви́г в 1948 году описал тазовую экзисцерацию как «самое радикальное хирургическое вмешательство при раке органов малого таза», в то время уровень операционной/послеоперационной летальности составлял 23 % [40]. С тех пор усовершенствования в области интенсивной терапии, антибиотиков, лечебного питания и профилактики тромбозов, сопровождаемые аналогичными достижениями в хирургической технике, включая использование сшивающих

устройств, отдельных мочевыводящих путей и реконструкцию органов малого таза, привели к снижению частоты осложнений и смерти, связанных с этой операцией, до 30–44 % и 3–5 %, соответственно, и увеличению 5-летней выживаемости до 20–50 % [180, 181, 192, 235].

Тазовая экзисцерация в первую очередь показана при центрально-рецидивирующем раке шейки матки, влагалища или вульвы, так же как в отдельных случаях рецидивов заболеваний органов малого таза, таких как саркома матки у пациенток, получивших радикальную лучевую терапию. Операция подходит пациентам, которые соответствуют критериям любой рецидивирующей опухоли таза, если существует вероятность излечения. В некоторых случаях тазовая экзисцерация выполняется в качестве паллиативной процедуры для контроля свищей или других неуправляемых осложнений [206]. Абсолютными противопоказаниями к тазовой экзисцерации являются отдаленные метастазы в брюшину, кишечник и легкие. Относительные противопоказания включают метастазы в забрюшинные узлы, прямую инвазию опухолью прилегающих петель кишечника и гидронефроз.

Центр высокотехнологичной робот-ассистированной хирургии Клиники Университета является одним из ведущих в России. В Центре регулярно проводятся тазовые экзисцерации и расширенные резекции при запущенных, рецидивирующих и метастатических злокачественных новообразованиях органов малого таза. Мы заметили устойчивый рост числа пациентов, перенесших РОМТ в нашем Центре каждый год, и наш первоначальный опыт применения 200 РОМТ был опубликован ранее [7]. За последние годы наши хирурги изменили понятие того, что представляет собой поддающееся лечению заболевание. В результате расширенные костные и сосудисто-нервные резекции выполняются все чаще с приемлемой частотой осложнений [174].

1.3 Осложнения тазовой эвисцерации

Потенциальные осложнения после тазовой эвисцерации многочисленны. Частота ранних осложнений колеблется от 12 % до 53 %, а частота отдаленных осложнений, связанных как с континентным, так и с не континентным отведением мочи, колеблется от 33 % до 37 %. Частота повторных операций составляет 6–8 % [239]. Операционная летальность в современных сериях составляет 2–5 %. К основным ранним послеоперационным осложнениям относятся кровопотеря, сепсис, несостоятельность ран и анастомоза на уровне кишечника, кондуита или участков мочеточника [46, 54]. Частота поздних осложнений ниже, но примерно у трети пациентов наблюдаются свищи, непроходимость кишечника, стриктуры мочеточника, почечная недостаточность, пиелонефрит и хроническая непроходимость кишечника [54]. Другие осложнения включают тромбоз глубоких вен и легочную эмболию, некроз лоскута и некроз стомы. Почти у каждого пациента развивается как минимум одно осложнение, и примерно у 40–50 % наблюдаются серьезные осложнения, требующие дальнейших диагностических и терапевтических процедур [180, 235]. Исследования, посвященные колоректальной карциноме, показали, что факторы, вызывающие стресс, такие как аутоиммунная дисфункция, хирургические раны, анестезия и послеоперационная боль, могут подавлять функции клеточного иммунитета у пациентов со злокачественными опухолями и тем самым способствовать распространению опухоли и метастазированию [139, 141, 231]. Чрезвычайная травматичность тазовой эвисцерации связана с относительно большой операционной раной, выраженной послеоперационной болью и стрессовыми реакциями. Благодаря совершенствованию хирургической техники, технологий и периоперационного ухода наблюдается прогрессивный сдвиг цели этой агрессивной операции от исключительно паллиативной к лечебной. В результате 5-летняя общая выживаемость после тазовой эвисцерации достигает 40 % [175].

1.4 Периоперационный стресс

Стресс – это серия неспецифических нейроэндокринных реакций, вызванных стрессовыми факторами, такими как хирургические вмешательства. Соответствующая реакция на стресс помогает организму противостоять внешним повреждениям. Однако, если реакция несбалансированная или интенсивная, это приведет к гиперфункции симпатической нервной системы, которая вызывает тахикардию, гипертонию, ишемию миокарда, аритмию и другие патологические изменения и увеличивает риски, сопряженные с хирургическим вмешательством у пожилых людей или пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При лапароскопических операциях инсуффляция углекислым газом повышает внутрибрюшное и внутригрудное давление, что приводит к снижению сердечного выброса и рефлекторно увеличивает симпатическую активность. С другой стороны, накопление углекислого газа в организме приводит к гиперкапнии, которая косвенно стимулирует хеморецепторы аортальных телец и каротидного синуса, повышая концентрацию катехоламинов плазмы, кортизола и вазопрессина [114]. Следовательно, карбоксиперитонеум углекислым газом усиливает стрессовую реакцию, проявляющуюся в повышении артериального давления и ускорении частоты сердечных сокращений.

1.5 Анестезиологические аспекты робот-ассистированных расширенных операций на органах малого таза

Анестезия при робот-ассистированной хирургии затруднена из-за необходимости длительного положения Тренделенбурга под углом 30–40° и абдоминальной инсуффляции углекислым газом для создания карбоксиперитонеума. Основными проблемами положения Тренделенбурга в течение длительного периода являются воздействие на сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную системы. Высвобождение катехоламина и изменения гемодинамики изменяют преднагрузку на сердце и периферическое

сосудистое сопротивление, что требует корректировки параметров вентиляции для предотвращения гиперкапнии или избыточного давления в дыхательных путях. Гемодинамические эффекты включают снижение перфузионного давления нижних конечностей, повышение внутричерепного артериального давления, увеличение централизованного объема крови, приводящее к внутричерепному застою, снижение сердечного выброса и снижение перфузии жизненно важных органов. Повышение внутрибрюшного давления в сочетании с положением Тренделенбурга вызывает повышение внутричерепного давления, что в условиях дополнительного повышения напряжения углекислого газа потенциально катастрофично. Дыхательные эффекты включают снижение податливости, жизненной емкости легких и функциональной остаточной емкости, несоответствие вентиляции/перфузии, застой в легких и отек. Неблагоприятные последствия положения Тренделенбурга усиливаются при длительном карбоксиперитонеуме. Другие эффекты, такие как венозная воздушная эмболия и плечевая нейропатия, также вызывают беспокойство. Эти физиологические изменения, связанные с положением Тренделенбурга, исключают его использование для операций большой продолжительности. Позиционирование пациента для хирургического вмешательства часто является компромиссом между тем, что пациент под наркозом может вынести, как структурно, так и физиологически, и тем, что требуется «роботизированному» хирургу для проведения операции. Для лапароскопических операций были разработаны методы работы и давление инсуффляции, которые минимизируют гемодинамические, компрессионные и абсорбционные последствия, но ни одно из них не было рекомендовано для длительных робот-ассистированных операций.

Клинические эффекты положения Тренделенбурга и карбоксиперитонеума плохо документированы, и прошлые исследования в основном проводились на пациентах, перенесших простатэктомию. Однако результаты робот-ассистированных операций в популяциях, подвергшихся простатэктомии, нельзя напрямую экстраполировать на популяцию пациентов, перенесших РОМТ, которая имеет более длительную продолжительность операции, обширную резекцию органов

малого таза и сложную реконструкцию, а также относительно большую сопутствующую патологию у пациентов обоего пола [152]. Это может привести к более высокому риску интраоперационных осложнений и потенциально замедлить выздоровление, что следует учитывать при отборе пациентов для РОМТ.

1.6 Анестезия и аналгезия как часть концепции ускоренного восстановления

Концепция ускоренного восстановления – это стандартизированный и основанный на фактических данных протокол периоперационного ухода, разработанный для многих областей хирургии. Это в значительной степени облегчает послеоперационное восстановление и ослабляет реакцию на периоперационный стресс и, таким образом, сокращает осложнения и продолжительность пребывания в стационаре. Становится все более очевидным, что режим интраоперационной анестезии и техника, используемая для послеоперационного обезболивания, являются ключевыми компонентами программ ускоренного восстановления, поскольку неудовлетворительный контроль боли приводит к задержке выздоровления и увеличению количества осложнений и затрудняет последующее лечение.

В прошлом операции, как правило, проводились под общей анестезией, в то время как послеоперационное обезболивание достигалось с помощью опиоидов. За последние 20 лет было создано и широко используется несколько методов обезболивания или лекарственных препаратов для облегчения острой послеоперационной боли, таких как пероральные и внутривенные опиоидные и не опиоидные аналгетики, а также блокада периферических нервов и нейроаксиальная аналгезия [158, 215]. Стратегии обезболивания после лапароскопической операции основаны на концепциях открытых хирургических вмешательств, а эпидуральная и внутривенная послеоперационная аналгезия являются наиболее часто используемыми методами обезболивания [151]. Однако

трудно достичь баланса между эффективной анальгезией и нежелательными побочными эффектами опиоидов, такими как седация, угнетение дыхания, послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), кишечная непроходимость, задержка мочи и зуд, которые могут негативно сказаться на выздоровлении пациента [78].

1.7 Современная мультимодальная анальгезия на основе опиоидов: за и против

Интраоперационное введение опиоидов в сочетании со снотворными средствами и миорелаксантами считается ключевым компонентом сбалансированной общей анестезии [39]. Однако применение опиоидов связано с несколькими побочными эффектами (гипоксемия, спутанность сознания, послеоперационная боль, ПОТР), которые могут привести к увеличению послеоперационных оперативных осложнений и быть источником патологической зависимости [49]. Популяризация ускоренного восстановления делает послеоперационную мультимодальную анальгезию (ММА) более эффективной, с комбинированным применением различных классов лекарств или методов, вводимых до операции, во время операции и сразу после операции, воздействуя на пути проведения боли для достижения быстрого начала, оптимального анальгетического эффекта и минимизации дозы опиоидов. Тем не менее, ненадлежащее использование новых технологий и лекарств препятствует улучшению послеоперационного купирования острой боли, а результаты контроля боли не всегда удовлетворительны [56].

Потенциал роста и метастазирования раковых клеток зависит от сложных взаимодействий между воспалительными сигналами и путями, иммунными клетками и элементами стромы ткани, в которую они проникают. В связи с природой многих видов рака вероятность рецидива потенциально может быть довольно высокой у некоторых пациентов, в зависимости от сроков заболевания, генетики, возраста, пола и расы. Опиоиды часто используются онкологическими

больными в периоперационный период [132, 196, 221], но было обнаружено, что некоторые опиоиды увеличивают количество Т-регуляторных клеток при одновременном подавлении функции НК-клеток [146]. Данные, полученные на доклинических, клинических и хирургических моделях, свидетельствуют о том, что различные опиоиды по-разному влияют на защитный противоопухолевый иммунитет. Существуют расхождения в результатах этих исследований, которые могут быть частично объяснены различными методологиями, используемыми видами, используемыми опиоидами, а также дозой и продолжительностью введения [38]. Морфин может способствовать кровоснабжению и распространению опухоли [157], также снижение послеоперационной пролиферации Т-лимфоцитов может быть продлено введением морфина [226]. В целом, неясно, увеличивает ли введение морфина в периоперационный период вероятность рецидива рака [137]. Введение фентанила, другого широко используемого обезболивающего средства, значительно снижает активность НК-клеток и CD8⁺ цитотоксических Т-клеток [137, 198].

1.7.1 Опиоиды в онкоурологии

Ключевым аспектом для рассмотрения в отношении использования опиоидов в онкоурологии является возможность разработки рекомендуемых направлений действий по введению опиоидов для различных урологических операций [96, 172]. Будущие исследования потенциально могут определить оптимальное количество для назначения, улучшить ориентированные на пациента показатели безопасности и качества, а также помочь снизить переизбыток опиоидов [173]. В эпоху мультимодальной анальгезии и малоинвазивной робот-ассистированной хирургии появляется все больше исследований, рекомендующих безопиоидный протокол обезболивания для пациентов после простатэктомии. В одном исследовании был сделан вывод о том, что монопортовая роботизированная платформа DaVinci SP с экстраперитонеальным доступом и более низким индексом массы тела пациента ассоциировалась с

отсутствием опиоидов по сравнению со стандартной много портовой роботизированной платформой Da Vinci Si с трансперитонеальным доступом [187].

Радикальная цистэктомия с иссечением лимфоузлов продолжает оставаться радикальным методом лечения рака мочевого пузыря высокого риска [94]. Пути ускоренного восстановления после операции рекомендованы урологическими ассоциациями. Периоперационная анальгезия является одним из компонентов протокола ускоренного восстановления, в котором для ускоренного восстановления рекомендуются мультимодальные опиоид-сберегающие анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, эпидуральные и регионарные блокады. Одно глобальное исследование показало, что половина респондентов по-прежнему назначает опиоиды с нестероидными противовоспалительными препаратами или без них и ограниченно используют эпидуральную анальгезию [60]. Были проведены два исследования, демонстрирующие, что использование эпидуральной анальгезии у пациентов с радикальной цистэктомией связано с более длительным пребыванием в стационаре и увеличением частоты осложнений [92, 237]. Другое перспективное внедрение безопиоидного протокола периоперационного обезболивания у пациентов, перенесших робот-ассистированную радикальную цистэктомию, продемонстрировало осуществимость, позволяющую свести к минимуму употребление опиоидов после операции [190]. Учитывая более высокую вариабельность периоперационного ведения пациентов с радикальной цистэктомией наряду с более высоким риском осложнений, связанных с операцией, соблюдение все еще разрабатываемого протокола ускоренного восстановления по поэтапному отказу от опиоидов может оказаться более трудным. Таким образом, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, является ли безопиоидный протокол полезным для радикальных открытых или минимально инвазивных цистэктомий, наряду с уточнением протоколов ускоренного восстановления.

1.7.2 Опиоид-сберегающие методы

Некоторые эксперты полагают, что безопиоидная анестезия должна стать стандартом медицинской помощи, но определение этой концепции и обоснование отказа от применения опиоидов остаются неясными. Кроме того, практика безопиоидной анестезии может оказаться невыполнимой для всех типов случаев, а гемодинамические последствия такого подхода не были оценены (например, некоторые анестезиологи используют опиоиды для притупления симпатической реакции на прямую ларингоскопию). В настоящее время нет доказательств того, что полное исключение опиоидов во время анестезии улучшает результаты лечения, кроме ПОТР. Мета-анализ, сравнивающий анестезию с включением опиоидов и безопиоидной анестезии, не выявил различий в показателях боли или назначении опиоидов через 2, 12 или 24 часа после операции [25]. Совсем недавно многоцентровое слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) стандартной сбалансированной техники анестезии с ремифентанилом и морфином по сравнению с той же сбалансированной методикой с дексмететомидином (без опиоидов) было преждевременно остановлено из-за увеличения частоты тяжелой брадикардии в группе без опиоидов [35]. Первичный исход в виде послеоперационной гипоксемии, кишечной непроходимости или когнитивной дисфункции чаще возникал у пациентов в группе, не принимавшей опиоиды, по сравнению с группой, получавшей опиоиды. Концепция безопиоидной анестезии основана на том, что симпатическая реакция, проявляющаяся гемодинамическими изменениями у пациента, находящегося под наркозом, систематически не отражает боль. Кроме того, спящий пациент не будет помнить о боли, в то время как гормональный стресс и симпатические и воспалительные реакции могут контролироваться другими терапевтическими классами, кроме опиоидов [143, 240]. Исходя из этого, мультимодальная безопиоидная анестезия избегает использования опиоидных препаратов во время анестезии, чтобы предотвратить краткосрочные и долгосрочные опиоид-опосредованные побочные эффекты, и основана на применении во время операции мультимодальной комбинации не опиоидных агентов различных фармакологических классов, таких как

антагонисты N-метил-d-аспартата, противовоспалительные препараты, местные анестетики и альфа-2-агонисты, исходя из различных эффектов обезболивания, противовоспалительного эффекта, профилактики тошноты и рвоты, а также снижения нейрогуморальной реакции на стресс. Начиная с 2000 годов протоколы безопиоидной анестезии распространяются во всем мире в повседневной анестезиологической практике, обеспечивая адекватный анальгетический контроль и оптимизируя послеоперационное восстановление. В течение последних лет методы и приемы, предназначенные для обеспечения анестезии с ограничением или совсем без опиоидов с положительными клиническими эффектами были описаны в рандомизированных и не рандомизированных исследованиях при различных типов хирургических вмешательств [18, 76, 79, 143, 163, 169, 170, 227, 233]. Схема БОА с регионарным блоком обеспечила одинаково адекватные эффекты анальгезии и антиноцицепции во время операции, измеренной с помощью объективного электроэнцефалографического мониторинга [162]. Это особенно важно потому, что недавний мета-анализ исследований интраоперационного мониторинга ноцицепции обнаружил статистически значимое влияние, связанное с анестезией под контролем индекса ноцицепции, на послеоперационную боль по сравнению со стандартным лечением [74]. Была продемонстрирована целесообразность безопиоидной анестезии в снижении послеоперационного потребления морфина и улучшении послеоперационного состояния пациентов [25, 75, 166, 169]. Положительные эффекты заключаются в улучшении функции легких, гемодинамической стабильности и послеоперационной когнитивной функции [32, 168]. Предполагаемые положительные эффекты, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях мультимодального применения безопиоидной анестезии, включали также снижение опиоид-ассоциированных побочных эффектов, особенно в отношении ПОТР [25, 161, 167]. Сочетание всех этих преимуществ может улучшить общее качество послеоперационного восстановления. В то же время, анестезиологическая литература, касающаяся безопиоидной анестезии, остается спорной, а исследования подтверждают или не подтверждают ее пользу

[15, 37, 153, 182, 211]. Некоторые авторы сообщали, что потребление опиоидов в послеоперационном периоде не изменилось, хотя отсутствие изменений в потреблении опиоидов или практике назначения опиоидов в послеоперационном периоде могло быть многофакторным, например, неизменной практикой назначения опиоидов в послеоперационном периоде, в том числе при выписке [120, 165]. Самое последнее опубликованное РКИ показало отрицательный результат, но оно было сосредоточено только на нежелательных явлениях, связанных с опиоидами [33]. В другом РКИ безопиоидная анестезия не уступала опиоидной анестезии в течение первых 48 часов после гинекологических лапароскопических операций у пациенток, безопиоидная анестезия имела определенный недостаток с точки зрения времени послеоперационного восстановления по протоколу ускоренного восстановления, в частности, по времени пробуждения и восстановления ориентации [29]. В более широком аспекте, мета-анализ 33 исследований пациентов, перенесших различные типы хирургических вмешательств, не подтвердил клинического преимущества безопиоидной анестезии в контроле боли или снижении потребления опиоидов [161]. Тем не менее, недавний мета-анализ, в котором было принято более строгое определение безопиоидной анестезии, продемонстрировал более низкую потребность в опиоидах и более низкие показатели боли, но только в первые часы после операции [234].

1.7.3 Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия

Периоперационный период у онкологического больного все чаще рассматривается как период, в течение которого будущее злокачественное прогрессирование может быть изменено в лучшую или худшую сторону. Хирургическое вмешательство оказывает значительное влияние на воспалительные и противовоспалительные механизмы организма. Противовоспалительный компонент может вызвать инфекцию, в то время как воспалительный компонент может вызвать послеоперационные осложнения

(боль, повреждение легких и кишечную непроходимость). Любое вмешательство в течение этого критического периода, которое может сбалансировать эти системы в пользу выживания пациента, имеет огромные перспективы для улучшения результатов лечения.

Некоторые альтернативные варианты анестезии могут заменить методы общей анестезии, которые предотвращают или сохраняют реакцию хирургического стресса, связанную с опухолевой средой. Во многих исследованиях *in vitro* сообщалось об анти пролиферативном или цитотоксическом действии местных анестетиков на опухолевые клетки [112, 207]. Ропивакаин уменьшает пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, которые являются ключевыми участниками роста опухоли, и увеличивает цитотоксичность в зависимости от концентрации, одновременно ингибируя пути транскрипции, связанные с неоплазией и метастазированием [28]. Аналогичным образом, все местные анестетики, включая ропивакаин, индуцировали зависящий от концентрации апоптоз и некроз в клетках Т-лимфомы [144]. В нескольких обсервационных исследованиях сообщалось об улучшении общей выживаемости после использования местных анестетиков в сочетании с эпидуральной и общей анестезией, которая обычно проводится для облегчения боли, вызванной серьезной хирургической операцией [24]. После удаления опухоли простаты было отмечено увеличение времени без клинического прогрессирования [27]. Было показано, что лидокаин обладает многочисленными полезными эффектами, потенциально затрагивая множество биологических путей, действуя в качестве противовоспалительного средства, модулятора иммунных клеток и/или прямого ингибитора раковых клеток [115]. Были продемонстрированы некоторые преимущества периоперационной инфузии лидокаина, включая уменьшение боли, ПОТР, продолжительности кишечной непроходимости, потребности в опиоидах и продолжительности пребывания в больнице [71]. Внутривенный лидокаин исследовался в нескольких исследованиях на предмет его использования в мультимодальных стратегиях лечения в периоперационном периоде для уменьшения послеоперационной боли и ускоренного восстановления в

зависимости от хирургической процедуры. Обзор 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; 102 участника) был опубликован в 2015 г. и обновлен в 2017 г. Целью была оценка преимуществ и рисков периоперационной инфузии лидокаина у взрослых, перенесших различные хирургические вмешательства. Доказательств эффективности лидокаина с точки зрения оптимальной дозы и времени введения отсутствовали. Боль через 24 часа (средняя разница [СР] = 1,51; 95 % доверительный интервал [ДИ] от -0,29 до 3,32); и через 48 часов (СР = 0,98; 95 % ДИ от -1,19 до 3,16); время до первого испражнения (СР = -1,66; 95 % ДИ от -10,88 до 7,56); все они представляли собой низкокачественные данные. Влияние лидокаина на нежелательные явления также имело доказательства очень низкого качества [55]. Несмотря на дополнительные мета-анализы, подтверждающие положительные результаты, не было разработано никаких рекомендаций, учитывая их ограничения недостатки.

Торакальная эпидуральная анестезия/аналгезия (ТЭАА), выполняемая под ультразвуковым контролем, является простой и безопасной, хотя самые последние РКИ не показывают каких-либо существенных преимуществ ультразвука по сравнению с традиционной техникой [44]. В последние годы ТЭАА, как краеугольный камень послеоперационного обезбоживания при лапаротомии, все чаще изучается в лапароскопической хирургии как неотъемлемая часть ММА. Непрерывная ТЭАА местными анестетиками является полезным не опиоидным анальгетическим методом для послеоперационного обезбоживания после минимально инвазивных операций. При непрерывном эпидуральном введении используется шприцевой дозатор для непрерывного введения анальгетического раствора со скоростью, установленной врачом. При эпидуральной аналгезии, контролируемой пациентом, используется помпа с электронным контроллером, и пациент может контролировать введение заранее определенной дозы анальгетика. Такие методы не опиоидного обезбоживания могут быть альтернативой для онкологических больных, перенесших операцию, поскольку они позволяют избежать иммуносупрессивного действия опиоидов. Становится все более очевидным, что сочетание ТЭАА с общей анестезией и/или

использованием эпидуральной анальгезии может улучшить результаты лечения пациентов после операции. Открытая операция под общей анестезией и последующей эпидуральной анальгезией, связана со значительно меньшим риском биохимического рецидива рака после радикальной простатэктомии по сравнению с послеоперационной опиоидной анальгезией [27]. Более того, ТЭАА считается золотым стандартом анальгетического метода с превосходной анальгезией, снижением совокупного потребления опиоидов и большей удовлетворенностью пациентов в послеоперационном периоде. Хотя хорошо функционирующая ТЭАА может обеспечить адекватный контроль боли, не каждому пациенту эпидуральная анестезия с местным анестетиком будет полезна в одинаковой степени. При оценке пользы вмешательства необходимо также учитывать потенциальные побочные эффекты. Многие факторы увеличивают или уменьшают положительный эффект.

Что касается самих пациентов, чем старше пациент, тем больше разница в показателях боли между эпидуральной анестезией с местным анестетиком и режимом на основе опиоидов [102]. Что касается типа хирургического вмешательства, то пациенты, перенесшие операции на желудочно-кишечном тракте или урологические операции, по-видимому, являются теми, для которых эпидуральная анестезия будет наиболее предпочтительная. Не всем пациентам показана установка эпидурального катетера вследствие нарушения коагуляции или технически неудачной установки катетера. Использование ТЭАА может привести к эпидуральной гематоме или абсцессу и привести к серьезным неврологическим последствиям, особенно в случае длительной антикоагулянтной терапии [45, 100, 147]. Даже если катетер установлен правильно, он может закупориться или сместиться во время госпитализации. Неэффективность эпидуральной анестезии и анальгезии в клинической практике встречается до 30 % [97].

Тяжелые осложнения, такие как параплегия или смерть, связанные с эпидуральной анестезией при ее использовании для лечения периоперационной боли у взрослых, к счастью, очень редки (от 1,0 до 6,1 на 100 000 процедур) [147]

и лучше всего оцениваются в крупных проспективных исследованиях, поскольку о них редко сообщают в РКИ с использованием нейроаксиальных блокад [155]. Цель Кокрейновского обзора (32 РКИ с общим числом 869 пациентов) заключалась в обновлении ранее опубликованных данных по сравнению опиоидной с эпидуральной аналгезией после обширных оперативных вмешательств, включая гистерэктомию, простатэктомию, колоректальную резекцию. Анализ показал преимущество эпидуральной аналгезии в отношении оценки боли в покое. Среднее снижение боли в покое в первые 6 часов после операции составило 5,7 балла (95 % ДИ от 1,9 до 9,5); от 7 до 24 часов уменьшение боли составило 9,0 баллов (95 % ДИ от 4,6 до 13,4); уменьшение боли за 24 часа составило 5,1 балла (95 % ДИ от 0,9 до 9,4), все доказательства умеренного качества. Из-за высокой статистической неоднородности не было возможности провести объединенный анализ для оценки боли при движении в любой момент времени. Улучшение показателей боли сопровождалось уменьшением риска угнетения дыхания (отношение рисков [ОР] 0,47; 95 % ДИ от 0,04 до 5,69; доказательства низкого качества); и увеличения риска гипотензии (ОР 7,13; 95 % ДИ от 2,87 до 17,75; доказательства умеренного качества) [200].

Парез желудочно-кишечного тракта и ПОТР являются основными клиническими проблемами после абдоминальной хирургии. Методы анестезии и обезболивания, которые уменьшают послеоперационную кишечную непроходимость, могут снизить заболеваемость, продолжительность пребывания в больнице и затраты. Цель Кокрейновского обзора (94 РКИ с 5 846 пациентами) заключалась в сравнении эффектов эпидуральной анестезии с местными анестетиками по сравнению с системными или эпидуральными опиоидами. Результаты показали, что эпидуральная анестезия местным анестетиком сокращала время восстановления желудочно-кишечного транзита (высокое качество доказательств) и продолжительность послеоперационной госпитализации (очень низкое качество доказательств) [102]. При обширной гепато-панкреато-билиарной хирургии ТЭАА обеспечивала превосходное качество лечения пациентов за счет улучшения контроля боли и меньшего

использования опиоидов без увеличения продолжительности послеоперационной госпитализации или количества осложнений [13]. После лапароскопических коло-ректальных операций использование ТЭАА приводило к увеличению времени мобилизации, увеличению больничных расходов, продолжительности послеоперационной госпитализации и более высокой частоте инфекций мочевыводящих путей [91, 95]. Таким образом, использование ТЭАА больше не рекомендуется в качестве стандартной терапии для контроля боли после малоинвазивных коло-ректальных хирургических вмешательств в действующих рекомендациях [48, 95, 107]. С другой стороны, Американское общество по борьбе с болью указывает на важность использования нейроаксиальной анестезии при крупных абдоминальных операциях, особенно у пациентов с кардиологическими и легочными заболеваниями или у тех, кто подвержен риску послеоперационной кишечной непроходимости [148]. Применение нейроаксиальной анестезии при радикальной цистэктомии широко применяется как один из важнейших элементов ускоренного лечения пациентов [59, 98]. Эпидуральная анестезия оказывает различное положительное влияние на общее периоперационное состояние пациентов. Несколько исследований выявили снижение смертности [191], а также снижение риска сердечно-сосудистых и респираторных осложнений [121] при абдоминальной хирургии. При радикальной простатэктомии и у пациентов с радикальной цистэктомией эпидуральная анестезия связана с уменьшением интраоперационной кровопотери [81, 93], более ранним восстановлением перистальтики желудочно-кишечного тракта [232], и контролем послеоперационной боли [131]. Тем не менее, никакой разницы в продолжительности послеоперационной госпитализации, частоте повторных госпитализаций или какого-либо влияния на смертность среди пациентов после цистэктомии с периоперационной эпидуральной анестезией или без нее не наблюдалось [136]. Это согласуется с результатами других исследований, в которых эпидуральную анестезию сравнивали с внутривенной пациент-контролируемой анальгезии после радикальных цистэктомий [51, 134].

Чрезвычайно важно определить аспекты использования эпидуральной

анестезии при крупных онкоурологических операциях в будущем. Уровень эпидуральной анестезии при различных урологических процедурах точно не определен. Например, в некоторых исследованиях [98, 232] авторы использовали Th9-11 у пациентов с радикальной цистэктомией; однако в другом исследовании использовался Th11-L2 [134]. В исследованиях радикальной простатэктомии использовался уровень L3-L5 [131] или Th12-L2 [81]. Рекомендации ускоренного восстановления после радикальной цистэктомии настоятельно рекомендуют использовать грудную эпидуральную анестезию в течение 72 часов, экстраполируя результаты ректальной хирургии [106]. Эпидуральная анальгезия, проводимая в течение 2–3 недель, предпочтительно без опиоидов, обеспечивает более эффективное обезболивание по сравнению с пациент-контролируемой анальгезией при колоректальной хирургии [151]. Что касается урологической хирургии, показатели послеоперационной боли были ниже у пациентов с комбинированной общей и эпидуральной анестезией по сравнению только с общей анестезией [81]. Это может быть важно для снижения частоты послеоперационных хронических тазовых болей. Непрерывная эпидуральная инфузия местных анестетиков ропивакаина в сочетании с суфентанилом обеспечивала адекватное обезболивание при радикальной простатэктомии и низкую частоту моторного блока [11]. В мета-анализе десяти ретроспективных исследований (13 218 пациентов) сравнивались показатели рецидива и выживаемости у пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших операцию под регионарной анестезией с общей анестезией или без нее [31]. Пациенты в группе комбинированной анестезии имели значительно более низкую частоту рецидивов рака (ОР = 0,74; 95 % ДИ от 0,61 до 0,90; $p = 0,003$), что было значительно у пациентов, перенесших транс-уретральную резекцию не мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ($p = 0,020$), но не у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию ($p = 0,160$).

Таким образом, решение об использовании ТЭАА по сравнению с другими методами лечения должно приниматься в каждом конкретном случае, принимая во внимание возраст пациента, сопутствующие заболевания, относительные

противопоказания и тип выполняемой операции. Оптимальное послеоперационное обезболивание при крупных урологических операциях включает в себя различные методики и различные лекарственные препараты. Внедрение новых малоинвазивных хирургических методик подразумевает использование различных методов обезболивания; следовательно, необходимо изучить специфическую роль определенных комбинаций режимов обезболивания.

1.8 Заключение по обзору литературы

Насколько нам известно, в настоящее время отсутствуют данные о том, какой метод обезболивания подходит для интраоперационного ноцицептивного и послеоперационного контроля боли, хотя недавние исследования сравнивали интенсивность послеоперационной боли при различных хирургических вмешательствах. Ведется поиск эффективной и безопасной интра- и послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших РОМТ. Назначение опиоидов и их влияние на рак остается центральной темой обсуждения, поскольку не все они дают одинаковый эффект, а некоторые могут подвергать пациентов более высокому риску иммуносупрессии, приводящей к рецидиву рака. Общеизвестно, что морфин и фентанил представляют определенный риск при введении во время хирургического удаления опухолей, особенно во время процедур, которые сопряжены с высоким риском распространения остаточных опухолевых клеток, таких как удаление рака органов малого таза. Это показывает, что выбор как обезболивающих препаратов, так и даже анестезирующих средств может повлиять на рецидив рака. Учитывая, что текущие данные, полученные от пациентов с раком, являются неубедительными, нельзя дать окончательных рекомендаций о том, как наилучшим образом обеспечить адекватный уровень анальгезии и по-прежнему будут рекомендоваться опиоиды для лечения боли, связанной с раком. Хотя анестезиологи должны придерживаться рационального подхода, опиоиды остаются важным инструментом анестезиологического пособия. Мы действительно отмечаем, что общий уровень доказательности,

связанный с безопиоидной анестезией, является низким, и что необходимы дальнейшие исследования относительно влияния интраоперационного применения опиоидов на промежуточные и отдаленные результаты. Хотя клинических данных мало, данные свидетельствуют о том, что периоперационное щадящее применение опиоидов может привести к улучшению отдаленных результатов. Однако необходимы высококачественные периоперационные исследования боли, связанной с раком. Мультиmodalный периоперационный подход включает в себя множество научно обоснованных вмешательств с целью оказания помощи, не причиняя никакого вреда. Серьезные урологические процедуры, особенно РОМТ, представляют особую проблему для будущих исследований в эпоху концепции ускоренного восстановления. Новые методы послеоперационного опиоид-сберегающего обезбоживания, важность внедрения новых препаратов и специальных элементов ускоренного восстановления будут интересными вопросами для изучения, связанными с послеоперационным периодом в большой урологии. Главной предпосылкой всего вышеизложенного является рост внедрения концепции ускоренного восстановления в большой урологической хирургии. Не все пациенты подходят для эпидуральной анальгезии, которая используется для улучшения послеоперационного восстановления, и получают от нее пользу. Исследования о способах обезбоживания после РОМТ немногочисленны и неубедительны. Потенциальные проблемы, которые могут возникнуть при ТЭАА, и отсутствие фактических данных о методах обезбоживания после РОМТ требуют повторной оценки текущей стратегии обезбоживания. Таким образом, целью данного исследования является описание эффективности и профиля осложнений ТЭАА во время и после РОМТ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

2.1.1 Дизайн исследования

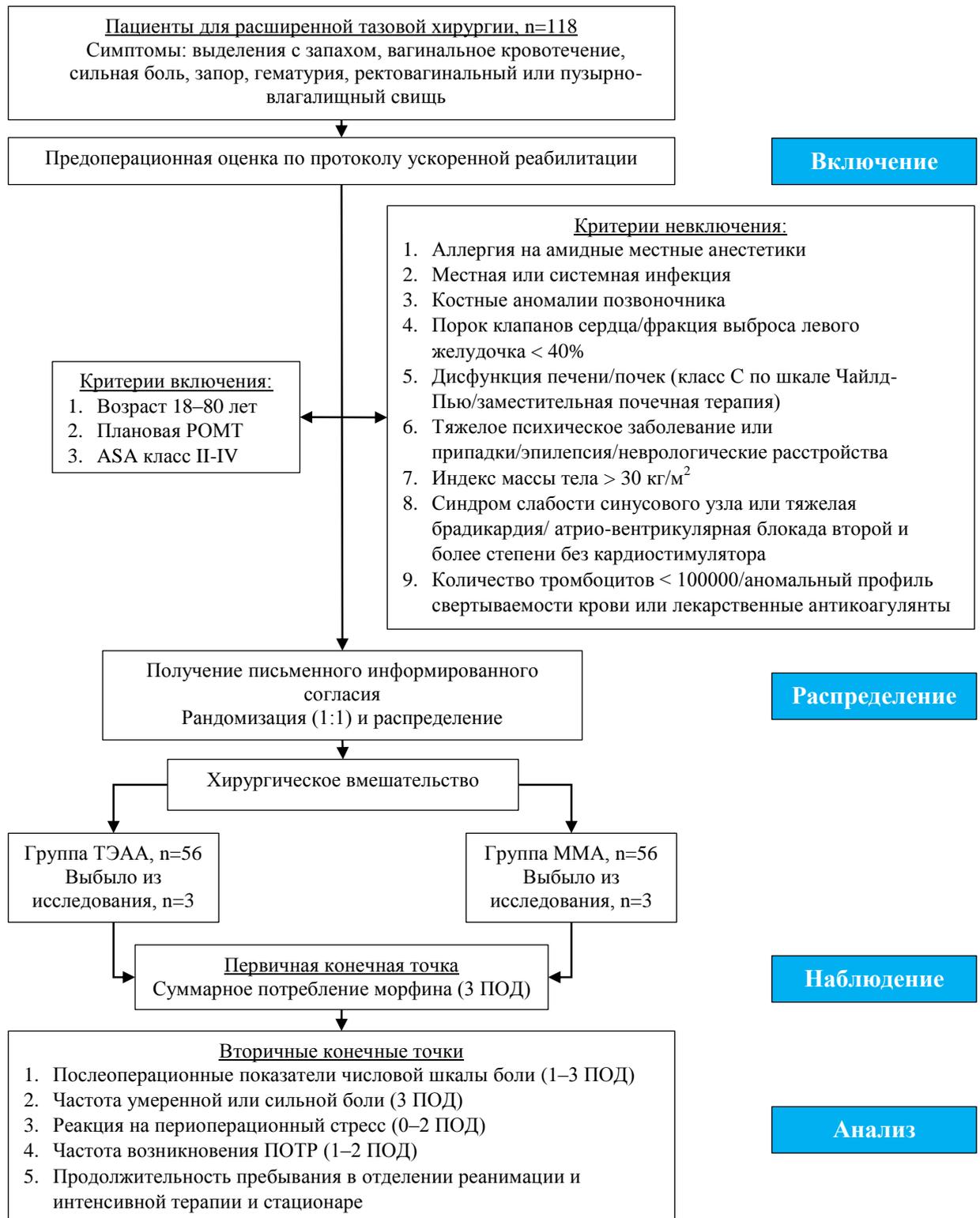
Это одноцентровое, проспективное, рандомизированное исследование с историческим контролем было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотр в 2013 года). Протокол исследования был разработан в соответствии со стандартами SPIRIT (2013 год) [209]. Локальный этический комитет при ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России одобрил проведение исследования пациентов, перенесших расширенные резекции органов малого таза (протокол № 10 13.10.2023). Все последовательные пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с физическим статусом II-IV класса Американского общества анестезиологов (ASA), которые были кандидатами на лечение по протоколу ускоренного восстановления, были отобраны для исследования после получения информированного согласия. Для соответствия критериям отбора в исследование, пациент должен был удовлетворять критериям включения и исключения (Таблица 1). Поточковая диаграмма исследования в соответствии с рекомендациями CONSORT [53] подробно представлена на Рисунке 1. График набора пациентов, вмешательств и оценки результатов представлен в Таблице 2.

Таблица 1 – Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Пациент, нуждающийся в РОМТ: цистэктомии, тазовой эквисцерации или комбинированной операции • Пациент в возрасте от 18 до 80 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18 до 31 кг/м² с добровольным участием и свободным письменным информированным согласием
Критерии невключения ²	<ul style="list-style-type: none"> • Лицо, которое не способно или не в состоянии дать информированное согласие • Пациент, нуждающийся в экстренной операции в течение 24 часов • Пациент с повышенной чувствительностью к местным анестетикам или опиоидам или к любым вспомогательным веществам, содержащимся в используемых продуктах • Хронический прием опиоидов, за исключением трамадола • Пациент, принимающий антидепрессанты, нейролептики, такие как неселективные (ипрониазид), селективные А (моклобемид), селективные В (селегилин), габалин (нейронтин), прегабалин • Пациент с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление [АД] < 90 мм рт. ст.) • Пациент с нарушением атриовентрикулярной проводимости без аппарата электрокардиостимуляции • Пациент с удлинённым интервалом QTc > 450 мс на предоперационной ЭКГ • Пациент с синдромом слабости синусового узла или тяжелой брадикардией с частотой сердечных сокращений < 50 уд/мин • Пациент с тяжелой дисфункцией печени или почек (степень С по шкале Чайлд-Пью или заместительная почечная терапия), препятствующей систематическому применению парацетамола и/или НПВС • Пациент, страдающий дыхательной недостаточностью, требующей длительной оксигенотерапии • Пациент с неконтролируемой эпилепсией

Продолжение таблицы 1

	<ul style="list-style-type: none"> • Противопоказания к эпидуральной анальгезии, включая аномальный свертывающий статус, местную инфекцию, ранее существовавший неврологический дефицит туловища или нижних конечностей, и заболевания позвоночника • Пациент с баллами ASA 5 • Пациент с фракцией выброса левого желудочка менее 40 % <ul style="list-style-type: none"> • Пациент с предоперационной когнитивной дисфункцией с баллами Mini-Mental Score (MMS) < 24, препятствующей достаточному пониманию опросника • Пациент с внутричерепной гипертензией
<p>Примечание. ¹Гистологическое подтверждение рака; ²Отсутствие распространения опухоли на ткани параметрия или стенки малого таза; увеличения тазовых и пара-аортальных лимфатических узлов; поражения брюшины или нескольких отделов кишечника; отдаленных метастазов.</p>	



Примечания: ММА – мультимодальная анальгезия; ПОД – послеоперационный день; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота, РОМТ – расширенные операции на органах малого таза; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ASA – Американское общество анестезиологов

Рисунок 1 – Поточковая диаграмма исследования

Таблица 2 – График включения пациентов, исследовательских вмешательств и оценки исходов

Временные точки	Периоды исследования							
	включение	распределение	пост-распределение				наблюдение	анализ
	осмотр анестезиолога	2 часа до операции	операция	1 ПОД	2 ПОД	3 ПОД	выписка из стационара	30 дней после операции
Набор пациентов								
Критерии включения	×							
Информированное согласие	×							
Базовые характеристики	×							
Рандомизация		×						
Исследовательские вмешательства								
Группа ТЭАА			×					
Группа ММА			×					
Оценка результатов								
Послеоперационная ЧШБ				×	×	×		
Послеоперационные МЭМ				×	×	×		
Экстренное обезболивание				×	×	×		
Время экстубации				×				
Показатели QoR-15					×			
Побочные эффекты ¹			×	×	×	×		

Продолжение таблицы 2

Временные точки	Периоды исследования							
	включение	распределение	пост-распределение				наблюдение	анализ
	осмотр анестезиолога	2 часа до операции	операция	1 ПОД	2 ПОД	3 ПОД	выписка из стационара	30 дней после операции
ПОТР/противорвотные средства				×	×	×		
Продолжительность пребывания в ОРИТ						×		
Послеоперационная госпитализация							×	
30-дневная послеоперационная боль								×
30-дневные нежелательные явления ²								×
<p>Примечание. ММА – мультимодальная анальгезия; МЭМ – миллиграмм-эквиваленты морфина; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПОД – послеоперационный день; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ЧШБ – числовая шкала боли; QoR – качество восстановления. ¹Гипотензия, брадикардия, десатурация, головокружение, головная боль, галлюцинации, кошмары. ²Инфаркт миокарда, остановка сердца, инсульт, кома, почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, повторная операция, переливание крови, смерть.</p>								

2.1.2 Рандомизация

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в одну из групп, которые либо получали комбинацию 0,375 % ропивакаина во время операции плюс 0,200 % ропивакаин после операции (группа ТЕАА, n = 56), либо периоперационное внутривенное введение опиоидов (группа ММА, n = 56) с использованием компьютерной генерации (<https://www.randomization.com>). Скрытие распределения было обеспечено путем помещения заданий в запечатанные, непрозрачные, последовательно пронумерованные конверты, которые вскрывались только по прибытии пациента в операционную. Врач анестезиолог-реаниматолог был осведомлен о групповом распределении из-за различий между методами анестезии.

2.1.3 Операция

Все пациенты были оперированы одним высококвалифицированным хирургом-онкоурологом. Робот-ассистированные РОМТ проводили с использованием хирургических систем DaVinci поколений Xi и Si (Intuitive Surgical Inc., США). Пять роботизированных рук и два вспомогательных порта использовали в обычной конфигурации, такой как цистэктомия с передней стыковкой для обеспечения транс брюшинного доступа. Пациентов размещали в положении Тренделенбурга под углом от 30° до 40°, и создавали карбоксиперитонеум путем инсуффляции углекислого газа под давлением 12–18 мм рт. ст.

2.1.4 Протокол ускоренной реабилитации после операции

У всех пациентов для стандартизации периоперационного лечения мы использовали протокол ускоренной реабилитации. Протокол был адаптирован к рекомендациям общества ускоренного восстановления [106, 156] и состоял из дооперационных, интраоперационных и послеоперационных мероприятий (Таблица 3).

Таблица 3 – Протокол ускоренной реабилитации

Временные точки	Элементы протокола
Перед операцией	Консультации и обучение, углеводная нагрузка, подготовка кишечника, оценка питания, план диеты, профилактический прием антибиотиков
Во время операции	Назогастральный зонд, ограничение инфузии, поддержание температуры тела, дренирование брюшной полости
1 ПОД	Обезболивание, послеоперационная жидкая диета
2 ПОД	Ранняя мобилизация, восстановление кишечника
3 ПОД	Прекращение рутинного введения анальгетиков, прием мягкой пищи
4 ПОД	Твердая пища
5 ПОД	Оценка критериев выписки
Примечание. ПОД – послеоперационный день.	

2.2 Анестезия и аналгезия

2.2.1 Общие положения

Предоперационную оценку проводил анестезиолог за 1–3 дня до операции. Оперативное лечение проводили пациентам со стандартным гемодинамическим мониторингом в условиях полностью оборудованной операционной, что позволяло немедленно выявлять и лечить нежелательные явления. В случае ухудшения состояния пациента прием исследуемых препаратов немедленно прекращали. По окончании операции пациенты находились под пристальным наблюдением на предмет возможных нежелательных явлений в ОРИТ. Наблюдение включало составление специальных бланков для каждого пациента через промежутки времени, начиная с момента выезда из операционной до 6, 12, 24 и 48 часов для ММА и до 72 часов для ТЭАА. Контролировали жизненно важные показатели, статические и динамические баллы ЧШБ, наличие ПОТР, уровни седации. Была создана цифровая база данных, а для записи прикроватных данных использовали ноутбук, подключенный к больничному серверу. Карты пациентов создавали в операционной, а врачи ОРИТ получали данные на ноутбук

через медицинскую информационную систему больницы «ПроМед», делали их видимыми для всех врачей и медсестер, участвующих в лечении пациентов. Заполненные формы историй болезни проверяли на полноту и правильность перед оцифровкой и статистическим анализом. Недостающие данные выявляли и, если возможно, извлекали из исходных данных и заносили в регистрационные формы. Недостающих данных, не обнаруженных в исходных данных, не ожидалось, поскольку все клинические данные в обязательном порядке собираются в медицинской информационной системе больницы, как и исходы всех онкологических хирургических больных.

2.2.2 Интраоперационный мониторинг

У всех пациентов применяли многофункциональный мониторинг по стандартам ASA (Datex AS/3, GE Healthcare, США), включавший электрокардиограмму (ЭКГ) в 3 отведениях, измерение сатурации крови кислородом (SpO_2), инвазивного АД и центрального венозного давления, биспектрального индекса (BIS; A-2000 SP, Aspect Medical Systems, США), мониторинг нейромышечной проводимости, капнографию, мульти газовый анализатор и измерение температуры тела. Оптимизацию гемодинамического статуса для достижения эффективной доставки кислорода к тканям во время операции проводили на основе неинвазивного мониторинга гемодинамических переменных, таких как сердечный выброс и сердечный индекс.

2.2.3 Общая анестезия

Все дозировки анестетиков обосновывали на скорректированной массе тела = идеальная масса тела + $0,4 \times$ (общая масса тела – идеальная масса тела), а затем титровали до эффекта, за исключением миорелаксантов, который дозировали в соответствии с идеальной массой тела [116]. После преоксигенации общую анестезию у всех пациентов начинали внутривенным введением болюса

пропофола в дозе 2 мг/кг и фентанила в дозе 2 мкг/кг. После подтверждения потери сознания (утрата ресничного рефлекса и значение BIS менее 60), оротрахеальную интубацию облегчали путем внутривенного введения болюса миорелаксанта рокурония бромид в дозе 0,6 мг/кг, а нервно-мышечную блокаду в процессе оперативного вмешательства обеспечивали с помощью периодического введения рокурония бромид в дозе 0,2 мг/кг для достижения адекватного мышечного расслабления, измеряемого стимуляцией периферических нервов (Train of Four [TOF] или Post-Tetanic Count [PTC] менее 1). Врач анестезиолог-реаниматолог выполнял интубацию трахеи с помощью видео-ларингоскопа. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозного аппарата Dräger Fabius Primus (Drägerwerk AG, Германия) в режиме протективной перемежающейся вентиляции с положительным давлением (IPPV) [145]: дыхательный объем от 6 до 8 мл/кг идеальной массы тела; положительное давление в конце выдоха от 5 до 14 см вод. ст. и маневры рекрутмента; фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе и частоту дыханий корректировали таким образом, чтобы поддерживать целевой уровень SpO₂ от 95 % до 99 % и целевое парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (EtCO₂) в пределах 35–45 мм рт. на протяжении всей операции. Наркоз поддерживали путем ингаляции севофлурана / десфлураном в кислородно-воздушной смеси (50–80 %) по усмотрению врача анестезиолога-реаниматолога, и титровали на основе скорректированной по возрасту минимальной альвеолярной концентрации 0,7–1,3 и значений BIS от 40 до 60. С целью аналгезии во время операции внутривенно вводили болюсы фентанила в дозе 50–100 мкг для поддержания артериального давления и частоты сердечных сокращений на уровне ± 20 % от исходных значений.

Инфузионную терапию во время операции, направленную на поддержание эволемии, оптимизировали на основании клинической оценки ударного объема в соответствии и общепринятыми рекомендациями [109, 110]. Для поддержания объема циркулирующей крови применяли внутривенное введение сбалансированного раствора электролитов со скоростью 1 мл/кг/час. В случае

значительного/неконтролируемого кровотечения пациенту проводили сбалансированное переливание препаратов крови под контролем тромбоэластограммы. Гемотрансфузию проводили, когда уровень гемоглобина в периоперационном периоде снижался до менее 80 г/л (менее 100 г/л у пациентов с ишемической болезнью сердца). Периоперационное введение свежезамороженной плазмы определяли, во-первых, наблюдаемым кровотечением в операционном поле и соглашением между врачом анестезиологом-реаниматологом и врачом онкоурологом, а во-вторых, количеством введенных эритроцитов. В целом, гемодинамическую стабильность поддерживали за счет регулировки глубины анестезии. Интраоперационную артериальную гипотензию, артериальную гипертензию, выраженную брадикардию, над желудочковую аритмию лечили в соответствии с рекомендациями [72]. В случае, когда интраоперационное систолическое АД было на 30 % ниже исходного уровня или менее 80 мм рт. ст. или среднее АД (САД) менее 60 мм рт. ст., внутривенно вводили болюс вазоактивного препарата фенилэфрина в дозе 50–100 мкг. Если, несмотря на это, САД сохранялось менее 60 мм рт. ст., начинали непрерывное введение норадреналина в дозе 0,1–0,3 мкг/кг/час для достижения уровня САД в диапазоне от 60 до 100 мм рт. ст. Интраоперационную артериальную гипертензию (систолическое АД более 140 мм рт. ст. или на 30 % выше исходного уровня) купировали эсмололом при тахикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) более 80 уд/мин) или урапидилом/никардипином при ЧСС менее 80 уд/мин. При брадикардии (ЧСС менее 45 уд/мин) внутривенно вводили болюс атропина в дозе 0,5–1,0 мг. Для поддержания температуры в носоглотке в пределах 36–37 °С использовали согревающие одеяла. При ушивании кожи и возвращении пациента в горизонтальное положение инсуффляцию ингаляционного анестетика и введение фентанила прекращали.

2.2.4 Техника выполнения торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии

За 1 час до индукции общей анестезии, в асептических условиях под местной анестезией, эпидуральный катетер вводили под контролем ультразвукового исследования (линейный ультразвуковой датчик с частотой 6–13 МГц; Sonosite, США) через иглу Tuohy 18-го калибра (Pajunk, Германия) на средне-грудном межпозвоночном уровне между Th8–Th9 и Th10–T11, точный уровень выбирал врач анестезиолог-реаниматолог; правильность установки проверяли с помощью теста потери сопротивления. Правильное позиционирование эпидурального катетера подтверждали тестовой дозой 3 мл 2 % лидокаина для исключения субарахноидального или внутрисосудистого введения. Появление плоскости потери чувствительности, указывающей на успешную блокаду, подтверждали потерей холодовой чувствительности или верифицировали штриховым укол-тестом через 5 мин после инъекции лидокаина. Катетер в эпидуральном пространстве продвигали на 4–5 см в краниальном направлении. Сбалансированный кристаллоидный раствор в дозе 500 мл вводили внутривенно перед индукцией для увеличения объема циркулирующей крови. В зависимости от массы тела пациента, в эпидуральное пространство вводили от 6 до 8 мл 0,375 % раствора ропивакаина с помощью инфузионной помпы CADD Legacy (модель 6300, Deltec Inc., США). После начала ТЭАА жизненные показатели пациентов регулярно контролировали на предмет системной токсичности местного анестетика. Если у пациентов сохранялось стабильное дыхание и кровообращение, не было нарушений движений нижних конечностей, учащенного сердцебиения, холодного пота и не было измененного ментального статуса, ТЭАА продолжали инфузией 6–8 мл/ч 0,375 % ропивакаина. В послеоперационном периоде применяли непрерывную эпидуральную инфузию раствора, содержащего 0,200 % ропивакаина с дополнительными болюсами, контролируемые пациентом. Начальная скорость инфузии составляла 6–8 мл/час, с максимальной скоростью инфузии 12 мл/час и с дополнительными болюсными

дозами 5 мл (время блокировки 1 час) с конца операции до первых 1–3 ПОД. Ежедневно оценивали состояние пациента и при необходимости подбирали дозировку местного анестетика и сопутствующее лечение. При необходимости скорость инфузии корректировали для поддержания ЧШБ на уровне менее 3 баллов в покое и менее 5 баллов во время мобилизации. Если в послеоперационном периоде пациент испытывал недостаточный контроль боли (ЧШБ более 4 баллов), несмотря на дополнительные обезболивающие препараты, эпидуральную инфузию возобновляли после 5 мл болюса местного анестетика. Если такая тактика эпидуральной анестезии не приводила к улучшению показателей боли, внутривенно вводили морфин в дозировке, указанной лечащим врачом. Скорость инфузии снижали, если возникал чрезмерный блок. ТЭАА прекращали по протоколу на 3 ПОД или ранее в случае незначительного эффекта или осложнений.

2.2.5 Техника проведения мультимодальной анальгезии

После индукции общей анестезии начинали внутривенное болюсное введение лидокаина в дозе 1,5 мг/кг с последующей непрерывной инфузией в дозе 1,5 мг/кг/час, которую прекращали через 4 часа после поступления в ОРИТ. После хирургического вмешательства применяли непрерывную инфузию морфина в дозе 0,5 мг/мл с контролируемым пациентом болюсом 2 мл и 15-минутной блокировкой через эластомерную инфузионную помпу (20 мг морфина, разведенного в 50 мл физиологического раствора, номинальный поток 2 мл/час). Решение о прекращении ММА принимал врач анестезиолог-реаниматолог на основе эффекта обезболивания и тяжести признаков и симптомов неблагоприятных событий у пациентов.

2.2.6 Послеоперационная аналгезия

Пациенты, перенесшие РОМТ, имели тщательно разработанный послеоперационный протокол обезбоживания, чтобы гарантировать, что хорошая регионарная анестезия поддерживается врачом анестезиологом-реаниматологом, который может внести изменения в эпидуральное обезбоживание. Измерение боли проводили по числовой шкале боли (ЧШБ, баллы от 0 до 10, где 0 = отсутствие боли и 10 = сильнейшая боль, которую можно представить) в состоянии покоя и при движении (отдых определяли как положение лежа на спине, а движение определяли как шесть поочередных подъемов ног), измеренных в определенные моменты времени. Баллы ЧШБ ≤ 3 классифицировали как хороший обезболивающий эффект, тогда как ЧШБ > 3 классифицировали как неудовлетворительный аналгетический эффект. Пациенты получали комбинацию внутривенных аналгетиков за 30 минут до окончания операции: 15 мг/кг парацетамола, 0,5 мг/кг (максимум 15–30 мг) кеторолака, 0,2 мг/кг морфина с последующим плановым повторным внутривенным введением 0,5–1 г парацетамола каждые 6–8 часов, максимум 4 г/сутки (Таблица 4). Первоначально морфин вводили внутривенно путем титрования 2–3 мг для получения числовой шкалы боли (ЧШБ < 3), а затем с помощью контролируемой пациентом морфиновой помпы следующим образом: болюс 1 мг, рефрактерный период 7 мин, максимальная доза 20 мг каждые 4 часа без непрерывной инфузии.

Таблица 4 – Интерпретация оценки боли

ЧШБ	Значение	Лечение
≤ 3	Легкая боль	Парацетамол 1 г/8 час в/в
3–6	Умеренная боль	Парацетамол 1 г/8 час в/в, кеторолак 15–30 мг/8–12 час в/в (в течение 48 ч), трамадол 50–100 мг/8 час в/в
≥ 7	Сильная боль	Парацетамол 1 г/6 час в/в, кеторолак 15–30 мг/6 час (в течение 48 часов), трамадол 100 мг/8 час в/в + морфин в титрованных дозах
Примечание. ЧШБ – числовая шкала боли.		

Применение дополнительных анальгетиков было оставлено на усмотрение лечащего врача при значениях ЧШБ более 3 баллов, несмотря на лечение морфином.

2.3 Послеоперационный период

2.3.1 Послеоперационное ведение

После завершения оперативного вмешательства все пациенты были переведены в ОРИТ для послеоперационного ухода, включая кислородную терапию и целенаправленную инфузионную терапию с использованием мониторинга сердечного выброса, непрерывный мониторинг жизненно важных функций каждые 5 мин в течение не менее 4 часов после прибытия в ОРИТ, а также контроль анальгетического, противорвотного и вазопрессорного лечения. Специализированная команда, обученная уходу за пациентами после РОМТ, вела всех послеоперационных пациентов. Поддержку кровообращения осуществляли для достижения заранее определенных конечных точек: САД более 65 мм рт. ст., сердечный индекс более 2,2 л/мин/м² и темп мочеотделения более 0,5 мл/кг/час. Электрокардиограмму, сатурацию крови кислородом, артериальное и центральное венозное давление контролировали постоянно. Плановые анализы крови включали измерение газов артериальной/венозной крови при поступлении в ОРИТ и несколько раз в день по требованию лечащего врача, а затем на первое, второе и третье утро ПОД.

По прибытии в ОРИТ и с интервалом в шесть часов были собраны стандартизированные критерии перевода из послеоперационной палаты (PACU-DC) [199], которые представляли собой модифицированную шкалу Альдрета, оценивающие девять параметров: седацию, дыхание, SpO₂, систолическое АД, ЧСС, боль, тошноту/рвоту, выделение мочи и температуру тела (Таблица 5). По каждому параметру пациенты получали от 0 до 3 баллов. Пациенты были переведены в хирургическое отделение при условии, что все индивидуальные

показатели были не более 1 балла, а кумулятивный (суммарный) балл составлял не более 4 баллов.

Таблица 5 – Критерии перевода из ОРИТ

Параметр	Балл	Определение
Седация	0	Полное пробуждение
	1	Пробуждение в ответ на речевую команду
	2	Пробуждение в ответ на физический раздражитель
	3	Отсутствует
ЧДД, вд/мин	0	Регулярное, со свободными дыхательными путями, с частотой 10–20
	1	Храпящее дыхание, ЧДД 10–20
	2	Нарушение дыхания, нерегулярное, обструктивное или с периодами апноэ, ЧДД 8–10 или > 20
	3	Недостаточное дыхание, ЧДД 0–7 или потребность в кислороде
SpO ₂ , %	0	≥ 94
	1	90–93
	2	85–89 или потребность в 0,5–2 л кислорода
	3	< 85 или потребность в > 2 л кислорода
Систолическое АД, мм рт.ст.	0	100–200
	1	90–99
	2	80–89 или > 200
	3	<80 или потребность в вазопрессорах
ЧСС, уд/мин	0	50–100
	1	45–49 или 101–120
	2	40–44 или 121–130
	3	< 40 или > 130
Боль в покое	0	Нет (ЧШБ = 0)
	1	Легкая (ЧШБ = 1–3)
	2	Умеренный (ЧШБ = 4–6)
	3	Выраженная (ЧШБ = 7–10)

Продолжение таблицы 5

Параметр	Балл	Определение
Тошнота/рвота	0	Нет
	1	Легкая
	2	Умеренный
	3	Сильная
Темп мочеотделения, мл/кг/ч	0	≥ 1
	1	0,5–0,99
	2	0,1–0,49
	3	Анурия
Температура тела, °С	0	36,0–37,9
	1	35,5–35,9 или 38,0–38,5
	2	35,0–35,4 или $> 38,5$
	3	< 35
Примечания. АД – артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧШБ – числовая шкала боли; SpO ₂ – сатурация крови кислородом.		

Для пациентов, не экстубированных в операционной, послеоперационная вентиляция легких и экстубация трахеи осуществлялась персоналом ОРИТ. Вентиляцию легких с положительным давлением продолжали до тех пор, пока пациенты не соответствовали следующим критериям для экстубации. Время экстубации рассчитывалось с момента перевода пациента в ОРИТ.

- 1) PACU-DC не менее 4 баллов.
- 2) Стабильные гемодинамические показатели при систолическом АД более 90 мм рт. ст.
- 3) FiO₂ менее 0,5.
- 4) Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) более 70 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) менее 50 мм рт. ст. без явного респираторного дистресса.
- 5) Нормальный кислотно-щелочной баланс с pH от 7,35 до 7,45.
- 6) Темп мочеотделения более 0,5 мл/кг/ч.

7) Стабильные метаболические параметры при температуре тела более 36,4 °С.

Соблюдали ограничительный протокол инфузионной терапии в количестве от 1 до 3 мл/кг/час кристаллоидов до возобновления нормального приема пищи. В случае артериальной гипотензии лечением первой линии являлось дополнительное болюсное введение 250–500 мл сбалансированного раствора кристаллоидов. Подход к поддержке послеоперационной функции желудочно-кишечного тракта был стандартизирован и соответствовал рекомендациям ускоренного восстановления для пациентов, перенесших цистэктомию. В течение 1 ПОД пациентам разрешалось пить прозрачные жидкости, включая энергетические напитки, до 1 000 мл. Начало приема пюре отмечалось на 2 ПОД, но не позднее 3 ПОД. Эзомепразол назначали в течение первых 2 ПОД. В рамках протокола неостигмин вводили подкожно в качестве про-кинетиического препарата в дозировке от 0,25 до 0,5 мг до трех раз в сутки, наряду с пероральными слабительными, начиная со 2 ПОД.

Мобилизацию пациентов, включая физические упражнения в постели, сидение вне постели, стояние и ходьбу в комнате, начинали как можно ранее, в идеале в 1 ПОД, если это было невозможно – не позднее следующего ПОД. Длительную мобилизацию, включая сидение в кресле, начинали на 2 ПОД.

2.3.2 Послеоперационное наблюдение

Частоту дыхания и сатурацию крови кислородом непрерывно контролировали с помощью адгезивного акустического датчика дыхания и пульсоксиметра, соответственно, не менее 24 ч после операции. Угнетение дыхания определяли как частота дыхания менее 10 вдохов в минуту продолжительностью не менее 25 секунд (устойчивое брадипноэ) или не менее 15 секунд (немедленное брадипноэ). Гипоксемию определяли как легкую при SpO₂ менее 94 %, умеренную при SpO₂ менее 90 %, тяжелую при SpO₂ менее 85 % продолжительностью более 20 секунд или более 20 % в течение 12-минутного

периода измерения при дыхании атмосферным воздухом. Гипотензивные эпизоды определяли как события, которые были связаны с анальгезией в соответствии с клинической документацией (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или менее 30 % от предоперационного значения). Брадикардию определяли как частоту сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту. Седативный эффект измеряли по 4-балльной шкале от 0 до 3 (0 = бодрствование; 1 = легкая сонливость, реакция на словесные команды; 2 = умеренная сонливость, реакция на болевую стимуляцию; 3 = чрезмерная сонливость, без реакции на болевую стимуляцию). Шкалу риска ПОТР по шкале Апфеля рассчитывали до операции на основании количества факторов риска: женский пол, статус курения, наличие в анамнезе ПОТР или укачивания, а также послеоперационное использование опиоидов [16]. Шкала риска варьировала от 0 до 4 баллов, при этом каждый балл предсказывал 20 % увеличение риска развития ПОТР. ПОТР была диагностирована врачом анестезиологом-реаниматологом, когда пациент жаловался на тошноту или эпизоды рвоты в течение первых 48 часов после операции. Тошноту определяли по субъективным ощущениям пациентов как неприятное ощущение в желудке, связанное с осознанием позывов к рвоте, в то время как рвоту определяли как энергичное выталкивание желудочного содержимого изо рта. Тяжесть ПОТР оценивали по 4-балльной шкале: 0 = нет тошноты; 1 = легкая тошнота (не мешает повседневной деятельности); 2 = умеренная тошнота (иногда мешает повседневной жизни); и 3 = тяжелая тошнота (неспособность выполнять какие-либо повседневные действия или более трех эпизодов рвоты) [154]. Для лечения ПОТР назначали внутривенные противорвотные препараты, если оценка тошноты составляла 2 и более балла (дексаметазон 4 мг или метоклопрамид 10 мг). Второй агент ондансетрона гидрохлорид 8 мг дозадобавляли, когда препарат первой линии не мог контролировать симптомы ПОТР в случае двух и более эпизодов рвоты. Противорвотные препараты для экстренной помощи вводились только по требованию, а не в плановом порядке. Определения основных нежелательных явлений после операции (инфаркт миокарда, остановка сердца, нарушение мозгового кровообращения, кома, острое почечное повреждение, тромбоэмболия

легочной артерии, раневая инфекция, сепсис/септический шок, повторная интубация трахеи, повторная операция, переливание крови, неспособность отлучения от аппарата ИВЛ) проводили в соответствии с критериями национальной программы повышения качества хирургической помощи Американского колледжа хирургов (ACS NSQIP). Пациенты, у которых развился тяжелый синдром системного воспалительного ответа или нестабильность гемодинамики на фоне инотропной поддержки, были переведены в ОРИТ для стабилизации состояния. Госпитализация в ОРИТ обычно требовалась в периоперационном периоде для инвазивного мониторинга и/или коррекции органной дисфункции. Пациентов выписывали домой, когда они: были мобильными; был достигнут адекватный контроль боли с помощью пероральных препаратов; могли есть и пить; имели жизненно важные показатели в пределах нормы и без тяжелых осложнений.

Качество послеоперационного восстановления (QoR-15) оценивали по 15 пунктам следующих 5 сегментов: физический комфорт, физическая независимость, психологическая поддержка, эмоциональный статус и боль [41, 211]. Каждый пункт оценивали по шкале от 0 до 10 (от 0 = ни разу до 10 = постоянно). Все пациенты заполняли анкету за день до операции и через 72 часа после операции. Оценку удовлетворенности проводили по 4-балльной шкале, от 0 до 3 (не удовлетворен = 0; умеренно удовлетворен = 1; хорошо = 2; отлично = 3).

2.4 Процедура мониторинга кортизола в крови

Вакуумные пробирки с гепарином использовали для отбора 3 мл крови через венозный доступ, когда пациенты поступали в операционную и оставались в ОРИТ и палате (исходный уровень, через 2 часа после разреза кожи, по завершении операции и через 24 часа и 48 часов после операции). Собранные образцы крови немедленно отправляли в лабораторию, центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 5 минут, а затем хранили при температуре 4 °С до

определения концентрации кортизола. Врач-лаборант проверял результаты анализов пациента и загружал их в систему управления лабораторной информацией. Уровень кортизола в плазме крови определяли методом радио-иммунного анализа.

2.5 Сбор информации

Ретроспективно и проспективно из электронных карт медицинской информационной системы «Промед» мы собрали демографические данные пациентов (возраст, пол, ИМТ, оценка ASA, наличие/отсутствие артериальной гипертензии и сахарного диабета, индекс коморбидности Чарльсона); исходные онкологические данные (тип, степень, стадия рака); данные о хирургическом вмешательстве (тип операции, время оперативного вмешательства, оцененная кровопотеря, тип анастомоза и отведения мочи); периоперационные данные (дозы использованных анальгетиков фентанила и ропивакаина, объем аллогенного переливания крови, интраоперационное использование вазопрессоров); данные о послеоперационной анальгезии (интенсивность послеоперационной боли, оцененной с помощью ЧШБ через 0, 3, 6, 12, 18, 24, 48 и 72 часа после операции, потреблении морфина в первые 48 часов после операции, дополнительные анальгетики при послеоперационной боли, необходимые в течение 72 часов после операции) и больших и малых побочных эффектах, зарегистрированных в течение 48 часов после операции (применении противорвотных средств для лечения ПОТР; также респираторные, сердечно-сосудистые и другие осложнения); основные этапы послеоперационного выздоровления в стационаре (количество дней в ОРИТ, дни до появления первого метеоризма, дни до первого опорожнения кишечника, дни до первой переносимости жидкой диеты и регулярной диеты, дни до мобилизации, длительность послеоперационной госпитализации), которые сравнивались между когортами. Не было исключений пациентов по стадии рака или гистологии.

2.6 Основные исходы и критерии оценки

2.6.1 Первичные исходы

1. Потребление опиоидов рассчитывали для интраоперационного периода, периода пребывания в ОРИТ, и во время послеоперационного восстановления как МЭМ (в миллиграммах). Все опиоидные препараты и дозы были переведены в МЭМ, согласно перечню Stanford University Lexicomp [36]. Препараты, не включенные в перечень, переводили в дозу морфина в соответствии с ранее опубликованными эквивалентными анальгетическими дозами [19, 42, 236].

2. Для оценки боли через 24, 48 и 72 часа после операции использовали числовую шкалу (ЧШБ 0–10; 0 = отсутствие боли, 10 = наихудшая боль, которую только можно себе представить). Числовая шкала боли более 3 баллов обозначала клиническое значение неприемлемой боли. Подсчитывали количество эпизодов послеоперационной боли (ЧШБ более 3 баллов) в покое и при кашле в течение 48 часов после экстубации трахеи.

2.6.2 Вторичные исходы

Качество восстановления измеряли с помощью опросника QoR-15 [153, 219] на 1–3 ПОД. Шкала QoR-15 является универсальным инструментом для измерения общего качества выздоровления и предоставляет непрерывную переменную с минимальным баллом 0 и максимальным баллом 150, а также содержит наиболее актуальные вопросы, касающиеся 5 областей (эмоциональный статус, физический комфорт, психологическая поддержка, физическая независимость и боль) общего самочувствия и восстановления после операции. Шкала QoR-15 в настоящее время является наиболее надежным и воспроизводимым инструментом для определения качества послеоперационного восстановления [211]. Ее использование было рекомендовано для оценки самочувствия пациента [185]. Оценка QoR-15 была получена с помощью

самостоятельно заполненного опросника и состояла из 15 пунктов, оцениваемых по 11-балльной шкале, с общим баллом (сумма каждого пункта) в диапазоне от 0 до 150 (0 за очень плохое выздоровление и 150 за отличное качество выздоровления).

Через 72 часа после операции пациентов просили оценить свою удовлетворенность анестезией и анальгезией по 5-балльной шкале Ликерта [150] (5 = очень удовлетворены; 4 = удовлетворены; 3 = нейтральны; 2 = не удовлетворены; и 1 = очень недовольны).

Для оценки эффективности протокола опиоид-сберегающего обезбоживания мы выбрали первичные критерии, ориентированные на выздоровление пациентов. Числовую шкалу боли оценивали в покое и движении в течение начального шестичасового периода после операции (ранняя фаза), периода от шести до двадцати четырех часов (средняя фаза) и периода от двадцати четырех часов до семидесяти двух часов (поздняя фаза).

Представления пациентов о послеоперационном обезбоживании оценивали с помощью опросника International Pain Outcomes, который был распространен среди пациентов при выписке. Этот опросник включал в себя ключевые результаты послеоперационного обезбоживания на уровне пациента, включая воспринимаемый контроль боли, уровень активности, психиатрические симптомы (т. е. чувство тревоги, депрессии, страха или беспомощности) и соматические симптомы (т. е. тошноту, сонливость, зуд или головокружение). Вопросы, связанные с этими темами, оценивались по шкале от 0 до 10, где 0 = отсутствие симптомов, а 10 = тяжелые симптомы. Опросник достиг удовлетворительного психометрического качества как по надежности, так и по валидности [176].

Опиоид-опосредованные побочные эффекты включали запор, седативный эффект, зуд, потоотделение и спутанность сознания, делирий или возбуждение. Послеоперационную тошноту и рвоту оценивали по шкале от 0 (отсутствие тошноты) до 10 (тошнота и рвота).

Осложнения были определены в соответствии с международными рекомендациями (ESAIC, ESICM) [210], в течение 30 дней после операции, как

указано в Таблице 6.

Хирургические осложнения определялись как любая повторная госпитализация в течение 1 месяца после выписки, классифицированные с использованием классификации Клавиен-Диндо (C-D) [67].

Таблица 6 – Определение послеоперационных осложнений

Послеоперационная неврологическая дисфункция	Послеоперационный делирий, оцениваемый с помощью метода оценки спутанности сознания в ОРИТ (CAM-ICU) [65] Инсульт, определяемый как быстро развивающийся клинический синдром очагового нарушения функции головного мозга, длящийся > 24 часов или приводящий к летальному исходу, с подтверждением рентгенологического обследования на компьютерной томографии головного мозга
Острое повреждение почек	Повышение уровня послеоперационного креатинина $\geq 50\%$ и/или 26,5 мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем до операции и/или диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов Начало непрерывной заместительной почечной терапии, определяемой лечащим врачом
Острая дыхательная недостаточность	Неинвазивная вентиляция легких или, интубация трахеи > 24 часов или повторная интубация трахеи
Легочные осложнения	Ателектаз, пневмония, легочная аспирация – подтвержденные клиническими признаками, анализом газов крови и рентгенологическими данными Острый респираторный дистресс-синдром – Берлинское определение
Сердечно-сосудистые осложнения	Послеоперационный инфаркт миокарда (4-е универсальное определение инфаркта миокарда) [99] Желудочковая аритмия требующие лечения (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) Кардиогенный шок, определяемый лечением инотропными препаратами (добутамин, левосимендан, адреналин)
Смерть до 30 ПОД	—
Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	

2.7 Статистический анализ

Исследование было направлено на выявление различий в первичных исходах между группами ТЭАА и ММА. Кумулятивное потребление опиоидов и баллы ЧШБ и QoR-15 были наблюдаемыми первичными исходами, и размер выборки был рассчитан на их основе. Коэффициент вариации послеоперационного расхода морфина, равный 0,5, был принят при расчете мощности (программное обеспечение PASS, версия 15.0.1, NCSS LLC., США) на основе представленных значений стандартного отклонения или межквартильного диапазона, основанных на пилотном исследовании (10 пациентов в каждой группе). Используя двусторонний тест для соотношения средних (со статистической мощностью 80 % ($1-\beta$) и уровнем значимости $\alpha = 0,05$), потребовалось 52 пациента в группе, чтобы показать снижение потребления морфина на 25 % в течение 72 часов в группе ТЭАА по сравнению с группой ММА. Расчет размера выборки для выявления разницы в 1,0 балла по шкале ЧШБ на основе значения стандартного отклонения 1,3 показал, что требуется 52 пациента в каждой группе, учитывая, что α составляет 0,05 при двустороннем тесте и степени 0,8. Изменение на 10 баллов по шкале QoR-15 было сочтено клинически значимым различием, основанным на клиническом опыте и рекомендациях экспертов. При одинаковом уровне значимости и мощности размер выборки для каждой группы, рассчитанной по шкале QoR-15, составил 52 человека. Таким образом, для выявления этой разницы потребовался общий размер выборки в 104 пациента. Чтобы избежать снижения мощности из-за возможных 10 % отсевов, мы включили 118 пациентов, и пациенты из пилотного исследования были исключены. Они были рандомизированы в группы ТЭАА и ММА в соотношении, равным 1:1. Объем выборки оценивали по формуле:

$$n = 2 \times (Z\alpha + Z[1 - \beta])^2 \times P \times q / d^2 [34],$$

где $Z\alpha$ – стандартная нормальная переменная, равная 1,96; степень была установлена на уровне 80 %; уровень значимости (α) – на уровне 5 %; величина эффекта равна d , а $q - 1 - P$, где P – предварительная оценка распространенности РОМТ в нашей Клинике. Уменьшение послеоперационной боли на 40 % считалось значимым фактором эффективности апробированного протокола персонифицированного ОСО (ПОСО). Таким образом, минимальный размер выборки составил 34 пациента; нам нужно было минимум 17 в группе ПОСО и 17 в группе до ПОСО.

Все статистические анализы мы выполнили с помощью программного обеспечения MedCalc версии 20.105 для Windows (MedCalc® Software Ltd, Бельгия; <https://www.medcalc.org>; 2022). Все представленные тесты были двусторонними, а значимость была установлена на уровне p менее 0,050. Нормальное распределение количественных данных было подтверждено с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде медианы (25–75 % межквартильного размаха) для непрерывных переменных или числа пациентов (доли в процентах) для категориальных переменных. Для проверки различий между медианами был применен U-критерий Манна – Уитни. Внутригрупповые различия проверяли с помощью парного t -критерия или критерия знакового ранга Вилкоксона с поправкой Бонферрони, в зависимости от ситуации. Сравнение категориальных переменных между группами проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера, если ожидаемые значения в одной из ячеек таблицы сопряженности были меньше 5. Определение факторов риска слабого анальгетического эффекта было проведено с помощью бинарной логистической регрессии для одномерного анализа.

ГЛАВА 3 ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, СВЕДЕНИЯ ОБ ОПЕРАЦИИ, ДАННЫЕ ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДАХ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ НАБЛЮДЕНИИ

С сентября 2020 г. по декабрь 2022 г. в исследование было последовательно включено 118 пациентов. Неожиданные интраоперационные или периоперационные осложнения, не связанные с анальгетическим режимом, требовавшие перехода к открытым операции; снижение уровня сознания после операции; потребность в послеоперационной искусственной вентиляции легких; неполные данные имели место в 6 случаях, поэтому данные только 112 пациентов были отобраны для окончательного анализа. Из них поровну по 56 пациентов получали ТЭАА или ММА для периоперационного обезболивания.

3.1 Исходные характеристики групп пациентов

Исходные характеристики групп пациентов, включая сопутствующие заболевания и классификацию ASA, представлены в Таблице 7. Общая медиана возраста пациентов составила 58,3 (46,1–77,4) лет, 82,1 % были мужчины, медиана ИМТ составила 25,2 (18,1–31,6) кг/м², медиана индекса коморбидности Чарльсон составила 3 (2–6) балла, медиана ASA составила 3 (2–3) класса. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, частоте артериальной гипертензии или сахарного диабета и другим ключевым характеристикам.

Таблица 7 – Исходные характеристики групп пациентов

Характеристики	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Возраст, лет	57,3 (44,9–74,1)	58,9 (46,8–79,2)	0,631
Пол, мужской	44 (78,6)	46 (82,1)	0,642
Рост, см	164,2 (154,4–172,6)	166,9 (159,1–174,5)	0,390
Масса тела, кг	68,1 (61,5–74,9)	70,2 (57,9–82,3)	0,590

Продолжение таблицы 7

Характеристики	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
ИМТ, кг/м ²	25,3 (18,3–29,8)	25,1 (17,9–30,1)	0,935
Артериальная гипертензия	27 (48,2)	26 (46,4)	0,849
Сахарный диабет	9 (16,1)	8 (14,3)	0,792
Индекс коморбидности Чарльсон, баллы	6 (5–6)	6 (4,6–6,4)	1,000
Класс ASA, II	9 (16,1)	10 (17,9)	0,801
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %–75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ИМТ – индекс массы тела; ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ASA – Американское общество анестезиологов.			

3.2 Интраоперационные характеристики групп пациентов

Интраоперационные характеристики приведены в Таблице 8. Общая медиана времени оперативного вмешательства составляла 414 минут. Интраоперационная кровопотеря составляла 387 мл, 5 пациентам с выраженной гемодинамической нестабильностью вследствие сильного кровотечения потребовалось переливание крови. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по времени операции, интраоперационной кровопотере и потребности в гемотрансфузии, и объему инфузионной терапии.

Таблица 8 – Интраоперационные характеристики групп пациентов

Характеристики	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Длительность операции, мин	408 (298–546)	421 (299–569)	0,765
Оцененная кровопотеря, мл	399 (213–575)	375 (200–626)	0,748
Переливание крови, мл	270 (250–511)	290 (250–602)	0,730
Инфузионная терапия, мл	3 900 (3 050–5 170)	4 191 (3 400–4 951)	0,404
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.			

3.3 Протокол ускоренного восстановления и послеоперационные осложнения

После операций все пациенты были госпитализированы в ОРИТ. Ни один пациент не нуждался в послеоперационном переливании крови и не страдал от когнитивных нарушений из-за длительного положения Тренделенбурга. Средняя частота соблюдения протокола ускоренного восстановления у наших пациентов составило 65,2 %. Анализ реализации различных элементов протокола ускоренного восстановления представлен в Таблице 9. Самыми сложными мероприятиями были предоперационное консультирование и обучение, а также оптимизация состояния здоровья, которые были выполнены только у 59,8 % и 29,5 % пациентов, соответственно. Что касается интраоперационного периода, то ограничение инфузионной нагрузки около 1 мл/кг/ч было выполнено у 75,0 % пациентов, удаление назогастрального зонда у 69 % пациентов. Послеоперационный протокол был труднодостижим с точки зрения раннего начала приема твердой пищи (64,3 % пациентов).

Таблица 9 – Сведения о реализации протокола ускоренного восстановления

Временная точка	Пункт ускоренного восстановления	Пациенты
Предоперационный период	Консультирование и обучение	67 (59,8)
	Оптимизация состояния здоровья	33 (29,5)
	Отсутствие механической подготовки кишечника	100 (89,3)
	Углеводная нагрузка	67 (59,8)
	Отсутствие голодания	78 (69,6)
Интраоперационный период	Премедикация	6 (5,4)
	Антимикробная профилактика	101 (90,2)
	Профилактика ТЭЛА	106 (94,6)
	Стандартный протокол анестезии	112 (100)
	ТЭАА	56 (50,0)
	Ограничение инфузионной нагрузки	84 (75,0)
	Удаление назогастрального зонда	78 (69,6)

Продолжение таблицы 9

Временная точка	Пункт ускоренного восстановления	Пациенты
Послеоперационный период	Профилактика кишечной непроходимости	100 (89,3)
	Ранняя мобилизация	1–2 ПОД – 82 (73,2)
	Ранний прием жидкости	1 ПОД – 89 (79,5)
	Ранний прием твердой пищи	2 ПОД – 72 (64,3)
Среднее соответствие требованиям протокола		73 (65,2)
Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.		

Нами было выявлено статистически значимое сокращение времени до достижения важных этапов послеоперационного восстановления, включая дни до восстановления моторики желудочно-кишечного тракта, более короткое время до первого метеоризма) и первой мобилизации (дней до первого вставания на ноги) у пациентов группы ТЭАА в сравнении с пациентами группы ММА (Таблица 10). Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по времени начала перорального приема пищи.

Таблица 10 – Переменные раннего послеоперационного восстановления

Переменная	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Первая мобилизация, ПОД	2 (2–3)	3 (2–4)	0,025
Первый метеоризм, ПОД	2 (1–3)	4 (3–6)	0,048
Первый прием пищи, ПОД	3 (2–5)	4 (3–6)	0,510
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %–75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ПОД – послеоперационный день; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.			

В общей сложности, 34 осложнения Клавиен-Диндо II степени имели место у 27 (24,1 %) пациентов, также у 19 (16,9 %) пациентов были зарегистрированы 24 осложнения Клавиен-Диндо степени IIIa–IIIb и 1 (1,8 %) осложнение Клавиен-Диндо IV степени (Таблица 11). У пациентов, перенесшего сверхнизкую переднюю резекцию и простатэктомию с двусторонней имплантацией

мочеточников, несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза была в 5 случаях, что потребовало прямой цистоскопии с двусторонним стентированием мочеточников. У 9 пациентов развилась инфекция мочевыводящих путей. Восемь пациентов были повторно госпитализированы по поводу абсцесса органов малого таза и пиелонефрита. Другие осложнения включали абсцесс таза, урологический сепсис и колит, вызванный *C. difficile*. Только 3 пациентам (2,7 %) потребовалась повторная операция, в то время как остальным пациентам проводилось консервативное лечение с помощью рентгенологических/местных хирургических вмешательств или регулярных перевязок ран и назначения антибиотиков. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по частоте незначительных (Клавиен-Диндо II) и серьезных (Клавиен-Диндо III, IIIb и IV) хирургических осложнений.

Таблица 11 – Послеоперационные осложнения

Осложнения	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Общая частота осложнений	25 (44,6)	21 (37,5)	0,447
Классы Клавиен-Диндо, II/III-IV	18/14	16/10	0,791
Послеоперационное кровотечение	4 (7,1)	3 (5,4)	1,000
Раневая инфекция, несостоятельность анастомоза	2 (3,6)	3 (5,4)	0,682
Инфекция мочевыводящих путей	4 (7,1)	5 (8,9)	1,000
Послеоперационная лихорадка	4 (7,1)	6 (10,7)	0,742
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000
Инфаркт миокарда	1 (1,8)	0	1,000
Пневмония	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000
Сепсис	3 (5,4)	2 (3,6)	1,000
Острое почечное повреждение	1 (1,8)	2 (3,6)	1,000
Повторная интубация трахеи	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000
Продленная (> 48 час) ИВЛ	2 (3,6)	1 (1,8)	1,000
Повторная операция	2 (3,6)	1 (1,8)	1,000
Повторная госпитализация	4 (7,1)	4 (7,1)	1,000
Летальность	1 (1,8)	0	1,000

Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

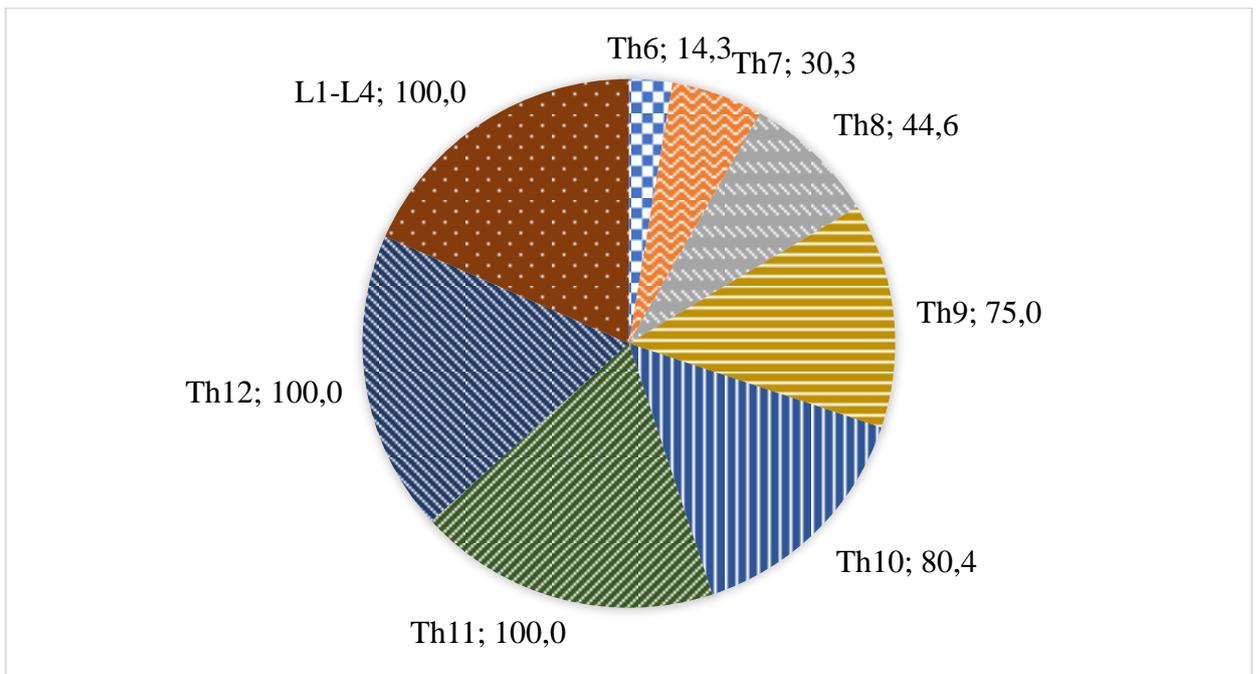
ГЛАВА 4 АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ, И ИСХОДЫ

4.1 Установка эпидурального катетера

Успешная установка эпидурального катетера была достигнута у всех 56 пациентов. Эпидуральный катетер вводили в межпозвоночные промежутки Th8–Th9 (n = 31; 55,4 %), Th9–Th10 (n = 14; 25,0 %) и Th10–Th11 (n = 11; 19,6 %). Эпидуральный катетер был удален на 1 ПОД у 2 (3,6 %) пациентов, что было связано с окклюзией и дислокацией. У 12 (21,4 %) пациентов эпидуральная анальгезия была прекращена до 3 ПОД, что было обусловлено незначительным эффектом и длительным лечением в ОРИТ из-за других послеоперационных осложнений.

4.2 Сенсорная блокада

Медиана сенсорной блокады соматической боли в группе ТЭАА до индукции анестезии составляла от Th9 до L4. У восьми (14,3 %) пациентов было наибольшее количество дерматомов, достигавших Th6, и у всех пациентов наибольшее количество дерматомов в каудальном отделе достигало L4. На Рисунок 2 показана степень покрытия сенсорного блока в группе ТЭАА.



Примечание. Значения представлены в виде процентов.

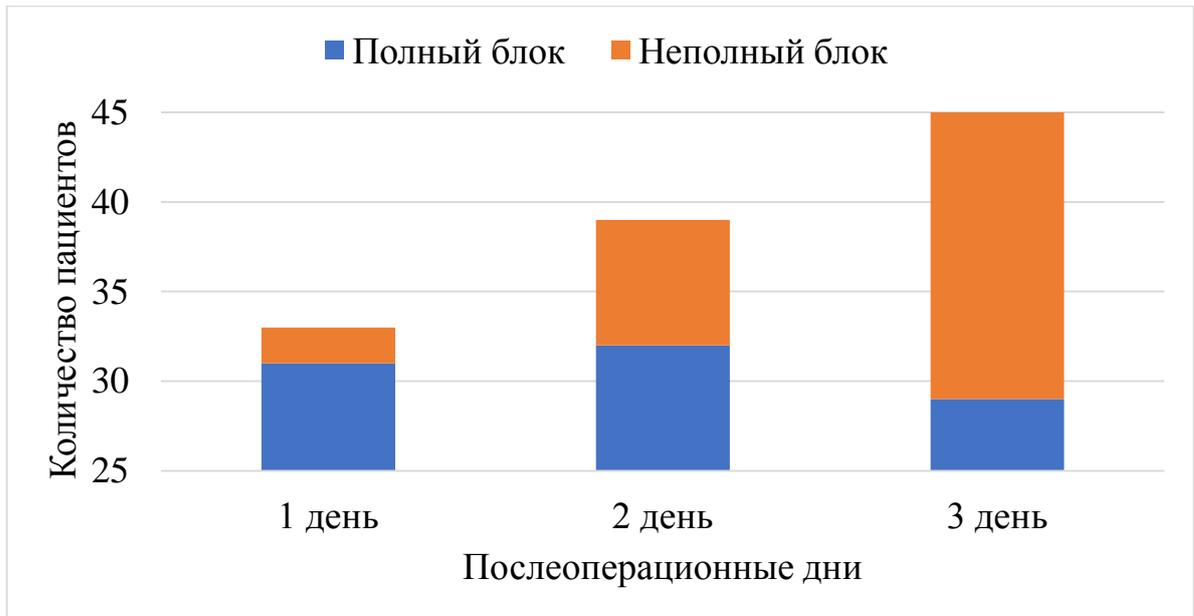
Рисунок 2 – Распространенность сенсорного блока у пациентов группы торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии.

Значения представлены в виде процентов

4.3 Диапазоны сенсорных блоков

Полную эпидуральную блокаду определяли как двустороннюю потерю чувствительности в дерматомах T9-L4, так как этот диапазон охватывал все порты брюшного доступа и большую часть операционного поля. Если блок дерматома не мог быть определен, его считали неполным/отсутствующим.

Из числа пациентов, получавших ТЭАА, степень блокады была зафиксирована у 33 (58,9 %), 39 (69,6 %) и 45 (80,4 %) пациентов на 1–3 ПОД, соответственно (Рисунок 3). Полная блокада была выявлена у 31 (93,9 %), 32 (82,0 %) и 29 (64,4 %) пациентов в соответствующие дни, об отсутствии блокады не сообщалось.



Примечание. Значения представлены в виде доли пациентов.

Рисунок 3 – Качество эпидуральной блокады у пациентов группы торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии

4.4 Сравнение глубины анестезии между группами пациентов

За все время операции минимальная альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика статистически значимо увеличивалась после наложения карбоксиперитонеума, и была статистически значимо меньше у пациентов группы ТЭАА в сравнении с пациентами группы ММА (Таблица 12).

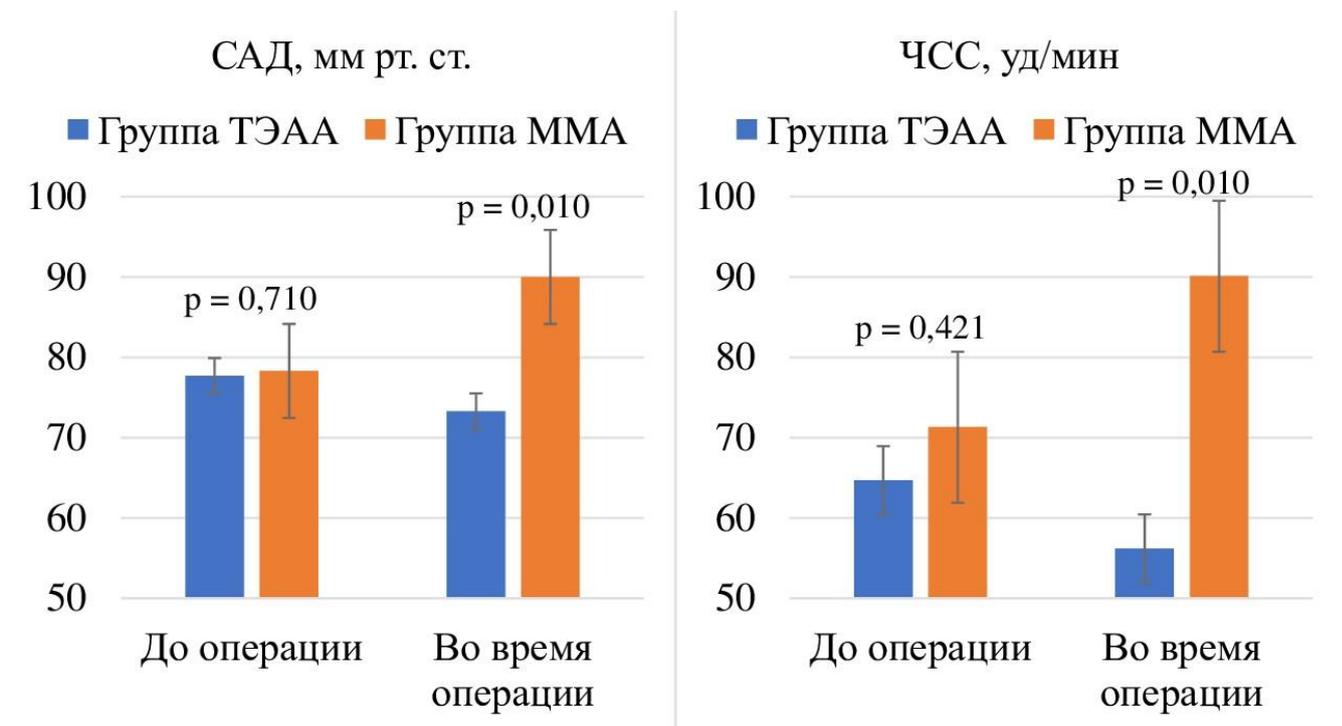
Таблица 12 – Сравнение минимальных альвеолярных концентраций между группами пациентов

Группа	До наложения карбоксиперитонеума	В течение операции	После десуффляции газа
ТЭАА	0,76 (0,58–0,94)	1,02 (0,78–1,33)	0,17 (0,12–0,22)
ММА	1,32 (1,06–1,58)	1,29 (1,08–1,61)	0,37 (0,26–0,48)
Значение p	0,001	0,041	0,001

Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %–75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

4.5 Сравнение центральной гемодинамики между группами пациентов

Среднее артериальное давление было снижено до операции и статистически значимо повышено после установления карбоксиперитонеума в группе ММА. При сравнении величины среднего артериального давления, измеренного до начала операции и после кожного разреза, не выявило существенных различий в группе ТЭАА (Рисунок 4). Частота сердечных сокращений была снижена до операции и статистически значимо повышена после наложения карбоксиперитонеума в группе ММА. Интраоперационная величина частоты сердечных сокращений была снижена в сравнении с исходной до операции в группе ТЭАА.



Примечания: Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; САД – среднее артериальное давление; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рисунок 4 – Сравнение САД и ЧСС до и после разреза кожи между группами пациентов

В группе ММА были отмечены статистически значимо более высокие максимальное давление в дыхательных путях и частота артериальной гипертензии, и статистически значимо меньшие значения парциального давления кислорода и рН в артериальной крови (Таблица 13).

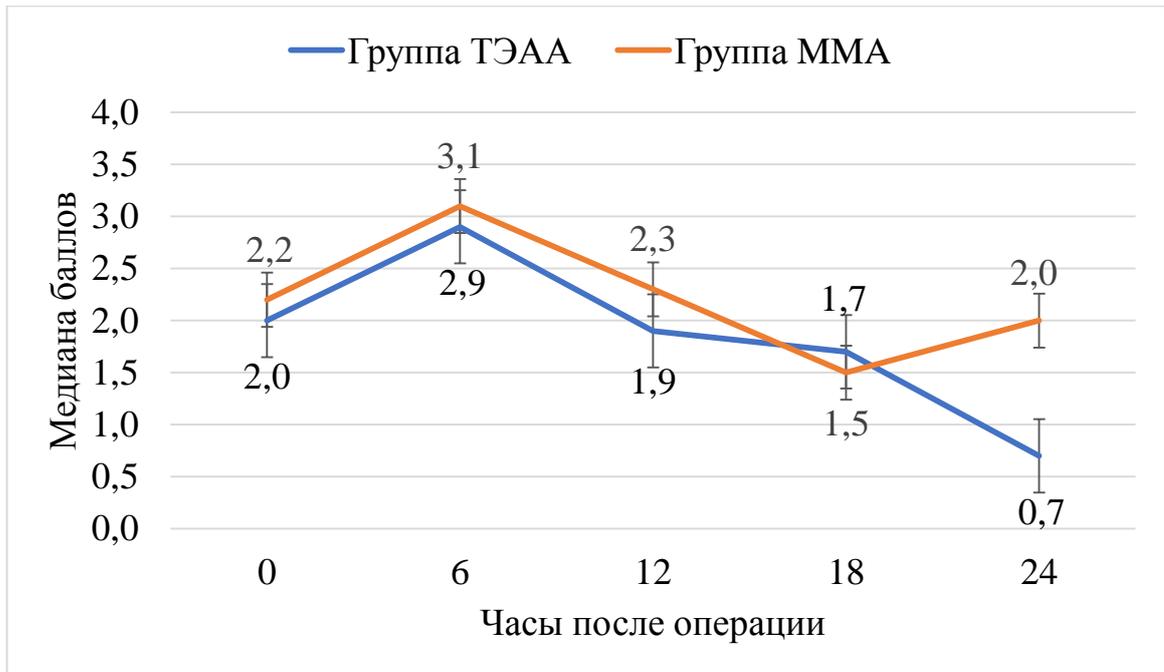
Таблица 13 – Интраоперационные анестезиологические данные

Переменная	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
САД > 110 мм рт. ст., n (%)	0 (0)	14 (25,0)	< 0,001
Давление в дыхательных путях, см вод. ст.	22 (20–24)	28 (24–30)	< 0,001
FiO ₂ , %	43 (41–45)	41 (34–43)	0,131
PaO ₂ , мм рт. ст.	105,0 (82,5–120,0)	90,0 (82,5–105,0)	0,012
PaCO ₂ , мм рт. ст.	43,5 (39,7–48,0)	42,7 (39,0–45,0)	0,560
рН	7,34 (7,29–7,36)	7,31 (7,27–7,33)	0,016
Лактат, ммоль/л	0,8 (0,7–1,1)	0,9 (0,7–1,1)	0,188

Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ММА – мультимодальная анальгезия; САД – среднее артериальное давление; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

4.6 Оценка PACU-DC

На Рисунке 5 представлена динамика медиан общей оценки PACU-DC в течение первых 24 часов после операции с шестичасовыми интервалами, демонстрирующая аналогичные результаты в двух группах пациентов. Самый высокий балл был зарегистрирован через 6 часов для обеих групп, с медианой баллов 2,9 (1,2–4,6) и 3,1 (1,4–4,8) для групп ТЭАА и ММА, соответственно (p = 0,535). Через 6 часов у 11 (19,6 %) пациентов группы ТЭАА параметр дыхания превышал единицы, по сравнению с 9 (16,1 %) пациентами группы ММА (p = 0,630).



Примечания: Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

Рисунок 5 – Общий балл RASU-DC с момента поступления в ОРИТ
Периоперационные обезболивающие средства

Интраоперационное введение фентанила было статистически значимо уменьшено с 0,38 мкг/кг/час до 0,16 мкг/кг/час в группе ТЭАА в сравнении с группой ММА, соответственно (Таблица 14). Кумулятивное введение опиоидов, измеренное в суммарном МЭМ в течение первых 72 часов после операции, было статистически значимо уменьшено с 0,58 мг/кг до 0,26 мг/кг в группе ТЭАА в сравнении с группой ММА, соответственно. Пациентам группы ТЭАА было назначено меньше наркотиков в сравнении с пациентами группы ММА в 1 ПОД (4,3 мг против 13,9 мг), 2 ПОД (7,0 мг против 19,9 мг) и 3 ПОД (10,9 мг против 16,5 мг). В течение первых 72 часов после операции анальгетический эффект ТЭАА был удовлетворительным у 50 (89,3 %) пациентов, в то время как остальные пациенты страдали от боли (ЧШБ более 3 баллов) и нуждались во введении опиоидов не менее одного раза в течение периода 1–3 ПОД. Опиоиды были назначены 1 пациенту (1,8 %), 2 пациентам (3,6 %) и 3 пациентам (5,4 %),

соответственно. Число пациентов, которым требовались анальгетики для экстренной помощи из-за неадекватной анальгезии, было статистически значимо меньше в группе ТЭАА, чем в группе ММА, хотя виды использованных анальгетиков статистически значимо не различались между группами пациентов. Использование других ненаркотических анальгетиков было одинаковым в обеих группах пациентов.

Таблица 14 – Периоперационные анальгетики

Параметр	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Дозы наркотических анальгетиков			
Интраоперационное введение фентанила, мкг/кг/час	0,16 (0,08–0,17)	0,38 (0,32–0,40)	< 0,001
Послеоперационное введение наркотиков МЭМ, мг/кг	0,26 (0,14–0,71)	0,58 (0,50–0,94)	0,018
Повторное введение	6 (10,7)	15 (26,8)	0,030
Дозировка других анальгетиков			
Кеторолак, мг/кг	0,26 (0,16–0,34)	0,87 (0,44–0,98)	< 0,001
Парацетамол, мг	1 500 (1 000–3 000)	1 500 (1 000–3 000)	1,000
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %-75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ММА – мультимодальная анальгезия; МЭМ – миллиграмм-эквиваленты морфина; ПОД – послеоперационный день; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.			

4.7 Периоперационные изменения концентрации кортизола в крови

Периоперационные изменения концентрации кортизола в крови в течение времени имели статистически значимые различия между группами пациентов (Таблица 15). Концентрация кортизола увеличилась через 2 часа после разреза кожи в сравнении с базовым уровнем (213,0 нмоль/л против 153,8 нмоль/л; $p < 0,001$) в группе ММА, но не в группе ТЭАА (169,6 нмоль/л против 164,3 нмоль/л; $p = 1,000$).

Таблица 15 – Сравнение интраоперационной концентрации кортизола в крови между группами пациентов

Временные точки	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Перед операцией, нмоль/л	164,3 (122,8–184,3)	153,8 (117,4–171,7)	0,341
Через 2 часа после разреза кожи, нмоль/л	169,6 (120,1–191,8)	213,0 (177,3–243,3)	0,001
Значение p	0,692	< 0,001	—

Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

Послеоперационная концентрация кортизола в группе ТЭАА была статистически значимо меньше, чем в группе ММА (Таблица 16). Концентрация кортизола в группе ТЭАА статистически значимо увеличилась в сравнении с базовым уровнем только через 24 часа после операции (222,6 нмоль/л против 164,3 нмоль/л; $p < 0,001$). Через 48 часов после операции концентрация кортизола в сыворотке крови почти вернулась к исходному уровню в группе ТЭАА, но не в группе ММА. Эти данные свидетельствуют о том, что периоперационная ТЭАА могла смягчить стрессовую реакцию во время операции и в послеоперационном периоде.

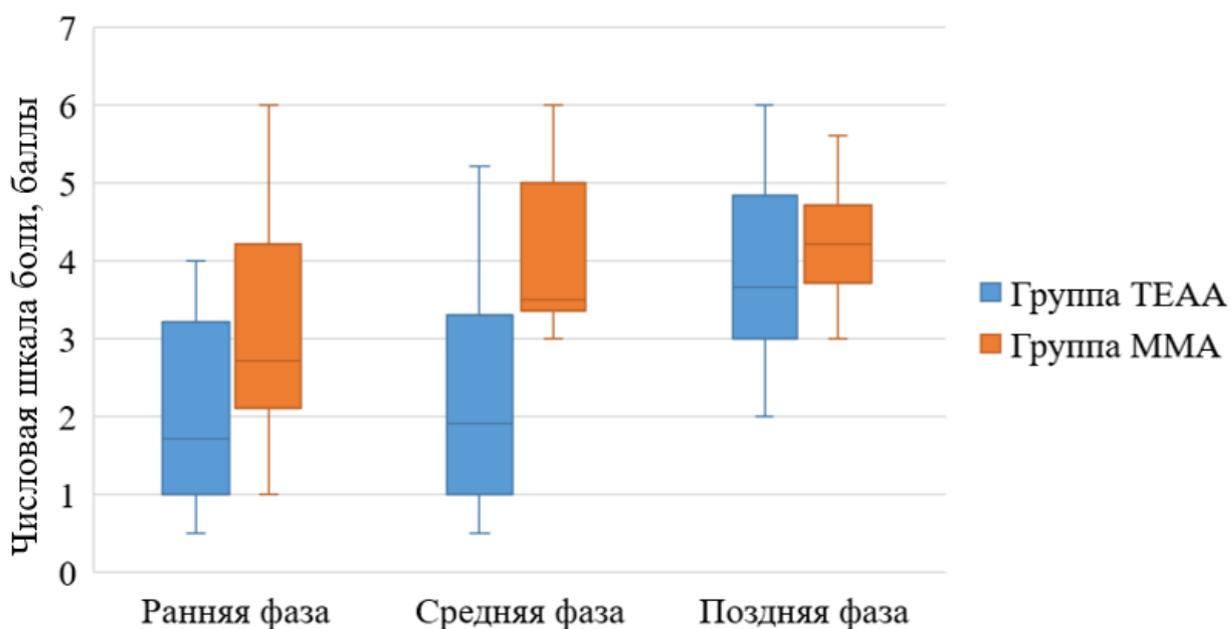
Таблица 16 – Сравнение послеоперационной концентрации кортизола в крови между группами пациентов

Временные точки	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
1 ПОД, нмоль/л	222,6 (185,9–259,3)	278,3 (251,1–305,5)	0,001
Значение p	< 0,001	< 0,001	—
2 ПОД, нмоль/л	192,3 (157,8–226,8)	277,7 (255,4–300,0)	0,001
Значение p	0,025	< 0,001	—

Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ПОД – послеоперационный день; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

4.8 Оценка послеоперационной боли

Медианы значений числовой шкалы боли при движении и в покое продемонстрировала тенденцию к снижению с течением времени в первые 72 часа после операции в обеих группах пациентов (Рисунок 6). В течение первых 1–3 ПОД медиана баллов ЧШБ была статистически значимо меньше в группе ТЭАА в сравнении с группой ММА в раннюю фазу (первый шестичасовой период после операции; $p = 0,001$); среднюю фазу (период от шести до двадцати четырех часов после операции; $p = 0,001$); и позднюю фазу (период от двадцати четырех часов до семидесяти двух часов после операции; $p = 0,006$). Эти данные свидетельствуют о том, что оба метода послеоперационной анальгезии обладали хорошими анальгетическими эффектами.



Примечания: Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

Рисунок 6 – Сравнение статической и динамической оценки боли через 0–72 часа после операции между группами пациентов

4.9 Частота послеоперационных осложнений и побочных эффектов

В ближайшем послеоперационном периоде мы не наблюдали осложнений, связанных с эпидуральной анестезией, таких как системная токсичность местных анестетиков, кровотечение, инфекция или неврологический дефицит. Также не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов по частоте осложнений и побочных эффектов (Таблица 17). Сравнение частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты, а также частоты назначения противорвотных препаратов в течение первых 1–3 ПОД не показало статистически значимых различий между группами пациентов. Угнетение дыхания с необходимостью оксигенации 5 л/мин через маску или неинвазивной вентиляции легких наблюдалось у 6 пациентов, без статистически значимой разницы между группами пациентов. У пациентов со уровнем среднего артериального давления менее 65 мм рт. ст. была диагностирована артериальная гипотензия, и частота ее развития статистически значимо различалась между группами пациентов. Коррекцию эпидуральной-опосредованной артериальной гипотензии у 3 (18,7 %) пациентов проводили внутривенным введением норадреналина, у 8 (50,0 %) пациентов снижали дозу местного анестетика, у 5 (31,3 %) пациентов эпидуральный катетер был удален.

Таблица 17 – Частота осложнений и побочных эффектов при анальгезии

Переменные	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
ПОТР	7 (12,5)	5 (8,9)	0,539
Угнетение дыхания	2 (3,6)	4 (7,1)	0,442
Артериальная гипотензия	16 (28,6)	7 (12,5)	0,036
Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ММА – мультимодальная анальгезия; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.			

4.10 Качество послеоперационного восстановления

Качество послеоперационного восстановления, оцененное по опроснику QoR-15, представлено в Таблице 18. Через 24 часа после операции значения QoR-15 были статистически значимо выше в группе ТЭАА, чем в группе ММА, по эмоциональному статусу, физическому комфорту, психологической поддержке, физической независимости и боли. Сумма измерений QoR-15 также была статистически значимо выше в группе ТЭАА, чем в группе ММА. Показатели QoR-15 через 48 часов после операции были статистически значимо выше в группе ТЭАА, чем в группе ММА, по физической независимости, эмоциональному статусу и боли. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по физическому комфорту и психологической поддержке. Сумма измерений QoR-15 была статистически значимо выше в группе ТЭАА, чем в группе ММА. Не было выявлено статистически значимой разницы по удовлетворенности анестезией между группой ММА: 42,3 (38,0–46,6) баллов и группой ТЭАА: 40,2 (36,3–44,1) баллов; $p = 0,798$.

Таблица 18 – Баллы по опроснику QoR-15 в ближайшем послеоперационном периоде

Переменные	Временные точки	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Физический комфорт	1 ПОД	42,3 (39,2–45,4)	37,7 (32,2–43,1)	0,007
	2 ПОД	41,7 (37,4–46,1)	43,9 (40,7–47,1)	0,130
Физическая независимость	1 ПОД	15,5 (13,4–17,7)	11,9 (9,0–14,8)	0,003
	2 ПОД	17,2 (15,3–19,0)	14,7 (11,5–17,9)	0,013
Психологическая поддержка	1 ПОД	18,9 (18,0–19,9)	17,6 (15,4–19,7)	0,041
	2 ПОД	18,8 (17,7–20,0)	19,3 (18,2–19,8)	0,184
Эмоциональное состояние	1 ПОД	35,6 (32,1–39,1)	31,6 (27,0–36,3)	0,011
	2 ПОД	37,7 (36,1–39,2)	34,0 (30,7–38,2)	0,001
Боль	1 ПОД	17,4 (15,9–18,8)	15,2 (13,5–17,0)	0,001
	2 ПОД	18,5 (17,3–19,2)	17,3 (15,5–19,0)	0,026

Продолжение таблицы 18

Переменные	Временные точки	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Сумма	1 ПОД	130,5 (122,9–137,1)	114,1 (101,0–127,2)	0,001
	2 ПОД	136,2 (130,6–141,8)	126,4 (115,9–136,9)	0,003
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %–75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ПОД – послеоперационный день; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.				

4.11 Послеоперационные исходы

Медиана общей продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ составила 2,6 в диапазоне от 1,4 дней до 10,2 дней (Таблица 19). Медиана общей продолжительности пребывания пациентов в стационаре после операции составила 10 дней в диапазоне от 7,2 дней до 26,4 дней. Медиана послеоперационной госпитализации составила 9,5 дней среди пациентов группы ТЭАА в сравнении с 10,5 днями среди пациентов группы ММА; различия в продолжительности пребывания в ОРИТ и стационаре были статистически незначимыми.

Таблица 19 – Послеоперационные исходы в группах пациентов

Переменные	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ПОД	2,2 (1,2–7,0)	3,0 (1,5–8,4)	0,618
Продолжительность пребывания в стационаре, ПОД	9,5 (7,4–15,7)	10,5 (8,9–16,0)	0,495
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 %–75 % межквартильными интервалами. ММА – мультимодальная анальгезия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПОД – послеоперационный день; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.			

ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

Мы оценивали числовые показатели боли через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после операции. Используя в качестве критерия острой послеоперационной боли значения числовой шкалы боли свыше трех баллов, мы разделили всех пациентов на группу острой послеоперационной боли (ЧШБ > 3 баллов, n = 72) и группу контроля (ЧШБ ≤ 3 баллов, n = 40). В качестве предикторов развития острой послеоперационной боли мы включили демографические данные, хирургические и операционные переменные пациентов. Мы собрали данные о возрасте, поле, индекс массы тела, сопутствующем сахарном диабете и артериальной гипертензии, классам ASA, и особенностям перенесенного хирургического вмешательства.

5.1 Однофакторный анализ

В Таблице 20 приведены результаты однофакторного анализа данных. В первые 72 часа после операции возраст пациентов, мужской пол, индекс массы тела, и продолжительность операции статистически значимо различались между группами пациентов.

Таблица 20 – Однофакторный анализ факторов риска развития острой послеоперационной боли

Переменные	ЧШБ ≤ 3 баллов	ЧШБ > 3 баллов	Значение p
Количество пациентов	40	72	—
Возраст, лет	63,4 (50,8–79,4)	55,3 (45,8–68,9)	0,014
Пол, мужской	26 (65,0)	64 (88,9)	0,002
ИМТ, кг/м ²	20,7 (17,9–27,6)	27,9 (18,1–32,7)	< 0,001
Сахарный диабет	5 (12,5)	12 (16,7)	0,555
Артериальная гипертензия	17 (42,5)	36 (50,0)	0,448
Класс ASA, II	7 (17,5)	12 (16,7)	1,000

Продолжение таблицы 20

Переменные	ЧШБ \leq 3 баллов	ЧШБ $>$ 3 баллов	Значение p
Тотальная тазовая эвисцерация	1 (2,5)	3 (4,2)	1,000
Продолжительность операции, мин	341,4 (186,5–507,8)	453,9 (237,4–623,5)	0,003
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ИМТ – индекс массы тела; ЧШБ – числовая шкала боли; ASA – Американское общество анестезиологов.			

5.2 Многофакторный анализ

В качестве критериев разделения факторов риска развития острой послеоперационной боли были выбраны возраст пациентов 55 лет, мужской пол, индекс массы тела 25 кг/м^2 , и продолжительность операции 300 минут (Таблица 21). При многофакторном анализе факторов риска развития острой боли в первые 72 часа после операции возраст пациентов младше 55 лет, мужской пол, индекс массы тела свыше 25 кг/м^2 , и продолжительность анестезии более 300 минут были статистически значимо связаны с повышенным риском развития острой послеоперационной боли. Наибольшее влияние на развитие острой послеоперационной боли оказывал возраст пациентов – пациенты в возрасте младше 55 лет имели более чем трехкратный риск развития острой послеоперационной боли; следом была продолжительность операции – продолжительность операции 300 минут и свыше имели более чем двухкратный риск развития острой послеоперационной боли; и статус повышенной массы тела – при индексе массы тела 25 и свыше кг/м^2 риск развития острой послеоперационной боли возрастал на 70 %.

Таблица 21 – Многофакторный анализ факторов риска развития острой послеоперационной боли

Переменные	Точка разделения	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Возраст, лет	55	3,01	1,06–8,55
Пол	Мужской	1,37	1,07–1,74
ИМТ, кг/м ²	24,9	1,70	1,29–3,06
Продолжительность анестезии, мин	299	2,08	1,17–4,08
Примечание. Значения представлены в виде отношений рисков с 95 % доверительными интервалами. ИМТ – индекс массы тела.			

ГЛАВА 6 ПРОТОКОЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ОПИОИД-СБЕРЕГАЮЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА

6.1 Обоснование внедрения протокола

До 2019 года в отделении онкологии Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России опиоиды назначались рутинно большинству пациентов для облегчения послеоперационной боли. Наше отделение приняло рекомендации ускоренного восстановления по максимальному ограничению опиоидных препаратов. Мы предположили, что послеоперационная боль у пациентов, перенесших РОМТ, может быть адекватно купирована с помощью не опиоидных обезболивающих препаратов без негативного влияния на выздоровление. Стремясь улучшить результаты лечения пациентов и обеспечить стандартизированный подход для врачей анестезиологов-реаниматологов, мы приступили к реализации комплексной реорганизации медицинской помощи, смоделированной на основе опубликованных рекомендаций [23], и предложили новый протокол персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания, основанный на индивидуально подобранных планах обезболивания, которые составлялись на основе оценки пациента и хирургической процедуры, с последующей переоценкой и корректировкой по мере необходимости. Протокол назначения и снижения дозы опиоидов для конкретного пациента и процедуры разрабатывался итеративно в течение двух лет мультидисциплинарной командой врачей анестезиологов-реаниматологов и онкохирургов. С практической точки зрения, внедрение протокола было оставлено на усмотрение врача анестезиолога-реаниматолога, независимо от сопутствующих заболеваний пациента и хирургического риска. Нулевая гипотеза состояла в том, что с помощью протокола в рамках оптимизации послеоперационной реабилитации можно не только максимизировать эффект ТЭАА, но и уменьшить ее побочные эффекты. Мы ожидали, что комбинация

ТЭАА и ММА приведет к улучшению контроля боли и раннего восстановления после РОМТ без увеличения риска побочных эффектов. Для оценки эффективности протокола мы сравнивали воздействие опиоидов, клинические вехи выздоровления, показатели боли, частоту повторных госпитализаций и 30-дневные осложнения у пациентов, следовавших протоколу, и пациентов, получавших традиционное лечение.

6.2 Описание протокола персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания

Протокол сочетал в себе краткосрочное применение ТЭАА с ММА в первые 1–3 ПОД и применение только ММА после этого в последующие 2 ПОД (Рисунок 7). Во время операции и после нее отличались только протокол анестезии/анальгезии. Интраоперационный мониторинг на основании стандартной операционной процедуры был одинаковым в обеих группах и включал пульсоксиметрию, неинвазивный мониторинг артериального давления, 5-канальную электрокардиографию, парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, глубину анестезии, нервно-мышечный мониторинг. Инвазивный мониторинг артериального давления и центрального венозного давления проводили с помощью канюлирования лучевой артерии при нормальном результате теста Аллена и катетеризации правой внутренней яремной вены. Согласно протоколу, всем пациентам, перенесшим РОМТ, независимо от комплексной стадии рака, был назначен не опиоидный режим обезболивания, состоящий из 5-дневного максимального курса ненаркотических анальгетиков и парацетамола по мере необходимости. Если пациенту требовалось более 5 доз опиоидов в течение первых 72 часов, то пациенту назначался 2-дневный курс опиоидного обезболивающего препарата по мере необходимости. Пациенты получали однократную дозу парацетамола 1 000 мг, габапентина 300 мг и целекоксиба 200 мг перорально утром перед операцией. Во время операции хирургам было рекомендовано использовать местный анестетик ропивакаин

вводимый в несколько слоев нижнего срединного разреза. Послеоперационная анальгезия включала назначенный парацетамол 1 000 мг каждые 8–12 часов, кеторолак 15–30 мг каждые 8–12 часов, и трамадол 50–100 мг при прорывной боли. Нагрузочная доза местного анестетика в эпидуральное пространство составляла 6–8 мл 0,375 % ропивакаина, поддерживающая доза составляла 6–8 мл/час 0,375 % ропивакаина. Что касается режима анальгезии, то для ТЭАА 0,200 % ропивакаин с фоновой скоростью инфузии 4–8 мл/час применяли в первые 1–3 ПОД. Индивидуальные схемы наркотического обезболивания назначали по мере необходимости пациентам, которые не реагировали адекватно на не опиоидные схемы.

Протокол	Стандартный протокол анестезии
До операции	
<ul style="list-style-type: none"> • Все пациенты: стандартное голодание и ограничение воды • Антибиотикопрофилактика 	
• Эпидуральный катетер	-
Индукция анестезии	
<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика ПОТР: дексаметазон 4 мг 	
<ul style="list-style-type: none"> • Наркоз: пропофол 1,5–2 мг/кг + кетамин 0,5 мг/кг • Без опиоидов • ТЭАА: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 0,375 % ропивакаин 6–8 мл 	<ul style="list-style-type: none"> • Наркоз: пропофол 1,5–2 мг/кг + фентанил 3 мкг/кг • Опиоиды: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фентанил 3 мкг/кг в/в
Поддержание анестезии	
<ul style="list-style-type: none"> • Наркоз: на усмотрение врача анестезиолога-реаниматолога: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные анестетики: 1–3 % севофлуран / 4–6 % десфлуран (концентрация в выдыхаемом воздухе) с целевой МАК 1–1,2 в 40 % воздушно-кислородной смеси (поток 1 л/мин) или ✓ Пропофол с целевой концентрацией 3–6 мкг/мл (5–7 мг/кг/ч) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Опиоиды: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фентанил болюсом 0,35–0,7 мкг/кг по усмотрению врача анестезиолога-реаниматолога • ТЭАА: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 0,375 % ропивакаин 6–8 мл/час • Дополнительная в/в анальгезия в соответствии с протоколом: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Парацетамол 1 г ✓ Кеторолак 15–30 мг 	<ul style="list-style-type: none"> • Опиоиды: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фентанил болюсом 0,7–1,4 мкг/кг по усмотрению врача анестезиолога-реаниматолога • Дополнительная в/в анальгезия в соответствии с протоколом: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Парацетамол 1 г ✓ Кетопрофен 15–30 мг • Морфин/промедол 10–20 мг
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Профилактика ПОТР: ондансетрон 4 мг 	
Посленаркозная палата ОРИТ	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ТЭАА: 0,200 % ропивакаин 4–8 мл/час ✓ Анальгезия (опиоиды используются при необходимости) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Анальгезия (опиоиды используются всегда)
Лечение ПОТР	

Примечания: в/в – внутривенно; МАК – минимальная альвеолярная концентрация; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПОСО – персонализированное опиоид-сберегающее обезболивание; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

Рисунок 7 – Подробный интервенционный протокол в группе ПОСО и в группе стандартной анестезии

6.3 Результаты внедрения протокола

Пациентов, отвечавших критериям отбора, и перенесших РОМТ в рамках протокола ускоренной реабилитации в период апробации протокола ПОСО в период с января 2023 г. по декабрь 2023 г., ретроспективно сравнивали с когортой пациентов, перенесших РОМТ до внедрения протокола в период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г. Подробная схема исследования представлена на Рисунке 8. Каждый пациент был обследован до наркоза, где оценивались периоперационные риски, устанавливалась стратегия анестезии и было получено информированное согласие. Стандартный протокол анестезии, ИВЛ и послеоперационного ведения использовали для всех пациентов в соответствии с обновленными рекомендациями общества ускоренного восстановления [108]. Перед операцией пациенты были проинструктированы о том, чтобы без колебаний просить анальгезию, если оценка боли по шкале ЧШБ составляла более 3 баллов.

В общей сложности 19 пациентов, перенесших РОМТ в период апробации протокола (ограниченное употребление опиоидов), были включены в окончательный анализ. Два пациента были исключены из анализа: один из-за отказа после первоначального включения, другой из-за технической проблемы с эпидуральным катетером. Демографические и клинические характеристики обеих групп пациентов были исходно схожими (Таблица 22). Медиана возраста пациентов составила 70,1 (65,8–70,7) лет, и была одинаковой в группах протокола и до протокола. Женщины составляли 20,0 % от общей когорты. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по распределению пола, индекс массы тела, сопутствующих заболеваний и предоперационных показателей. Коморбидность высокого риска (ASA II–IV класса) была у 90,0 % пациентов. Сложность операции не показала существенных различий между группами пациентов, и ни одному пациенту не потребовался переход от робот-ассистированной к открытой операции.

Таблица 22 – Демографические характеристики, сопутствующие заболевания, предоперационная оценка, хирургический доступ, способы отведения мочи, и операционные характеристики включенных пациентов

Характеристики	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Пациенты, n	19	21	—
Возраст, лет	70,9 (66,7–72,1)	69,4 (65,0–69,4)	0,340
Пол, мужской/женский	15/4	17/4	0,488
Рост, см	175,2 (166,0–182,8)	175,4 (166,1–183,9)	—
Масса тела, кг	84,4 (72,9–96,0)	86,6 (74,8–98,5)	—
ИМТ, кг/м ²	27,4 (26,8–28,9)	28,1 (27,4–29,8)	0,335
Сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия	13 (68,4)	15 (71,4)	0,838
Сахарный диабет	5 (26,3)	6 (28,6)	0,872
Класс ASA			
II	2 (10,5)	4 (19,0)	0,664
III	14 (73,7)	14 (66,7)	0,634
IV	3 (15,8)	3 (14,3)	1,000
Класс коморбидности Charlson			
1–2	15 (78,9)	15 (71,4)	0,588
3	4 (21,1)	6 (28,6)	
Баллы шкалы Apfel,	2,0 (2,0–3,3)	2,0 (1,9–2,6)	1,000
Тип РОМТ			
Цистэктомия ¹	15 (78,9)	17 (80,9)	0,876
Тазовая эвисцерация ²	4 (21,1)	4 (19,1)	
<p>Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ¹Радикальная цистпростатвезикулэктомия с формированием илеокондуита по Брикеру; радикальная цистпростатэктомия с формированием илеокондуита по Брикеру и формирование двуствольной сигмостомы; радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой по Штудеру; цито-редуктивная цистпростатэктомия с формированием илеокондуита по Брикеру и резекция подвздошной кишки; радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой по Хаутману. ²Тазовая эвисцерация, сигмостомия, формирование сигмокондуита по Моггу; передняя тазовая эвисцерация с формированием</p>			

Продолжение примечания таблицы 22

илеокондуита по Брикеру и пластика промежности с использованием мышечно-фасциального лоскута бедра; передняя эвисцерация органов малого таза с формированием гетеротопического мочевого пузыря и аппендикостомы по Митрофанову. ИМТ – индекс массы тела; ПОСО – персонализированное опиоид-сберегающее обезболивание; ASA – Американское общество анестезиологов.

Пациенты группы протокола имели более короткое время операции, меньшую кровопотерю и, соответственно, меньший объем инфузионной терапии в сравнении с пациентами группы до протокола – медиана в группе ПОСО была статистически значимо меньше на 290 мл (Таблица 23). Не было выявлено статистически значимых различий по минимальному и максимальному САД и максимальной ЧСС. Тем не менее, в группе до протокола была измерено статистически значимо более низкое значение ЧСС. Пациенты группы протокола с артериальной гипотензией нуждались в статистически значимо более высокой дозе фенилэфрина. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов по интраоперационному применению атропина и норадреналина.

Таблица 23 – Интраоперационные характеристики включенных пациентов

Характеристики	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Время операции, мин	305 (300–311)	371 (358–384)	0,010
Доза пропофола, мг	1 301 (901–1 812)	1 105 (719–1 616)	0,177
Доза севофлурана, мл	33,8 (23,8–44,3)	34,1 (24,0–44,2)	0,925
Оцененная кровопотеря, мл	766 (679–854)	888 (807–970)	0,010
Инфузионная терапия, мл	1 550 (1 000–2 000)	1 260 (1 000–1 500)	0,028
Гемотрансфузия	4 (21,0)	5 (23,8)	1,000
Параметры гемодинамики			
Минимальное САД, мм рт. ст.	59,0 (51,7–66,3)	60,3 (51,0–69,6)	0,628
Максимальное САД, мм рт. ст.	98,9 (81,5–116,3)	94,4 (80,2–108,6)	0,374
Минимальная ЧСС, уд/мин	67,8 (57,2–78,3)	60,5 (71,9–50,1)	0,039

Продолжение таблицы 23

Характеристики	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Максимальная ЧСС, уд/мин	90,3 (78,0–102,6)	90,5 (78,0–103,0)	0,959
Назначение вазопрессоров			
Фенилэфрин	5 (26,3)	4 (19,0)	0,711
Фенилэфрин, мг	0,39 (0,22–0,65)	0,25 (0,18–0,47)	0,020
Норэпинефрин	4 (21,0)	3 (14,3)	0,689
Норэпинефрин, мг	1,39 (0,44–2,64)	1,25 (0,39–2,71)	0,483
Атропин	7 (36,8)	6 (28,6)	0,585
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. САД – среднее артериальное давление; ПОСО – персонализированное опиоид-сберегающее обезболивание; ЧСС – частота сердечных сокращений.			

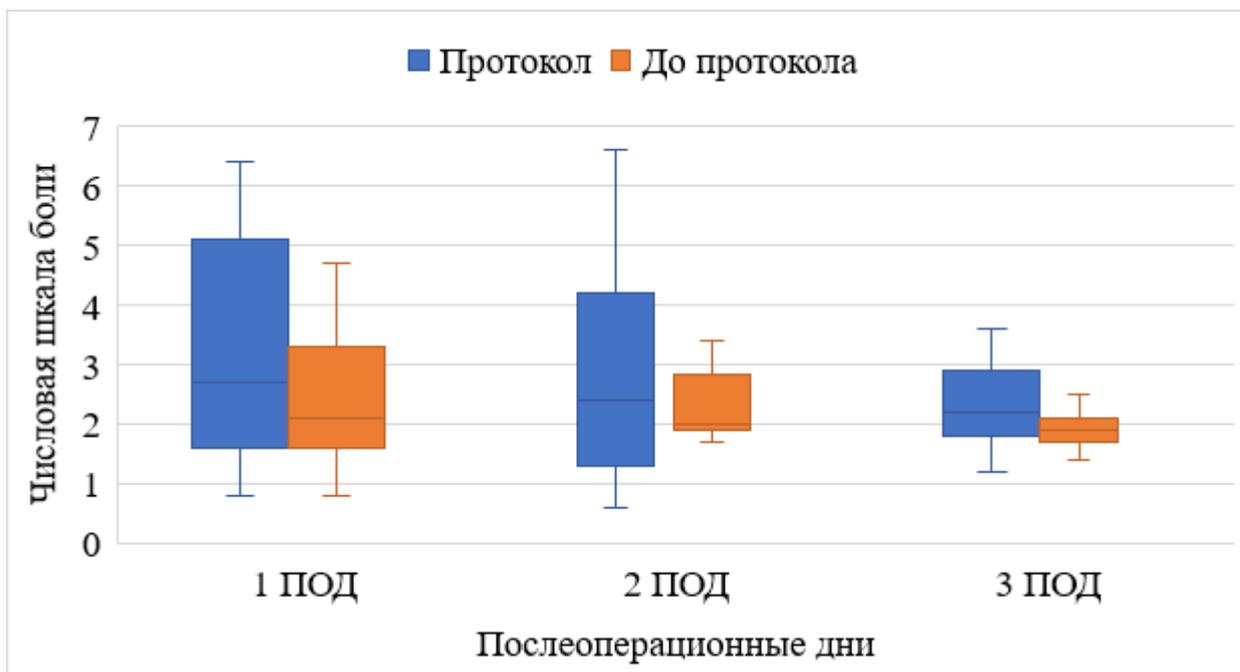
В сопоставленных данных пациентов, которые походили лечение по протоколу, с теми, кто проходил лечение в течение 2 лет до апробации протокола, мы обнаружили значительное снижение потребления опиоидов пациентами в группе протокола (Таблица 24). Потребление опиоидов в группе протокола было статистически значимо меньше в целом и на каждый 1–3 ПОД без изменений или с небольшим улучшением значений ЧШБ. Медиана интраоперационного потребления опиоидов была статистически значимо снижена (103,3 мг против 148,2 мг соответственно). Опиоиды, использованные в послеоперационном периоде, включали фентанил, морфин и промедол. Доза внутривенных опиоидов была статистически значимо меньше в день операции и каждый следующий ПОД ($p < 0,050$ для всех сравнений). Общее количество назначенных опиоидов в течение первых 1–3 ПОД статистически значимо снизилось с 404,5 мг в группе до ПОСО до 91,7 мг в группе протокола ($p = 0,001$). Медиана продолжительности назначения опиоидов статистически значимо снизилась с 3,9 дней в группе до протокола до 1,9 дней в группе протокола. Апробация протокола привела к статистически значимому снижению количества назначенных после операции опиоидов: 9 (47,4 %) пациентов группы протокола не получали опиоиды в 1 ПОД

по сравнению с только 3 (14,3 %) пациентами группы до ПОСО. В то время как все пациенты группы до протокола получали опиоиды в какой-то момент в течение первых 2–3 ПОД, 4 (21,0 %) пациентов группы протокола вообще не получали опиоидные препараты.

Таблица 24 – Сравнение доз опиоидов, измеренных в миллиграмм-эквивалентах морфина во время и после операций между включенными пациентами

Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Во время операции	103,3 (92,0–114,6)	148,2 (130,5–165,9)	0,001
1 ПОД	12,2 (10,2–17,7)	33,0 (21,5–40,4)	0,001
2–3 ПОД	79,5 (62,4–105,7)	371,5 (288,9–446,0)	0,001
Назначение опиоидов			
1 ПОД	10 (52,6)	18 (85,7)	0,038
2–3 ПОД	15 (78,9)	21 (100 %)	0,042
Продолжительность назначения опиоидов, дни	3,9 (0,9–6,4)	1,9 (0,9–5,5)	0,016
Другие анальгетики			
Трамадол	6 (31,6)	6 (28,6)	0,838
Трамадол, мг	149,1 (50,2–262,3)	125,4 (49,7–162,9)	0,376
Кеторолак	3 (15,8)	3 (14,3)	1,000
Кеторолак, мг	30,0 (14,7–45,0)	30,0 (14,7–45,0)	1,000
Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами или чисел с процентами. ПОД – послеоперационный день; ПОСО – персонафицированное опиоид-сберегающее обезболивание.			

Достоверно хороший контроль боли сохранялся в течение первых 1–3 ПОД (Рисунок 8). Не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов по значениям ЧШБ в период сразу после операции во время госпитализации в ОРИТ, а также не было выявлено статистически значимой разницы в течение оставшегося периода госпитализации.



Примечания: Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ПОД – послеоперационный день.

Рисунок 8 – Сравнение медианы баллов ЧШБ

Сравнение частоты от умеренной до сильной боли в покое и при кашле в первые 1–3 ПОД не показало статистически значимых различий между группами пациентов (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение анальгетического эффекта после операции между группами пациентов

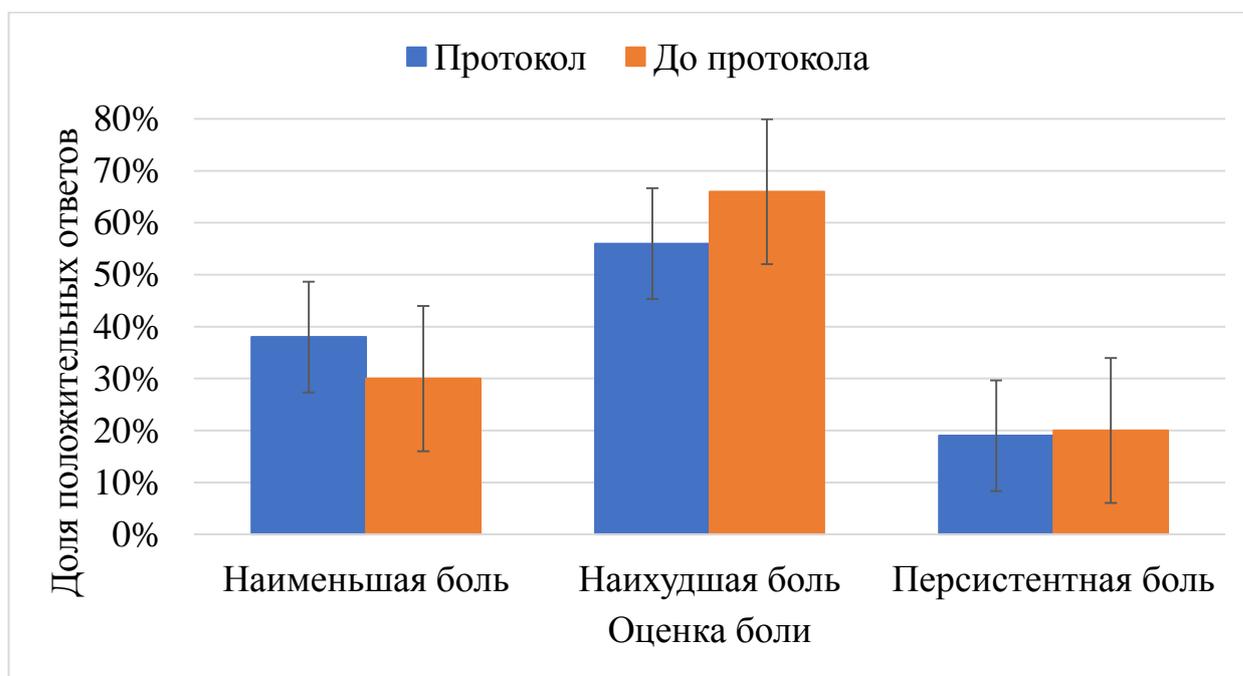
Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
ЧШБ в покое > 3 баллов			
1 ПОД	4 (21,0)	3 (14,3)	0,689
2 ПОД	2 (10,5)	3 (14,3)	1,000
3 ПОД	0	2 (9,5)	0,488
Любой день	5 (26,3)	6 (28,6)	0,872
ЧШБ при кашле > 3 баллов			
1 ПОД	9 (47,4)	10 (47,6)	0,990
2 ПОД	8 (42,1)	11 (52,8)	0,504

Продолжение таблицы 25

Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
3 ПОД	4 (21,0)	7 (33,3)	0,488
Любой день	12 (63,2)	14 (66,7)	0,819

Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ПОД – послеоперационный день; ПОСО – персонифицированное опиоид-сберегающее обезбоживание.

Пациенты сообщили, что исходы были аналогичными среди тех, кто перенес операцию в период протокола, по сравнению с периодом до протокола (Рисунок 9).



Примечание. Значения представлены в виде доли пациентов.

Рисунок 9 – Оценка пациентами послеоперационного обезбоживания, измеренная с помощью международного опросника исходов боли

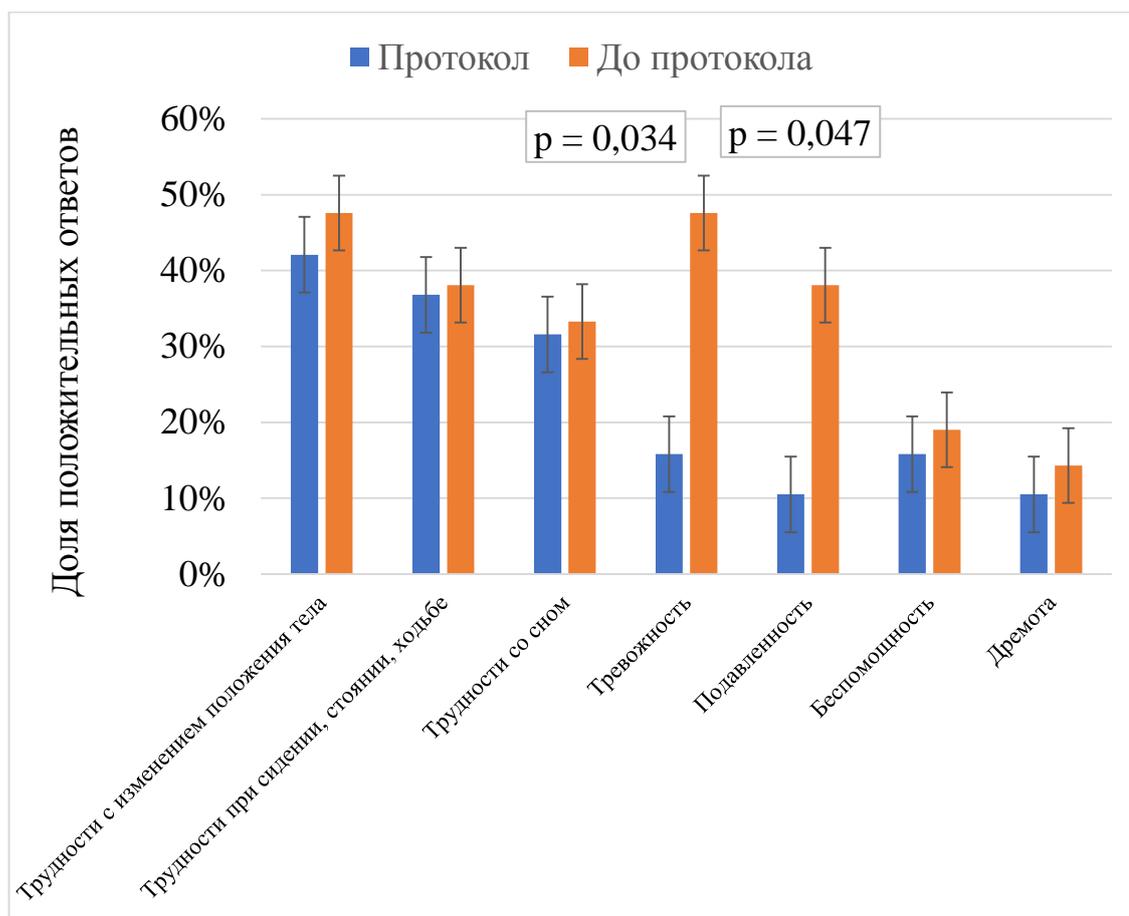
Пациенты обеих групп сообщили об одинаковых оценках боли после операции и сравнении боли с ожиданиями (Таблица 26).

Таблица 26 – Описание пациентом послеоперационной боли

Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Больше, чем ожидалось	7 (36,8)	7 (33,3)	0,911
Что ожидалось	6 (31,6)	8 (38,1)	
Меньше, чем ожидалось	6 (31,6)	6 (28,6)	

Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ПОСО – персонафицированное опиоид-сберегающее обезболивание.

Пациенты в период до внедрения протокола имели статистически значимо более высокий уровень тревоги и депрессии, чем пациенты в период после апробации протокола (Рисунок 10).



Примечание. Значения представлены в виде доли пациентов.

Рисунок 10 – Уровень активности и ментальные симптомы, измеренные с помощью международного опросника исходов боли

Внедрение протокола ассоциировалось со статистически значимым снижением числа пациентов, испытывавших опиоид-опосредованные побочные эффекты в течение первых 1–3 ПОД (Таблица 27). Частоту послеоперационной тошноты и/или рвоты оценивали по факту того и/или другого или приема любых противорвотных средств, включая ондансетрон, метоклопрамид, дифенгидрамин, фамотидин, галоперидол и прометазин. В течение первых двух послеоперационных суток ПОТР была наиболее часто регистрируемым побочным эффектом, и хотя частота возникновения тошноты (21,0 % в группе протокола против 28,6 % в группе до протокола; $p = 0,721$) и рвоты (не было случаев в группе протокола против 19,1 % в группе до протокола; $p = 0,108$) статистически значимо не различалась, но более 40 % пациентов в период времени до апробации протокола нуждались по крайней мере в 1 дозе противорвотного средства в послеоперационном периоде, что было более чем в четыре раза чаще, чем сообщали об этом после апробации протокола. Не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов по частоте сердечно-сосудистых или дыхательных осложнений. Только одному пациенту в каждой группе потребовалась повторная госпитализация в ОРИТ.

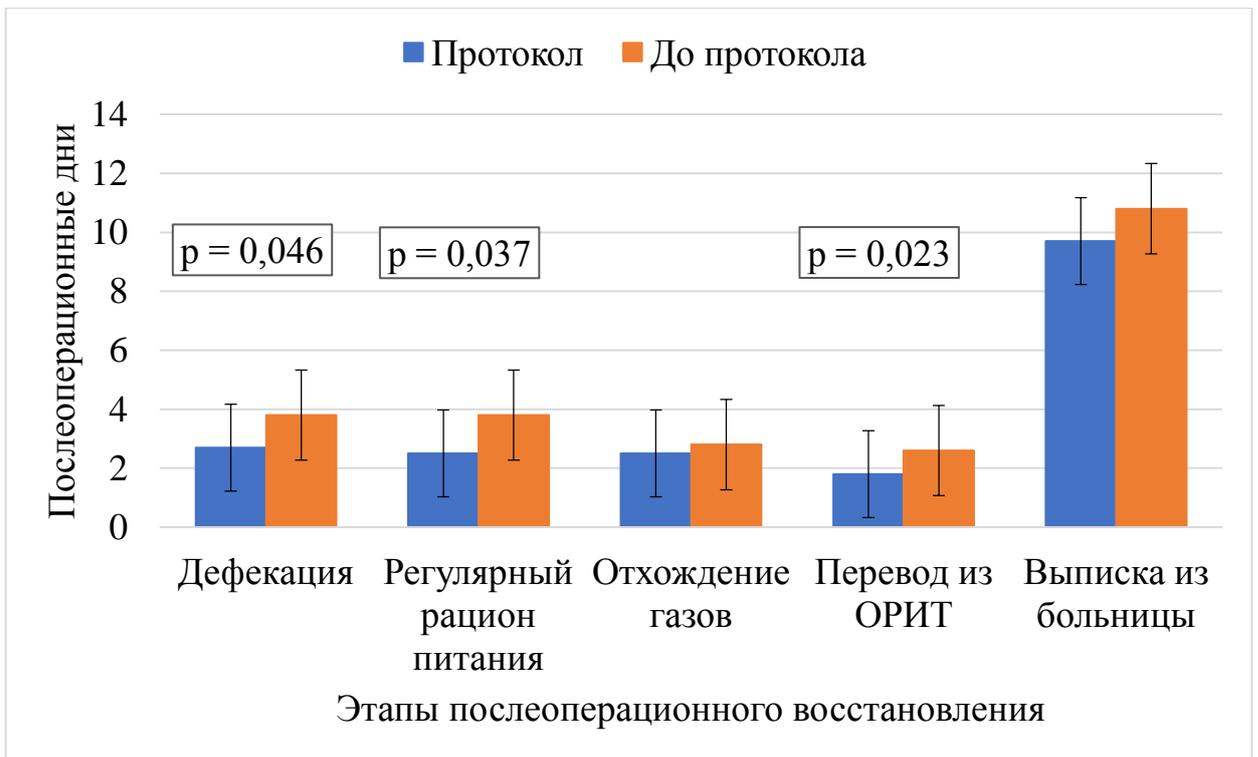
Таблица 27 – Опиоид-опосредованные побочные эффекты во время послеоперационного восстановления

Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
ПОТР			
Тошнота	4 (21,0)	6 (28,6)	0,721
Рвота	0	4 (19,1)	0,108
Антиэметики	2 (10,5)	9 (42,9)	0,034
Другие побочные эффекты			
Спутанность сознания/бред/возбуждение	1 (5,3)	2 (9,5)	1,000
Сердечно-сосудистые	4 (21,0)	5 (23,8)	1,000
Дыхательные	3 (15,8)	4 (19,1)	1,000

Продолжение таблицы 27

Переменные	Группа протокола	Группа до протокола	Значение p
Зуд	1 (5,3)	2 (9,5)	1,000
Всего пациентов	6 (31,6)	14 (66,7)	0,033
Примечание. Значения представлены в виде чисел с процентами. ПОТР – послеоперационная тошнота/рвота.			

Внедрение протокола ассоциировалось со статистически значимым улучшением времени достижения важных этапов послеоперационного восстановления, включая медианы ПОД до восстановления функции кишечника (2,7 [0,5–4,7] дня против 3,8 [2,1–5,5] дня; $p = 0,046$) и переносимости обычной диеты после операции (2,5 [1,0–4,0] дня против 3,8 [1,6–6,0] дня; $p = 0,037$) (Рисунок 11). Несмотря на то, что медиана количества дней до первого метеоризма было короче в группе протокола, этот результат не был статистически значимым. У этих пациентов также наблюдалось более короткое время выполнения критериев выписки из послеоперационной палаты ОРИТ (1,8 [0,7–2,5] дня против 2,6 [1,2–3,6] дня; $p = 0,023$). Общая продолжительность послеоперационной госпитализации составила 10,4 [5,1–15,7] дней, при этом не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов.



Примечание. Значения представлены в виде медиан с 25 % – 75 % межквартильными интервалами. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Рисунок 11 – Сравнение медианы ПОД для достижения контрольных точек ускоренного восстановления у пациентов групп ПОСО и до ПОСО

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность ТЭАА

В наше рандомизированное контролируемое исследование мы включили в общей сложности 112 взрослых пациентов, перенесших РОМТ. Одной из задач исследования было изучить два метода анестезии по реакции на стресс и облегчение боли. Кроме того, мы сравнили результаты с точки зрения длительности госпитализации, а также периоперационной безопасности. Результаты исследования показали, что большинству пациентов ТЭАА может быть проведена безопасно и эффективно, что соответствует литературным данным [222]. У одной трети пациентов удалось избежать назначения внутривенных опиоидов, что указывает на то, что регионарная анальгезия могла быть удовлетворительной во время и после РОМТ. У пациентов, которые подвергаются РОМТ, развивается висцеральная боль из-за хирургического разреза и стимулирующего и растягивающего действия органов брюшной полости и факторов карбоксиперитонеума. Как ТЭАА, так и внутривенная ММА позволяют контролировать боль у пациентов после робот-ассистированных операций, но сравнительные данные отсутствуют. Преимущества ТЭАА включают эффективность, уменьшение послеоперационного назначения опиоидов без системных побочных эффектов, как это происходит с ММА. Риски связаны с системной токсичностью местных анестетиков, которая влияет на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, и техникой выполнения ТЭАА. В нашем исследовании эпидуральный катетер был установлен до операции и использовался в течение 2–3 послеоперационных дней, при том, что эпидуральные анестезии часто неэффективны в течение такого длительного периода [193]. Литературные обзоры показали высокую частоту неэффективности обезболивания в диапазоне от 13 % до 48 %, основными причинами которых были смещение катетера, неправильное положение, окклюзия и незапланированное удаление [215, 225]. В нашем исследовании полный сенсорный блок в первые 1–3 послеоперационные дни был достигнут у 59 % пациентов. Неполный

сенсорный блок был ассоциирован только с более высокой потребностью во внутривенных опиоидах, что указывает на его ограниченную анальгетическую эффективность. В соответствии с расположением троакаров, плоскость соматической анальгезии, необходимая для внутрибрюшинного доступа, составляла промежуток от T9 до L4; а боковая должна была достигать уровня задней подмышечной линии. Таким образом, уровень сенсорного блока, обеспечиваемый ТЭАА, удовлетворял потребность в анальгезии при РОМТ. В нашем исследовании было установлено, что жизненные показатели пациентов в группе ТЭАА существенно не изменились до и после разреза кожи и что введение фентанила в ходе операции было значительно сокращено. Это указывает на то, что предоперационная ТЭАА может снижать потребность в опиоидах во время операции. Хотя наши результаты показали, что внутривенных опиоидов можно избежать при обеспечении региональной анальгезии после РОМТ, ТЭАА не была эффективной у части пациентов, что могло быть вызвано совокупным эффектом неадекватного блока и проблем с катетером, как ранее было описано в исследовании профиля осложнений эпидуральной анальгезии после минимально инвазивных операций [90]. В нашем исследовании это привело к раннему прекращению ТЭАА у 25 % пациентов, что меньше показателя в 43 %, который был показан в исследовании эпидуральной анальгезии в группе пациентов, перенесших абдоминальные и торакальные операции [89].

Хирургические осложнения

Наши пациенты были подвержены риску осложнений, связанных с длительным хирургическим вмешательством и анестезией, таких как венозная тромбоэмболия, компрессия конечностей, периферические невропатии и гипотермия, но мы не наблюдали увеличения частоты этих событий. Общая частота осложнений в нашем исследовании была такой же, как и в других отчетах [178]. Интраоперационные исходы были приемлемыми, в то время как немедленные послеоперационные осложнения были в основном II и IIIb степени по классификации Клавиен-Диндо. Ранние осложнения после РОМТ в основном представлены кишечными свищами, несостоятельностью мочеточникового

анастомоза и тромбоэмболическими осложнениями. В нашем исследовании было выявлено 46 ранних осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, расхождение вагинального рубца и послеоперационная дизурия, требующие самостоятельного лечения. Ни один пациент не нуждался в послеоперационном переливании крови. Длительность послеоперационного пребывания в стационаре после РОМТ была снижена, хотя в недавнем систематическом обзоре сообщалось, что медиана составила 22 дня в группе минимально инвазивной, включая роботизированную хирургию [178]. В нашем исследовании послеоперационная длительность госпитализации была гораздо более короткой со средним значением 10,5 дней.

Предикторы неудовлетворительного послеоперационного обезболивания

Для определения независимых предикторов острой послеоперационной боли в течение первых 72 часов после РОМТ мы использовали модели логистической регрессии. Изначально в анализ было включено множество переменных, в том числе демографическая информация, онкологические данные и хирургические переменные. Для отсеивания некоторых переменных, которые могли быть незначимыми, был проведен однофакторный анализ. Бинарный логистический регрессионный анализ использовал обратные условные значения, шаг за шагом исключал нелокальные переменные и, наконец, получил значимые прогностические факторы. В результате более молодой возраст, мужской пол, избыточная масса тела/ожирение и длительное время анестезии были четырьмя факторами риска острой послеоперационной боли. Наши результаты противоречат предыдущим исследованиям, которые показали, что основным фактором, связанным с высоким уровнем назначения опиоидов, является женский пол [202], а также показали, что женщины могут иметь более высокие оценки восприятия боли и более низкую толерантность к боли [204]. С другой стороны, принадлежность к женскому или мужскому полу существенно не влияла на восприятие послеоперационной боли [201]. Мы также обнаружили, что повышенная масса тела коррелирует с послеоперационной острой болью. Избыток висцерального жира влиял на распознавание наилучшей анатомической

плоскости, и время анестезии увеличивалось, что делало это потенциальным фактором послеоперационной острой боли.

Особенности анестезии и аналгезии

Несмотря на ранее существовавшие убеждения, фактические данные показывают, что значительное снижение дозы опиоидов может быть успешно реализовано без существенного изменения результатов, о которых сообщали пациенты с помощью валидированных опросов. Это было наиболее убедительно показано [213] и воспроизведено [105]. Даже полностью безопиоидная аналгезия не имела существенных изменений в исходах, сообщаемых пациентами [14, 129]. В тазовой реконструктивной хирургии снижение дозы или отмена назначенных опиоидов не влияло на послеоперационный контроль боли [160]. Аналогичные результаты значительного снижения потребления опиоидов сразу после операции и при выписке без ухудшения результатов, о которых сообщали пациенты, были продемонстрированы после робот-ассистированных онкологических процедур, включая простатэктомия [12, 62, 118, 188] и радикальную цистэктомию [190]. Таким образом, использование опиоидов в послеоперационном периоде после малоинвазивных урологических операций у пациентов часто является ненужным. Наши результаты показали, что пациенты, перенесшие РОМТ под ТЭАА, получили более низкие дозы анестезирующих препаратов, необходимых для купирования послеоперационной боли, чем пациенты без ТЭАА. Общая медиана вводимых опиоидов в течение первых 1–3 послеоперационных дней для пациентов обеих групп составила 0,42 мг/кг миллиграмм-эквивалента морфина, а 21 пациенту (18,7 %) были назначены дополнительные обезболивающие препараты. Наши результаты показали удовлетворительную эффективность ТЭАА и ММА, но, по мере того как пациенты с опиоидной ММА получили больше миллиграмм-эквивалентов морфина при равных баллах ЧШБ в сравнении с пациентами группы ТЭАА, мы предполагаем повышение эффективности послеоперационной аналгезии после РОМТ. Несколько более высокое назначение опиоидов пациентам, перенесшим РОМТ, по-видимому, является отражением того, что врач анестезиолог-реаниматолог оценивал необходимость

усиления анальгезии из-за обширной травмы тканей. Обе рандомизированные группы в нашем исследовании поддерживали медиану боли в состоянии покоя примерно одного балла (легкая боль) во время пребывания в ОРИТ. В литературе указывается, что более частое использование периоперационных опиоидов связано с более высоким риском послеоперационной кишечной непроходимости [96]. Результаты недавнего исследования подняли вопрос о том, можно ли следовать более строгому опиоидному протоколу в периоперационный период [111]. В ретроспективном исследовании изучались преимущества следования безопиоидному протоколу для пациентов с робот-ассистированной радикальной цистэктомией и было обнаружено, что он снижает послеоперационное назначение опиоидов, и что у 28 % пациентов, получавших опиоиды, наблюдалась послеоперационная кишечная непроходимость, по сравнению с 15 % пациентов, получавших безопиоидное обезболивание [123]. Несмотря на то, что в нескольких предыдущих исследованиях оценивалась интенсивность послеоперационной боли после РОМТ, наше исследование является первым, в котором сравнивается стресс-реакция различных методов послеоперационной анальгезии. Адекватное послеоперационное обезболивание после РОМТ важно не только для повышения удовлетворенности пациента, но и для снижения риска послеоперационных осложнений, а также для снижения частоты возникновения хронической боли. ТЭАА и ММА признаны двумя основными методами послеоперационного обезболивания при РОМТ.

Интраоперационные и анестезиологические данные

Большинство расхождений в интраоперационных переменных могут быть непосредственно объяснены различиями в анестезии при ТЭАА в сравнении с ММА. При выполнении РОМТ с позиционированием в положение Тренделенбурга и карбоксиперитонеумом под ММА ожидалась более высокая частота сердечных сокращений и пиковое давление в дыхательных путях, а также более частое возникновение артериальной гипертензии. Тем не менее, параметры оставались в пределах клинически приемлемых диапазонов и не изменяли послеоперационное восстановление. Наши результаты сопоставимы с

предыдущими исследованиями пациентов, перенесших робот-ассистированную простатэктомию, в отношении гемодинамики и дыхания. Результаты обсервационного исследования показали, что среднее артериальное давление увеличилось менее чем на 20 мм рт. ст., и что давление плато в дыхательных путях и податливость легких оставались стабильными на клинически приемлемом уровне во время положения Тренделенбурга и карбоксиперитонеума [128]. Результаты аналогичного исследования также показали, что, несмотря на повышенное давление в дыхательных путях, работа сердца и дыхательный газообмен не были затронуты [113]. Медиана времени операции и интраоперационная кровопотеря в нашей группе РОМТ были намного выше, чем в сопоставимых исследованиях радикальной цистэктомии робот-ассистированным методом [111], что подчеркивает важность тазовой эвисцерации при оценке безопасности роботизированной хирургии. Тем не менее, гемодинамические и дыхательные изменения, по-видимому, хорошо переносятся. Наши результаты отличаются от предыдущего исследования, описывавшего повышенное сопротивление дыхательных путей после перевода пациента в положение Тренделенбурга, что позволяет предположить возникновение отека дыхательных путей [80]. В этом исследовании не сообщалось об артериальной оксигенации, которая, как мы обнаружили, была одинаковой в обеих группах.

Оценка послеоперационной боли

Интенсивность боли после РОМТ, как правило, умеренная. Тем не менее, мы использовали ТЭАА, чтобы избежать послеоперационной боли, потому что эпидуральная анальгезия более полезна, чем внутривенные анальгетики, для облегчения послеоперационной боли. Результаты нашего исследования показали, что показатели боли у пациентов имели тенденцию к снижению с течением времени в течение 72 часов после операции. Тем не менее, оценка боли через 72 часа была немного выше, чем через 48 часов, что может быть связано со сменой повязки на ране и удалением дренажной трубки. У некоторых пациентов отмечалась толерантность к анальгетикам и отмена пациент-контролируемой анальгезии через 48–72 часа после операции. Важным наблюдением нашего

исследования было то, что ТЭАА превосходила ММА в отношении послеоперационной анальгезии, что оценивалось с помощью ЧШБ. Мы обнаружили, что ТЭАА местным анестетиком обеспечивала лучшую послеоперационную анальгезию и значительно более низкие показатели ЧШБ в течение 72 часов после операции по сравнению с группой ММА. Учитывая, что пациенты, перенесшие РОМТ, могли испытывать более сильную висцеральную боль из-за обширной интраоперационной травмы, мы считаем, что ТЭАА могла оказывать более сильное, чем ММА, действие на послеоперационную боль у пациентов, перенесших РОМТ.

Реакция на стресс

Результаты нашего исследования, в котором изменения уровня кортизола в плазме использовались в качестве объективного показателя реакции на стресс, согласуются с результатами предыдущих исследований [82]. В частности, мы обнаружили, что реакция на стресс во время операции была снижена при добавлении ТЭАА к протоколу анестезии. Стимулы во время операции и послеоперационного восстановления могли воздействовать на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему через пути спинного мозга и тем самым повышать уровень гормонов стресса [183]. Мы отметили, что ТЭАА в большей степени блокировала передачу болевых раздражителей от хирургического участка к центральной нервной системе и, таким образом, в большей степени ингибировала повышение уровня кортизола, вызванное операцией. В нашем исследовании мы обнаружили, что концентрация кортизол плазмы повысилась после наложения карбоксиперитонеума, что указывает на то, что стрессовая реакция усиливалась. Значения концентрации кортизола плазмы в группе ТЭАА были ниже, чем в группе ММА, что позволяет предположить, что контроль стрессовой реакции в группе ТЭАА был более удовлетворительным, чем в группе ММА.

Осложнения и побочные эффекты

В нашем исследовании мы заметили, что ММА требовала более высокой периоперационной дозы опиоидов по сравнению с ТЭАА. Таким образом, вопрос

о том, увеличится ли риск осложнений и побочных эффектов, связанных с опиоидами, также был в центре внимания нашего исследования. Наши результаты показали, что ТЭАА не могла улучшить побочные эффекты, связанные с опиоидами, потому что не было обнаружено существенной разницы в частоте ПОТР и дыхательной депрессии между группами пациентов. Частота ПОТР была меньше, чем обычно регистрируемая частота (30–50 %). Более высокая частота ПОТР может быть вызвана постоянно усиливающейся нестерпимой болью и большим потреблением опиоидов. Это может быть связано со следующими факторами. Во-первых, положение Тренделенбурга и длительная внутрибрюшинная инсуффляция углекислого газа во время РОМТ вызывают растяжение и раздражение брюшины. Эти изменения играют определенную роль в развитии ПОТР, следовательно, РОМТ сама по себе является важным фактором риска развития ПОТР. Во-вторых, различные факторы и количественные показатели качества послеоперационного восстановления и удовлетворенности анестезией, а также времени госпитализации разнообразны. Таким образом, клинические преимущества опиоид-сберегающего эффекта ТЭАА были ограничены, возможно, только тем, что во время и после РОМТ потреблялось меньше опиоидов. Кроме того, послеоперационная ТЭАА оказывает более благотворное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта, чем системная опиоидная анальгезия, что может снизить частоту ПОТР. Поскольку наше исследование выявило снижение послеоперационного потребления опиоидов при применении ТЭАА, но не частоты побочных эффектов, связанных с опиоидами, таких как ПОТР, наши наблюдения не подтвердили гипотезу о том, что ТЭАА снижает частоту ПОТР после РОМТ. Среди пациентов, получающих ММА, периодическая обструкция дыхательных путей чрезвычайно распространена и связана с типичной картиной изменений движений грудной клетки [43]. При условии, что обезболивающий эффект будет, по крайней мере, эквивалентен тому, что достигается с помощью опиоидной терапии, уменьшение количества вводимых опиоидов делало ТЭАА альтернативой при лечении острой послеоперационной боли с уменьшением неблагоприятных респираторных

событий, связанных с введением опиоидов. Артериальная гипотензия – нежелательное осложнение ТЭАА, но трудно определить, была ли послеоперационная гипотензия связана только с ТЭАА. Объединенный анализ 32 РКИ (869 пациентов) показал преимущества в оценке боли в пользу эпидуральной анальгезии после широкого спектра хирургических вмешательств, но эти улучшения сопровождались увеличением риска угнетения дыхания и гипотонии [200]. Несмотря на то, что частота периоперационной гипотензии при ММА была меньше, чем при ТЭАА, эффективность анальгетиков, частота осложнений и побочных эффектов и исходы пациентов считаем сопоставимыми между ТЭАА и ММА.

Протокол ускоренного восстановления

Концепция ускоренного восстановления пациентов и уменьшения послеоперационных осложнений была внедрена первоначально для колоректальной хирургии и с тех пор применяется в большой урологической хирургии, в частности, при радикальной цистэктомии [21, 88, 127, 216]. Систематический обзор и мета-анализа 22 протоколов ускоренного восстановления при радикальной цистэктомии [195] показал снижение частоты осложнений, более быстрое восстановление функции кишечника и более короткую продолжительностью госпитализации, не влияя на летальность. Систематический обзор и мета-анализ 16 проспективных и ретроспективных исследований [69] показал, что время до первого метеоризма, возвращения к обычному питанию и выписки из стационара было значительно короче при выполнении протокола ускоренного восстановления. Систематический обзор и мета-анализ 6 исследований [47] показал, что в общей сложности 51 % пациентов следовали протоколу ускоренного восстановления, что позволило сократить время до первого отхождения газов, первого опорожнения кишечника и выписки из стационара. Систематический обзор и мета-анализ 7 РКИ [218] показал лучшие показатели времени до первого метеоризма, обычного питания и длительности госпитализации без увеличения риска нежелательных явлений. Недавний систематический обзор и мета-анализ 15 исследований [177] показал уменьшение

времени до первого опорожнения кишечника и укорочение длительности госпитализации. Систематический обзор 25 не рандомизированных и рандомизированных исследований [126] показал значимые различия в пользу протокола ускоренного восстановления по длительности госпитализации, частоте серьезных осложнений, времени до первой мобилизации и восстановления функции кишечника. Внедрение протокола ускоренного восстановления достоверно повлияло на частоту трансфузий и медиану длительности госпитализации с 13 до 8 дней [197]. С другой стороны, эффект от внедрения протокола ускоренного восстановления заключался в том, что, несмотря на ухудшение демографических показателей (медиана возраста увеличилась с 66 до 70 лет, более высокий класс ASA, более агрессивный рак, медиана длительности госпитализации статистически значимо снизилась с 9 до 8 дней [133]. Оценка кумулятивного эффекта протокола ускоренного восстановления и робот-ассистированной радикальной цистэктомии на периоперационные исходы [130] показала укорочение медианы длительности госпитализации с 11 до 7 дней, и достоверно более низкой частоте 90-дневных и желудочно-кишечных осложнений. Секция роботизированной урологии Европейской ассоциации урологов представила руководство по периоперационному ведению пациентов с робот-ассистированной радикальной цистэктомией в соответствии с ключевыми принципами протокола ускоренного восстановления, включая стандартизированные схемы анестетиков, анальгетиков и противорвотных средств [84].

В клинической практике оптимизация анестезиологической части является неотъемлемой частью периоперационного периода и имеет важное значение для реализации протокола ускоренного восстановления [70]. Решения об анестезии в основном включали интраоперационное ведение и послеоперационную анальгезию, такую как интраоперационное артериальное давление, объем мочи, нестероидные препараты и сложные блокады нервов. Существует значительная взаимосвязь между анестезией и восстановлением пациентов [220, 230]. Мультиmodalное обезболивание после робот-ассистированных операций

является неотъемлемой частью протокола ускоренного восстановления, направленной на достижение эффективного контроля боли и предотвращение побочных эффектов системных опиоидов. Эти цели были описаны в недавно разработанных рекомендациях общества ускоренного восстановления, в которых говорится, что регионарная анальгезия должна быть основой обезболивания в протоколах ускоренного восстановления. Обзор современных доказательств в отношении ускоренного восстановления в предоперационных, интраоперационных и послеоперационных условиях оказания помощи пациентам с радикальной цистэктомией показал, что эпидуральная анальгезия играет неотъемлемую роль в снижении хирургического стресс-ответа, улучшении анальгезии и ускорении функционального восстановления, но максимальная продолжительность составляет 72 часа [87]. В отсутствие исследований с участием пациентов, перенесших расширенные операции на органах малого таза, ТЭАА и ММА были подходящими вариантами обезболивания, основанными на экстраполированных доказательствах, хотя никаких рекомендаций в пользу любого из этих методов сделано не было. В сочетании с неубедительными рекомендациями ускоренного восстановления относительно использования методов анальгезии, эти результаты представляли собой важное обоснование для проведения проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего ТЭАА и ММА в отношении периоперационных исходов у пациентов, перенесших тазовую эвисцерацию. Наше исследование позволило нам наблюдать за пациентами во время процедуры и в течение первых 3 послеоперационных дней после РОМТ, а также проанализировать технику и целесообразность обезболивания. Мы предположили, что предоперационное введение ТЭАА может снизить периоперационную стрессовую реакцию за счет ингибирования проведения болевых сигналов и, в конечном счете, способствовать быстрому послеоперационному восстановлению пациентов и будет превосходить ММА. После операции мы изучали влияние ТЭАА на восстановление функции кишечника, которое оценивали с помощью времени до первого метеоризма. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта может привести к

длительной госпитализации и увеличению расходов. После коло-проктологических операций примерно у 10 % пациентов наблюдается кишечная непроходимость. У пациентов с кишечной непроходимостью, получавших опиоиды, наблюдалось увеличение длительности госпитализации в диапазоне от 4,8 до 5,7 дней, более высокие общие затраты (от 9 945 до 13 055 долларов США) и более высокая частота 30-дневной повторной госпитализации (от 2,3 % до 5,3 %) в сравнении с пациентами без кишечной непроходимости [122]. Эпидуральная анальгезия может способствовать более быстрому возвращению к кишечному транзиту с помощью различных механизмов, включая снижение опиоидной нагрузки [103], блокады симпатической иннервации кишечника (создающей относительное парасимпатическое преобладание) и прямого эффекта системных местных анестетиков [149], но это преимущество все больше ставится под сомнение в недавних обзорах. Польза ТЭАА в восстановлении моторики желудочно-кишечного тракта после колоректальной хирургии была подтверждена в нескольких клинических исследованиях, но для других видов лапаротомии ее роль в восстановлении функции кишечника остается под вопросом. При ретроспективном анализе открытых операций по поводу гинекологических опухолей эпидуральная анальгезия коррелировала с более высокой частотой риска кишечной непроходимости [119]. В другом исследовании, посвященном восстановлению функции желудочно-кишечного тракта после операций на верхних отделах брюшной полости, время первого метеоризма не отличалось между группами ТЭАА и ММА [20]. Это объясняется тем, что неспособность ТЭАА способствовать восстановлению функции желудочно-кишечного тракта может быть связана с комбинированным введением местных анестетиков и опиоидов в режиме эпидуральной анальгезии. Более того, в исследовании также отмечается, что реализация протокола ускоренного восстановления также может привести к тому, что ТЭАА станет менее важным для функции желудочно-кишечного тракта. Таким образом, послеоперационная кишечная непроходимость представляет собой лимитирующий фактор для реализации концепции ускоренного восстановления.

Что касается времени первого отхождения газов, мы наблюдали существенную разницу между двумя группами: у пациентов группы ТЭАА медиана времени до первого стула составляло 2 дня в сравнении с 4 днями у пациентов группы ММА ($p < 0,001$), что позволило предположить, что ТЭАА может улучшить восстановление функции кишечника после РОМТ. Мы не нашли лучшего времени для возобновления нормального питания между группами: пациенты группы ТЭАА получали пероральные жидкости и измельченную пищу на 2 послеоперационный день в сравнении с пациентами с группы ММА, у которых назо-гастральный зонд сохранялся в течение 3 послеоперационных дней. По нашему опыту, удаление назогастрального зонда сразу после операции не предполагает дополнительных осложнений, так как пациенты обычно имеют хорошую переносимость перорального питания.

Качество послеоперационного восстановления

Поскольку послеоперационное восстановление является многофакторным, комбинированная конечная точка была сочтена наиболее подходящей, и в качестве первичного исхода был выбран общий балл по опроснику «Качество восстановления» 15 на утро 3 послеоперационного дня. Первоначальный QoR-40 состоит из 40 вопросов, которые разделены на отдельные разделы, направленные на оценку наличия и степени боли, симптомов, комфорта, эмоционального благополучия, физической независимости и удовлетворенности лечением. Шкала QoR-15 более лаконична, чем QoR-40, с удаленным ненужным содержимым. Послеоперационное психологическое состояние, уровень боли, уровень самопомощи и побочные реакции пациентов были переведены в конкретные значения, а клиническая целесообразность и объективность оценки были лучше, чем у QoR-40.

В одном РКИ оценивалось, улучшает ли эпидуральная блокада в сочетании с общей анестезией показатели QoR-15 у пожилых пациентов, перенесших лапароскопическую радикальную резекцию коло-ректального рака. Исследование продемонстрировало, что глобальные показатели QoR-15 через 48 часов после операции были значительно улучшены эпидуральной блокадой. Также четыре

измерения QoR-15 через 24 часа после операции, а также физический комфорт и боль через 48 часов после операции были улучшены по сравнению с контрольной группой [77]. Результаты нашего исследования показали, что более высокие баллы QoR-15 и сумма измерений QoR-15 через 72 часа после операции были значительно выше в группе ТЭАА.

Протокол персонифицированного опиоид-сберегающего обезболивания

В предыдущих отчетах об опыте по ограничению назначения опиоидов основное внимание уделялось обучению врачей, и изменениям в практике назначения опиоидов [30, 66]. Несколько профессиональных обществ стремились предоставить рекомендации по количеству выписываемых наркотиков [171], но многие из них по-прежнему рекомендуют либеральные режимы назначения опиоидов, основанные на неофициальных данных и не согласованные с политикой ограничения опиоидов. Разработка ограничительного протокола назначения опиоидов в отделении онкогинекологии показала, что большинству женщин, перенесших операцию, опиоиды либо не требовались, либо продолжительность назначения составляла всего 3 дня без осложнений [238]. Отчет о целесообразности и клинических результатах внедрения ограничительного протокола назначения опиоидов в хирургических службах крупного онкологического центра показал 95 % уровень соблюдения протокола. После внедрения ограничительного протокола продолжительность назначения опиоидов снизилась с 3,9 дней до 1,9 дней; МЭМ снизились со 157 мг до 83 мг ($p < 0,001$ в обоих сравнениях). Частота конверсии в хроническое употребление опиоидов снизилась как среди пациентов с раком, не принимавших опиоиды (с 11 % до 4,5 %; $p < 0,001$), так и среди пациентов без рака (от 6,1 % до 2,7 %; $p = 0,020$) [186].

Предыдущие стандартизированные хирургические пути восстановления, включая протоколы ускоренного восстановления, были направлены на оптимизацию и улучшение качества послеоперационного ухода за пациентами. Тем не менее, внедрение протокола было медленным и сильно различалось между медицинскими учреждениями и хирургическими бригадами [229]. Опрос,

направленный на то, чтобы сообщить о текущей практике в европейских центрах с большим объемом работы, участвующих в программе ускоренного восстановления, показал, что опиоид-сберегающая анестезия применяется реже [58]. Концепция ускоренного восстановления пропагандирует послеоперационную мультимодальную анальгезию, чтобы свести к минимуму использование опиоидов и уменьшить послеоперационную кишечную непроходимость, но не существует стандартизированной схемы, которая была бы общепринятой. Основная цель протокола ускоренного восстановления заключается не в том, чтобы напрямую снизить потребление опиоидов, а скорее в том, чтобы уменьшить желудочно-кишечные осложнения, сократить послеоперационную длительность госпитализации и уменьшить количество повторных госпитализаций [17, 86]. В одном исследовании сравнивали исходы 124 пациентов после радикальной цистэктомии, следовавших протоколу ускоренного восстановления. Эти пациенты потребляли значительно меньше опиоидов в день, чем пациенты при лечении, не связанном с программой ускоренного восстановления (4,9 МЭМ против 20,7 МЭМ, соответственно; $p < 0,001$), но они сообщали о большей боли во время послеоперационного восстановления [184]. Проведенное сравнение традиционной техники анестезии на основе опиоидов с техникой безопиоидной анестезии показало, что последняя может быть альтернативной анестезией в гинекологических лапароскопических операциях по протоколу ускоренного восстановления с ее не уступающим анальгетическим эффектом, стабильной интраоперационной анестезией и меньшей частотой ПОТР [29].

Нет единого мнения о том, какие элементы ускоренного восстановления следует и не следует применять при проведении расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза, включая радикальную цистэктомию. Только в нескольких недавних исследованиях специально рассматривалось использование опиоидов при радикальной цистэктомии с использованием протоколов без опиоидного или ограниченного использования опиоидов. Оба протокола имели схожие аспекты, включая предоперационную без опиоидную анальгезию и

снижение зависимости от пациент-контролируемой послеоперационной анальгезии. В первом исследовании у 52 пациентов с робот-ассистированной радикальной цистэктомией, выполненных по без опиоидному протоколу, наблюдалось достоверное снижение послеоперационного потребления опиоидов (2,5 МЭМ против 44 МЭМ при традиционном лечении; $p < 0,001$), а также снижение длительности послеоперационной госпитализации (5 дней против 7 дней соответственно; $p < 0,001$) и времени до начала регулярного питания [190]. Во втором исследовании была проанализирована реализация протокола без опиоидного периоперационного обезболивания у пациентов, которым была выполнена робот-ассистированная радикальная цистэктомия [123]. Только 12 % этих пациентов нуждались в наркотиках за время госпитализации. Для этих пациентов медиана МЭМ составила 52,0 (7,62–157). Кроме того, среди пациентов, которые не использовали мю-опиоидные блокаторы, у меньшинства наблюдалась послеоперационная кишечная непроходимость (15,7 %). В третьем исследовании у пациентов, следовавших протоколу снижения уровня потребления опиоидов, также наблюдалась значительно меньшая послеоперационная доза МЭМ ($85,7 \pm 21,0$ против $398,1 \pm 62,2$ при либеральном режиме потребления опиоидов), сокращение времени до начала регулярного питания, а также более быстрое восстановление функции кишечника и сокращение времени до активизации пациента [124]. В четвертом исследовании оценивали стратегию ограничения опиоидов после роботизированной радикальной цистэктомии путем целенаправленной выписки на вторые сутки после операции [18]. Ни один из пациентов не нуждался во внутривенном введении опиоидов в послеоперационном периоде, а 35 % пациентов не нуждались даже в пероральных опиоидах. Средние показатели боли были выше у пациентов, которым требовались пероральные опиоиды (4,3/11 против 3,0/11; $p = 0,001$). Среднее время послеоперационной госпитализации составило 2,1 дня (диапазон от 1 до 4 дней), что является самым коротким из когда-либо зарегистрированных средних значений после цистэктомии, и существенно сокращает время госпитализации вдвое.

В нашем исследовании мы стремились создать и внедрить протокол в Центре роботической хирургии Клиники БГМУ, в котором проводятся сложные онкологические операции. Наша цель состояла в том, чтобы оценить, можно ли безопасно и эффективно управлять послеоперационным восстановлением пациентов, подвергшихся сложным оперативным вмешательствам, с помощью этого протокола, основанного на длительности лечения. Мы предположили, что внедрение протокола, предусматривающего курс опиоидов в течение 3 или менее послеоперационных дней, будет осуществимо для большинства пациентов, приведет к меньшему количеству потребляемых опиоидов и будет ассоциироваться со снижением конверсии к долгосрочному потреблению без неблагоприятных последствий для послеоперационной реабилитации. Нам удалось собрать данные о восстановлении пациентов в послеоперационном периоде и выявить 30-дневные послеоперационные осложнения.

В соответствии с оценкой ЧШБ пациентов делят на четыре группы: легкая боль или отсутствие боли (оценка ЧШБ 0–3), умеренная боль (оценка ЧШБ 4–6), сильная боль (оценка ЧШБ 7–8) и очень сильная боль (оценка ЧШБ 9–10). Последние три группы обычно объединяют в группу с умеренной и сильной болью (оценка по шкале ЧШБ 4–10). Мы обнаружили, что наивысшая частота боли от умеренной до сильной при кашле после РОМТ составила 65 %. Интенсивность боли была самой высокой (47 %) в первые сутки после операции, а затем снижалась день ото дня. К сожалению, мы не выявили более низкой частоты умеренной и тяжелой боли или более низкого балла по шкале ЧШБ в группе протокола.

Наше исследование протокола, по сравнению с традиционными методами лечения, продемонстрировало, что стандартизированные пути послеоперационного восстановления и более широкое использование не опиоидных мультимодальных схем обезболивания могут снизить воздействие опиоидов без усиления боли. Кроме того, применение протокола позволило значительно сократить время до начала регулярного питания, восстановления функции кишечника, пребывания в ОРИТ и снизить частоту опиоид-опосредованных

побочных эффектов во время послеоперационной реабилитации. Учитывая, что повышенное воздействие опиоидных анальгетиков значимо коррелирует с послеоперационной кишечной непроходимостью, увеличением времени до первого метеоризма и временем до переносимой пероральной диеты после радикальной цистэктомии в эпоху роботизированной хирургии [26, 164], наш результат следует признать удовлетворительным. Именно отсроченное восстановление функции или дисфункция кишечника является актуальным послеоперационным осложнением у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию с формированием илеокондуита или неоциста, встречающимся в 25 % всех случаев [52, 164, 223]. Это происходит, несмотря на периоперационные стратегии, такие как раннее пероральное питание, внутривенное введение жидкости и ограничительное использование опиоидов для контроля боли [22, 64, 85, 117]. В этом контексте периоперационное применение ТЭАА, по-видимому, положительно влияет на восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшая или полностью избегая необходимости введения системных опиоид-содержащих препаратов во время анестезии [102, 164]. Это впечатление подтверждается нашим исследованием, так как наши результаты показывают, что протокол может сократить время до первой дефекации. Основная концепция основана на том, что протокол устраняет негативное влияние интраоперационных опиоидов на послеоперационный исход пациента и на физиологию нервных путей, участвующих в интраоперационной ноцицепции.

Обнадеживающим было то, что пациенты группы протокола сообщали о таком же контроле боли, как и те, кто принимал опиоиды. Пациенты ощущали схожие показатели обезболивания, уровня активности, ментальных симптомов (кроме повышенной тревожности и депрессии) и соматических симптомов, что подтверждает мнение о том, что большинство пациентов могут иметь адекватный контроль боли с помощью не опиоидного послеоперационного обезболивания. Раннее удаление эпидурального катетера может быть важным фактором, учитывая некоторые риски и осложнения, такие как смещение катетера, риск инфекции, неблагоприятные для ранней мобилизации и тромбоз глубоких вен,

которые могут быть ограничивающими факторами для программ ускоренного восстановления. Раннее удаление эпидурального катетера также может снизить частоту двигательной блокады. Пациенты чувствовали себя более комфортно. До внедрения стандартизированного протокола наш онкологический центр уже использовал протоколы ускоренного восстановления и максимально использовал не опиоидные препараты во время госпитализации в хирургических службах. Наши результаты показали, что внедрение протокола осуществимо и имеет высокий уровень соответствия. Стандартизация послеоперационного обезболивания пациентов привела к значительному снижению медианы количества и продолжительности назначения опиоидов, а протокол легко и безопасно реализовался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование является одним из первых, в котором оценивалось превосходство протокола над сбалансированной опиоидной общей анестезией. Данное исследование следует за ретроспективными исследованиями, которые продемонстрировали эти эффекты со всей предвзятостью и ограничениями не рандомизированных ретроспективных исследований. Этот подход важен, поскольку он является частью глобального подхода к оптимизации периоперационного ведения пациентов с целью снижения частоты осложнений и длительности пребывания в стационаре. Применение опиоидов связано с рядом побочных эффектов, которые могут увеличивать послеоперационные осложнения и летальность. Среди них важны два аспекта: расстройства, связанные с интраоперационной гипоперфузией и послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, которые могут затрагивать до половины пациентов. Положительные исходы, связанные с протоколом, потенциально могут выходить за рамки простого избегания интраоперационного использования опиоидов, охватывая защитные эффекты, которые эти вмешательства могут оказывать на органы. В свете этого использование послеоперационного морфина не обязательно может поставить под угрозу ожидаемые результаты. Несмотря на то, что включение морфина на первый взгляд может показаться противоречащим нашим целям протокола, мы считаем, что такой подход обеспечивает последовательный уход за пациентами и этические нормы, позволяя нам объективно исследовать первичные вмешательства, выполняемые во время операции. Полученные нами данные предоставили доказательства потенциальных нежелательных явлений, связанных с протоколом, что поможет оценить соотношение пользы/риска от использования такой фармакологической комбинации. Вопреки преобладающим тенденциям, недавнее исследование показало, что сокращение использования опиоидов во время операции может привести к непреднамеренному результату в виде увеличения послеоперационной боли и потребления опиоидов. И наоборот, улучшение долгосрочных результатов

может быть достигнуто за счет оптимизации введения опиоидов во время операции. Здесь мы вслед за другими должны подчеркнуть, что анестезия без опиоидов не означает отказ от всех классов анальгетиков. При пересмотре системы лечения приоритет отдавался не опиоидным анальгетикам, которые должны назначаться в первую очередь. Возможно, в дальнейшем дескриптор «без опиоидная анестезия» следует называть «не опиоидной обезболивающей анестезией», чтобы подчеркнуть это важное различие. Внедрение протокола, определяющего ограничение использования опиоидов, было осуществимым и безопасным для большинства хирургических пациентов без сопутствующего увеличения послеоперационных показателей боли, осложнений или ухудшения восстановления пациента. Опиоид-сберегающий эффект был выражен и статистически значимым, и большинство пациентов оставались физически активными и период восстановления без негативных последствий или повышенной оценки боли после операции. Некоторые принципы протоколов ускоренного восстановления были включены в настоящее исследование, такие как мультимодальная анальгезия и отказ от опиоидов, будущие данные и рекомендации могут лучше определить применимость конкретных принципов, таких как протоколы интраоперационной анестезии, и оценить степень положительного эффекта среди пациентов, нуждающихся в РОМТ.

Несмотря на то, что многообещающий подход протокола имеет потенциал для получения приемлемых результатов, необходимо обсудить ограничения, присущие нашему исследованию. Во-первых, у нас была только группа исторического контроля для сравнения эффективности анальгетической терапии и частоты осложнений. Во-вторых, это выбор обезболивающего агента, который мог влиять на гемодинамику менее значительно. Добавление гидрофильного опиоида уменьшает потребность в местной анестетике при одновременном усилении распространения анальгезии, и превосходит ТЭАА только местным анестетиком, но не разрешено для применения в Российской Федерации, поэтому в нашем исследовании мы использовали только эпидуральное введение ропивакаина, которое вызывало послеоперационную гипотензию, обеспечивая

при этом усиленную анальгезию. В-третьих, наше исследование не было «ослеплено» из-за этических проблем и осведомленности пациентов, так как было трудно скрыть от врача, оценивающего исходы, вмешательство, которое проводилось пациентам. Ослепление было невозможно реализовать из-за катетера в группе ТЭАА, и мы посчитали неэтичным вводить фиктивный катетер пациентам в группе ММА. В-четвертых, среднее соблюдение протокола ускоренного восстановления у наших пациентов составило 65 %. Самым сложным пунктом программы была предоперационная оптимизация медицинских состояний, которая была проведена только у 29 % пациентов. Этот факт может быть связан с низкой приверженностью к отказу от курения, снижению веса, отказу от алкоголя, контролю диабета и соблюдению плана приема лекарств.

ВЫВОДЫ

1. Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия может быть частью стандартного протокола ускоренного послеоперационного восстановления продолжительностью до трех послеоперационных дней. Побочные эффекты, связанные с торакальной эпидуральной анестезией/анальгезией, были статистически значимо чаще в сравнении с пациентами группы мультимодальной анальгезии ($p = 0,023$). Поскольку большинство пациентов не нуждалось в обезболивающих препаратах, наши результаты показали, что только изолированная торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия может быть удовлетворительной после расширенных операций на органах малого таза. Тем не менее, другим пациентам действительно требовались неотложные обезболивающие препараты, что позволяет предположить, что торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия была недостаточной у определенной части пациентов.

2. В сравнении с мультимодальной анальгезией применение торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии у пациентов, перенесших расширенные операции на органах малого таза, статистически значимо уменьшало реакцию на стресс, измеряемую по изменениям уровня кортизола в плазме крови во время операции ($p = 0,001$) и в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,001$). Применение торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии привело к уменьшению интраоперационной дозы фентанила с 0,38 мкг/кг/час до 0,16 мкг/кг/час ($p < 0,001$) и кумулятивной дозы опиоидов с 0,58 мг/кг до 0,26 мг/кг ($p = 0,018$).

3. Частота развития недостаточной анальгезии у пациентов, перенесших расширенные операции на органах малого таза, составила 64,3 % и зависела от следующих факторов: возраста пациентов младше 55 лет ($p = 0,014$), мужского пола ($p = 0,002$), индекса массы тела более 25 кг/м² ($p < 0,001$) и продолжительности операции свыше 5 часов ($p = 0,003$).

4. Внедрение протокола персонифицированного опиоид-сберегающего

обезболивания, определяющего ограниченное назначение опиоидов в течение операции и ближайших 3 или менее послеоперационных дней для пациентов с расширенными робот-ассистированными операциями на органах малого таза, ассоциировалось с лучшим контролем боли, что измерялось по уменьшению на 50 % кумулятивной дозы опиоидов без существенных различий в показателях послеоперационной боли, послеоперационных 30-дневных осложнений, 4-дневным сокращением продолжительности пребывания в стационаре и удовлетворенности пациентов в сравнении с традиционной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия при расширенных операциях на органах малого таза рекомендована для уменьшения интраоперационного стресса, обеспечения комфорта пациента в послеоперационном периоде и раннего восстановления функции желудочно-кишечного тракта.

2. Не опиоидные мультимодальные методы лечения, такие как комбинация парацетамола и нестероидные противовоспалительные средства, должны быть лечением боли первой линии, если нет противопоказаний. Если в послеоперационном периоде требуется назначение опиоидов, это должна быть самая низкая эффективная доза, основанная на последних 24 часах стационарного применения.

3. Мы рекомендуем принять торакальную эпидуральную анестезию/анальгезию в качестве облигатного компонента стандартного протокола опиоид-сберегающего обезболивания. Решение об использовании протокола должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом возраста пациента, пола, индекса массы тела, предполагаемого объема операции и ее продолжительности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Оптимальная концентрация местного анестетика, необходимая для ускорения восстановления желудочно-кишечного транзита, не препятствуя передвижению, так же как оптимальная продолжительность введения, должны быть определены в будущих исследованиях.

Наше исследование продемонстрировало преимущество в отношении оценки боли при ТЭАА по сравнению с ММА, относительно мало информации сообщается об оценках боли при движении. Также неясно, превосходит ли контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия непрерывную эпидуральную анальгезию.

Наше исследование предоставило доказательства того, что врачи могут полагаться на минимальное или даже полное избегание опиоидов для обезболивания после РОМТ. В нашем исследовании подчеркивается роль, которую врачи анестезиологи-реаниматологи могут играть в снижении опиоидной нагрузки на нашу популяцию пациентов. Внедрение протокола позволило значительно сократить назначение опиоидов пациентам, перенесшим РОМТ. Это закладывает основу для снижения назначения опиоидов в масштабах всего учреждения среди других хирургических процедур.

Основываясь на полученных результатах и противоречивости литературы, будущие исследования должны быть направлены на определение регионарной методики обезболивания, которая была бы более последовательной с точки зрения эффективности и снижала бы потребность во внутривенном введении опиоидов для облегчения ускоренного восстановления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	Артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ЖТ/ФЖ	Желудочковая тахикардия/фибрилляция
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
КТ	Компьютерная томография
ММА	Мультимодальная анальгезия
МЭМ	Миллиграмм-эквиваленты морфина
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ООПЭ	Опиоид-опосредованные побочные эффекты
ОР	Отношение рисков
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОД	Послеоперационный день
ПОСО	Персонифицированное опиоид-сберегающее обезболивание
ПОТР	Послеоперационная тошнота и рвота
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
РОМТ	Расширенные операции на органах малого таза
САД	Среднее артериальное давление
СЛР	Сердечно-легочная реанимация
СОП	Стандартная операционная процедура
СР	Средняя разница
ССВО	Синдром системного воспалительного ответа
ТЭАА	Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧШБ	Числовая шкала боли
ЭКГ	Электрокардиограмма

ASA	Американское общество анестезиологов
BIS	Биспектральный индекс
EtCO ₂	Парциальное давление углекислого газа в конце выдоха
FiO ₂	Фракция вдыхаемого кислорода
IPPV	Перемежающаяся вентиляция легких с положительным давлением
MMS	Mini-Mental Score
PaCO ₂	Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	Парциальное давление кислорода в артериальной крови
QoR	Качество восстановления
SpO ₂	Сатурация крови кислородом
TOF/PTC	Train of Four/Post-Tetanic Count – стимуляция периферических нервов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гемодинамические и вентиляционные нарушения при робот-ассистированных оперативных вмешательствах в онкоурологии / Н. А. Здорик, С. Т. Лазарев, И. Р. Галеев [и др.] // Форум анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2021: сборник тезисов XIX съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2021. – С. 51.
2. Динамика транспорта кислорода у пациенток с морбидным ожирением, оперированных с применением роботической системы da Vinci / С. Т. Лазарев, Н. А. Здорик, И. Р. Галеев [и др.] // Форум анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2021: сборник тезисов XIX съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2021. – С. 86.
3. Лифанова, А. Д. Влияние торакальной эпидуральной анестезии на хирургический стресс и послеоперационное обезбоживание при роботизированной тазовой хирургии / А. Д. Лифанова // Форум анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2022: сборник тезисов XX съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2022. – С. 99–100.
4. Лифанова, А. Д. Стрессовый ответ и анальгезия во время и после робот-ассистированной тазовой эвисцерации / А. Д. Лифанова, А. А. Гражданкин, И. И. Лутфарахманов // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 105–115.
5. Особенности изменения диаметра оболочки зрительного нерва во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии / И. И. Лутфарахманов, А. Ш. Загидуллина, Н. А. Здорик [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 80–90.
6. Оценка транспорта кислорода в зависимости от вида анестезии при робот-ассистированных операциях на органах малого таза: клиническое исследование / И. И. Лутфарахманов, С. Т. Лазарев, Н. А. Здорик [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 307–315.
7. Первый опыт робот-ассистированной эвисцерации малого таза при

местно-распространенном раке шейки матки / В. Н. Павлов, И. Р. Кабиров, Р. И. Сафиуллин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 9 (164). – С. 86–89.

8. Протокол персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза / А. Д. Лифанова, А. А. Гражданкин, П. И. Миронов, И. И. Лутфарахманов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 18–26.

9. Сравнительный анализ безопасности гипнотического компонента анестезии при робот-ассистированной радикальной простатэктомии: обзор литературы / И. И. Лутфарахманов, Н. А. Здорик, С. Т. Лазарев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 117–125.

10. Факторы риска повышения внутриглазного давления и повреждения глаз во время робот-ассистированной простатэктомии / И. И. Лутфарахманов, И. Р. Галеев, А. Д. Лифанова, П. И. Миронов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 75–83.

11. A comparison of five solutions of local anaesthetics and/or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery / M. Hübler, R. J. Litz, K. H. Sengebusch [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 450–457.

12. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate intravenous acetaminophen versus placebo in patients undergoing robotic-assisted laparoscopic prostatectomy / V. C. Wang, M. A. Preston, A. S. Kibel [et al.] // J. Pain Palliat. Care Pharmacother. – 2018. – Vol. 32, № 2-3. – P. 82–89.

13. A randomized controlled trial of postoperative thoracic epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia after major hepatopancreatobiliary surgery / T. A. Aloia, B. J. Kim, Y. S. Seagraves-Chun [et al.] // Ann. Surg. – 2017. – Vol. 266, № 3. – P. 545–554.

14. A retrospective review demonstrating the feasibility of discharging patients without opioids after ureteroscopy and ureteral stent placement / D. W. Sobel, T. Cisu, T. Barclay [et al.] // J. Endourol. – 2018. – Vol. 32, № 11. – P. 1044–1049.

15. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively / K. Kumar, M. A. Kirksey, S. Duong, C. L. Wu // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 5. – P. 1749–1760.
16. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers / C. C. Apfel, E. Läärä, M. Koivuranta [et al.] // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 91, № 3. – P. 693–700.
17. A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery / A. Rawlinson, P. Kang, J. Evans, A. Khanna // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2011. – Vol. 93, № 8. – P. 583–588.
18. Abaza, R. Narcotic avoidance after robotic radical cystectomy allows routine of only two-day hospital stay / R. Abaza, P. Kogan, O. Martinez // *Urology.* – 2022. – Vol. 161. – P. 65–70.
19. Accuracy in equianalgesic dosing conversion dilemmas / R. Anderson, J. H. Saiers, S. Abram, C. Schlicht // *J. Pain Symptom Manage.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 397–406.
20. Ahn, J. H. Effect of thoracic epidural analgesia on recovery of bowel function after major upper abdominal surgery / J. H. Ahn, H. J. Ahn // *J. Clin. Anesth.* – 2016. – Vol. 34. – P. 247–252.
21. Aktuelle studienlage der Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) nach radikaler zystektomie / G. B. Schulz, Y. Volz, F. Jokisch [et al.] // *Urologe A.* – 2021. – Bd. 60, № 2. – S. 162–168.
22. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial / C. T. Lee, S. S. Chang, A. M. Kamat [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 265–272.
23. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 2-from PACU to the transition home / M. J. Scott, M. D. McEvoy, D. B. Gordon [et al.] // *Perioper. Med. (Lond.).* – 2017. – Vol. 6. – P. 7.
24. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous

adenocarcinoma: a retrospective analysis / L. Lin, C. Liu, H. Tan [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 814–822.

25. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis / J. Frauenknecht, K. R. Kirkham, A. Jacot-Guillarmod, E. Albrecht // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 651–662.

26. Analgesic opioid dose is an important indicator of postoperative ileus following radical cystectomy with ileal conduit: experience in the robotic surgery era / K. C. Koo, Y. E. Yoon, B. H. Chung [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 1359–1365.

27. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis / B. Biki, E. Mascha, D. C. Moriarty [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 109, № 2. – P. 180–187.

28. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing / E. Lucchinetti, A. E. Awad, M. Rahman [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, № 4. – P. 841–856.

29. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority randomized controlled trial / L. Chen, W. He, X. Liu [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 34.

30. Association of lowering default pill counts in electronic medical record systems with postoperative opioid prescribing / A. S. Chiu, R. A. Jean, J. R. Hoag [et al.] // *JAMA Surg.* – 2018. – Vol. 153, № 11. – P. 1012–1019.

31. Association of regional anesthesia with oncological outcomes in patients receiving surgery for bladder cancer: A meta-analysis of observational studies / A. M. Illias, K. J. Yu, S. C. Wu [et al.] // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1097637.

32. Balanced nonopioid general anesthesia with lidocaine is associated with lower postoperative complications compared with balanced opioid general anesthesia with sufentanil for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a propensity matched cohort study / P. G. Guinot, S. Andrei, B. Durand [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2023. –

Vol. 136, № 5. – P. 965–974.

33. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery / H. Beloeil, M. Garot, G. Lebuffe [et al.] // *Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 134, № 4. – P. 541–551.

34. Basic concepts for sample size calculation: Critical step for any clinical trials! / K. K. Gupta, J. P. Attri, A. Singh [et al.] // *Saudi J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 328–331.

35. Beloeil, H. Opioid-free anesthesia / H. Beloeil // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 353–360.

36. Bhatnagar, M. Opioid Equivalency / M. Bhatnagar, J. Pruskowski. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

37. Bohringer, C. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it / C. Bohringer, C. Astorga, H. Liu // *Transl. Perioper. Pain Med.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 152–157.

38. Boland, J. W. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside / J. W. Boland, A. G. Pockley // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 14. – P. 2726–2736.

39. Brown, E. N. Multimodal general anesthesia: theory and practice / E. N. Brown, K. J. Pavone, M. Naranjo // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127, № 5. – P. 1246–1258.

40. Brunschwig, A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy / A. Brunschwig // *Cancer*. – 1948. – Vol. 1, № 2. – P. 177–183.

41. Bu, X. S. Validation of the Chinese version of the quality of recovery-15 score and its comparison with the post-operative quality recovery scale / X. S. Bu, J. Zhang, Y. X. Zuo // *Patient*. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 251–259.

42. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain – United States, 2022 / D. Dowell, K. R. Ragan, C. M. Jones [et al.] // *MMWR Recomm. Rep.* – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 1–95.

43. Characterization of breathing patterns during patient-controlled opioid analgesia / G. B. Drummond, A. Bates, J. Mann, D. K. Arvind // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 111, № 6. – P. 971–978.
44. Chin, K. J. Recent developments in ultrasound imaging for neuraxial blockade / K. J. Chin // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 608–613.
45. Christie, I. W. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey / I. W. Christie, S. McCabe // *Anaesthesia.* – 2007. – Vol. 62, № 4. – P. 335–341.
46. Clinical algorithms for the diagnosis and management of urological leaks following pelvic exenteration / K. G. Brown, C. E. Koh, A. Vasilaras [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 775–781.
47. Clinical efficacy and safety of enhanced recovery after surgery for patients treated with radical cystectomy and ileal urinary diversion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Feng, S. Liu, Y. Lu [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1743–1753.
48. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons / J. L. Irani, T. L. Hedrick, T. E. Miller [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2023. – Vol. 37, № 1. – P. 5–30.
49. Colvin, L. A. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia / L. A. Colvin, F. Bull, T. G. Hales // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10180. – P. 1558–1568.
50. Comparison of 1-year health care costs and use associated with open vs robotic-assisted radical prostatectomy / K. E. Okhawere, I. F. Shih, S. H. Lee [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4, № 3. – P. e212265.
51. Comparison of epidural and intravenous patient controlled analgesia in patients undergoing radical cystectomy / P. Toren, S. Ladak, C. Ma [et al.] // *Can. J. Urol.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 4716–4720.
52. Comparison of postoperative complications of ileal conduits versus orthotopic neobladders / L. Demaegd, M. Albersen, T. Muilwijk [et al.] // *Transl.*

Androl. Urol. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 2541–2554.

53. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / D. Moher, S. Hopewell, K. F. Schulz [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. c869.

54. Continent ileocolonic urinary reservoir (Miami pouch): the University of Miami experience over 15 years / E. M. Salom, L. E. Mendez, D. Schey [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 4. – P. 994–1003.

55. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults / S. Weibel, Y. Jelting, N. L. Pace [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – CD009642.

56. Correll, D. J. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993–2012: scientometric analysis / D. J. Correll, K. V. Vlassakov, I. Kissin // *J. Pain Res.* – 2014. – Vol. 7. – P. 199–210.

57. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes / E. R. Kessler, M. Shah, S. K. Gruschkus, A. Raju // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 383–391.

58. Current application of the enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing radical cystectomy: lessons learned from European excellence centers / S. Albisinni, M. Moschini, E. Di Trapani [et al.] // *World J. Urol.* – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 1317–1323.

59. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus / M. Maffezzini, F. Campodonico, G. Canepa [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 41–48.

60. Current practice patterns in the perioperative management of patients undergoing radical cystectomy: results from a global survey / G. Sharma, M. Krishna, T. Pareek [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 5. – P. 196.e1–196.e9.

61. Cytoreductive surgery and HIPEC in an enhanced recovery after surgery program: a feasibility study / P. W. Lu, A. C. Fields, G. Shabat [et al.] // *J. Surg. Res.* –

2020. – Vol. 247. – P. 59–65.

62. Davies, B. Anchoring to zero exposure: opioid-free minimally invasive surgery / B. Davies, C. M. Brummett // *Ann. Surg.* – 2020. – Vol. 271, № 1. – P. 37–38.

63. Davies, R. G. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials / R. G. Davies, P. S. Myles, J. M. Graham // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 418–426.

64. Definition, incidence, risk factors, and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review / J. A. Ramirez, A. G. McIntosh, R. Strehlow [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 588–597.

65. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely, S. K. Inouye, G. R. Bernard [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 21. – P. 2703–2710.

66. Description and impact of a comprehensive multispecialty multidisciplinary intervention to decrease opioid prescribing in surgery / H. M. A. Kaafarani, A. I. Eid, D. M. Antonelli [et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 270, № 3. – P. 452–462.

67. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205–213.

68. Diver, E. J. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies / E. J. Diver, J. A. Rauh-Hain, M. G. Del Carmen // *Int. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 693535.

69. Does postoperative rehabilitation for radical cystectomy call for Enhanced Recovery After Surgery? A systematic review and meta-analysis / J. Xiao, M. Wang, W. He [et al.] // *Curr. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 99–110.

70. Dunkman, W. J. Enhanced recovery after surgery and multimodal strategies for analgesia / W. J. Dunkman, M. W. Manning // *Surg. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 98, № 6. – P. 1171–1184.

71. Dunn, L. K. Perioperative use of intravenous lidocaine / L. K. Dunn,

M. E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 4. – P. 729–737.

72. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial / E. Futier, J. Y. Lefrant, P. G. Guinot [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318, № 14. – P. 1346–1357.

73. Effect of nefopam-based patient-controlled analgesia with and without fentanyl on postoperative pain intensity in patients following laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled, double-blind non-inferiority trial / K. T. Jung, K. Y. So, S. C. Kim, S. H. Kim // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 316.

74. Effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on early postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis / H. Bornemann-Cimenti, K. Lang-Illievich, K. Kovalevska [et al.] // *Anaesthesia*. – 2023. – Vol. 78, № 12. – P. 1493–1501.

75. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study / M. Bello, S. Oger, S. Bedon-Cardre [et al.] // *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 499–505.

76. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study / P. G. Guinot, A. Spitz, V. Berthoud [et al.] // *BMC Anesthesiol*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 136.

77. Effects of epidural combined with general anesthesia versus general anesthesia on quality of recovery of elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer: a prospective randomized trial / Q. Liu, J. Y. Lin, Y. F. Zhang [et al.] // *J. Clin. Anesth*. – 2020. – Vol. 62. – P. 109742.

78. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Marret, O. Kurdi, P. Zufferey, F. Bonnet // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 1249–1260.

79. Effects of opioid-free anesthesia on postoperative morphine consumption

after bariatric surgery / J. Berlier, J. F. Carabalona, H. Tête [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2022. – Vol. 81. – P. 110906.

80. Effects of steep Trendelenburg position for robotic-assisted prostatectomies on intra- and extrathoracic airways in patients with or without chronic obstructive pulmonary disease / O. F. Kilic, A. Börgers, W. Köhne [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 114, № 1. – P. 70–76.

81. Effects of thoracic epidural analgesia combined with general anesthesia on intraoperative ventilation/oxygenation and postoperative pulmonary complications in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy / J. Y. Hong, S. J. Lee, K. H. Rha [et al.] // J. Endourol. – 2009. – Vol. 23, № 11. – P. 1843–1849.

82. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: a single-center, randomized controlled trial / Y. Li, H. Dong, S. Tan [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 7. – P. e14362.

83. Eifel, P. J. Cancer of the cervix, vagina and vulva / P. J. Eifel, J. S. Berek, J. T. Thigpen // *Cancer principles and practice of oncology* / V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg. – 5th ed. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. – P. 1433–1478.

84. Enhanced recovery after robot-assisted radical cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View / J. W. Collins, H. Patel, C. Adding [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 70, № 4. – P. 649–660.

85. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice / A. Feldheiser, O. Aziz, G. Baldini [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 289–334.

86. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. L. Zhuang, X. Z. Ye, X. D. Zhang [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 667–678.

87. Enhanced Recovery After Surgery protocols for radical cystectomy surgery: review of current evidence and local protocols / M. C. Mir, H. Zargar, D. M. Bolton [et al.] // ANZ J. Surg. – 2015. – Vol. 85, № 7-8. – P. 514–520.

88. Enhanced recovery protocols (ERP) in robotic cystectomy surgery. Review of current status and trends / C. Adding, J. W. Collins, O. Laurin [et al.] // *Curr. Urol. Rep.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 32.

89. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial / J. R. Rigg, K. Jamrozik, P. S. Myles [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9314. – P. 1276–1282.

90. Epidural analgesia after minimally invasive esophagectomy: efficacy and complication profile / B. F. Kingma, E. Visser, M. Marsman [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2019. – Vol. 32, № 8. – P. 116.

91. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes / W. J. Halabi, C. Y. Kang, V. Q. Nguyen [et al.] // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149, № 2. – P. 130–136.

92. Epidural anesthesia may be associated with increased postoperative complications in the elderly population undergoing radical cystectomy: an analysis from the National Surgical Quality Improvement Project (NSQIP) database / S. Y. Patel, R. S. Ackerman, D. Boulware, M. A. Poch // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 433–441.

93. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy / J. Y. Hong, S. C. Yang, J. Yi, H. K. Kil // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 282–289.

94. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines / J. A. Witjes, H. M. Bruins, R. Cathomas [et al.] // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79, № 1. – P. 82–104.

95. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery / G. P. Joshi, F. Bonnet, H. Kehlet [et al.] // *Colorectal. Dis.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 146–155.

96. Evidence-based recommendations for opioid prescribing after endourological and minimally invasive urological surgery / K. Koo, J. S. Winoker, H. D. Patel [et al.] // *J. Endourol.* – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 1838–1843.

97. Failed epidural: causes and management / J. Hermanides, M. W. Hollmann,

M. F. Stevens, P. Lirk // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 144–154.

98. Fast-track surgery and technical nuances to reduce complications after radical cystectomy and intestinal urinary diversion with the modified Indiana pouch / M. Maffezzini, F. Campodonico, G. Capponi [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 191–195.

99. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618–e651.

100. Giebler, R. M. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization / R. M. Giebler, R. U. Scherer, J. Peters // *Anesthesiology.* – 1997. – Vol. 86, № 1. – P. 55–63.

101. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 // *JAMA Oncol.* – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. 420–444.

102. Guay, J. Epidural local anesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting, and pain after abdominal surgery: a Cochrane review / J. Guay, M. Nishimori, S. L. Kopp // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 123, № 6. – P. 1591–1602.

103. Guay, J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis / J. Guay // *J. Anesth.* – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 335–340.

104. Guide to enhanced recovery for cancer patients undergoing surgery: ERAS for patients undergoing cytoreductive surgery with or without HIPEC / A. Dhiman, E. Fenton, J. Whitridge [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28, № 12. – P. 6955–6964.

105. Guideline for discharge opioid prescriptions after inpatient general surgical procedures / M. V. Hill, R. S. Stucke, S. E. Billmeier [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2018. – Vol. 226, № 6. – P. 996–1003.

106. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations / Y. Cerantola, M. Valerio, B. Persson [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 6. –

P. 879–887.

107. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 / U. O. Gustafsson, M. J. Scott, M. Hubner [et al.] // *World J. Surg.* – 2019. – Vol. 43, № 3. – P. 659–695.

108. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update / G. Nelson, J. Bakkum-Gamez, E. Kalogera [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 651–668.

109. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization / B. Vallet, Y. Blanloeil, B. Cholley [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. e151–e158.

110. Guidelines for the choice of intravenous fluids for vascular filling in critically ill patients, 2021 / O. Joannes-Boyau, P. Le Conte, M. P. Bonnet [et al.] // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* – 2022. – Vol. 41, № 3. – P. 101058.

111. Haemodynamic and respiratory perioperative outcomes for open versus robot-assisted radical cystectomy: a double-blinded, randomised trial / M. Vejlgard, S. L. Maibom, U. N. Joensen [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2023. – Vol. 67, № 3. – P. 293–301.

112. Heaney, A. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? / A. Heaney, D. J. Buggy // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. i17–i28.

113. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position / M. Lestar, L. Gunnarsson, L. Lagerstrand [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113, № 5. – P. 1069–1075.

114. Henny, C. P. Laparoscopic surgery: pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum / C. P. Henny, J. Hofland // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 1163–1171.

115. Hollmann, M. W. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? / M. W. Hollmann, M. E. Durieux // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93, № 3. – P. 858–875.

116. How can I manage anaesthesia in obese patients? / A. De Jong, A. Rollé, F. R. Souche [et al.] // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 229–238.

117. Impact of a potassium-enriched, chloride-depleted 5% glucose solution on gastrointestinal function after major abdominopelvic surgery: results of a randomized controlled trial / L. M. Löffel, F. C. Burkhard, J. Takala, P. Y. Wuethrich // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 125, № 4. – P. 678–689.

118. Impact of combination of local anesthetic wounds infiltration and ultrasound transversus abdominal plane block in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy: perioperative results of a double-blind randomized controlled trial / G. E. Cacciamani, N. Menestrina, M. Pirozzi [et al.] // *J. Endourol.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 295–301.

119. Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy / T. K. L. Boitano, H. J. Smith, T. Rushton [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 151, № 2. – P. 282–286.

120. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study / D. Brandal, M. S. Keller, C. Lee [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 5. – P. 1784–1792.

121. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. M. Pöpping, N. Elia, H. K. Van Aken [et al.] // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 259, № 6. – P. 1056–1067.

122. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries / T. J. Gan, S. B. Robinson, G. M. Oderda [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 677–686.

123. Implementation of a nonopioid protocol following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion / J. L. Pfail, E. B. Garden, Z. Gul [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 436.e9–436.e16.

124. Implementation of a reduced opioid utilization protocol for radical cystectomy / D. Greenberg, J. Kee, K. Stevenson [et al.] // *Bladder Cancer.* – 2020. –

Vol. 6. – P. 1–10.

125. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program is associated with improved outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / C. Webb, R. Day, C. S. Velazco [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 303–312.

126. Implementation of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocols for radical cystectomy patients: The pathway to standardization. A systematic review / R. España-Navarro, P. Rabadán-Márquez, D. Pérez-Argüelles [et al.] // *Actas Urol. Esp. (Engl. Ed.)*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 103–115.

127. Implementation of ERAS protocol in robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit urinary diversion: an outcome analysis beyond the learning curve / A. S. Tamhankar, P. Ahluwalia, S. R. Patil [et al.] // *Indian J. Urol.* – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 37–43.

128. Influence of steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy / A. F. Kalmar, L. Foubert, J. F. Hendrickx [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 104, № 4. – P. 433–439.

129. Initial experience with narcotic-free ureteroscopy: a feasibility analysis / T. Large, J. Heiman, A. Ross [et al.] // *J. Endourol.* – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 907–911.

130. Intracorporeal robot-assisted radical cystectomy, together with an enhanced recovery programme, improves postoperative outcomes by aggregating marginal gains / W. S. Tan, M. Y. Tan, B. W. Lamb [et al.] // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 121, № 4. – P. 632–639.

131. Intraoperative blood loss during radical retropubic prostatectomy: epidural versus general anesthesia / Y. Shir, S. N. Raja, S. M. Frank, C. B. Brendler // *Urology.* – 1995. – Vol. 45, № 6. – P. 993–999.

132. Intrathecal morphine is associated with less delirium following hip fracture surgery: a register study / M. V. Koning, M. van der Sijp, R. J. Stolker, A. Niggebrugge // *Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. e106076.

133. Introducing an enhanced recovery programme to an established totally

intracorporeal robot-assisted radical cystectomy service / J. W. Collins, C. Adding, A. Hosseini [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 39–46.

134. Is postoperative epidural analgesia better than patient-controlled analgesia for radical cystectomy? / A. M. Autran, C. Clarke, D. Smith [et al.] // *J. Clin. Urol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 190–197.

135. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program effective and safe in laparoscopic colorectal cancer surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Ni, D. Jia, Y. Chen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2019. – Vol. 23, № 7. – P. 1502–1512.

136. Is there a measurable association of epidural use at cystectomy and postoperative outcomes? A population-based study / C. R. Doiron, M. Jaeger, C. M. Booth [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2016. – Vol. 10, № 9-10. – P. 321–327.

137. Juneja, R. Opioids and cancer recurrence / R. Juneja // *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 91–101.

138. Kharasch, E. D. Opioid-free anesthesia: time to regain our balance / E. D. Kharasch, J. D. Clark // *Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 134, № 4. – P. 509–514.

139. Kirkegaard, T. Assessment of perioperative stress in colorectal cancer by use of in vitro cell models: a systematic review / T. Kirkegaard, M. Gögenur, I. Gögenur // *Peer J.* – 2017. – Vol. 5. – P. e4033.

140. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer / D. Ilic, S. M. Evans, C. A. Allan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 9, № 9. – CD009625.

141. Laparoscopic pelvic exenteration for gynaecological malignancy: is there any advantage? / A. Martínez, T. Filleron, L. Vitse [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, № 3. – P. 374–379.

142. Lau, Y. C. Pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer-how much more? / Y. C. Lau, K. G. M. Brown, P. Lee // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 1207–1214.

143. Lavand'homme, P. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice / P. Lavand'homme, J. P. Estebe // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31,

№ 5. – P. 556–561.

144. Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells / R. Werdehausen, S. Braun, S. Fazeli [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 35–41.

145. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations / C. C. Young, E. M. Harris, C. Vacchiano [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, № 6. – P. 898–913.

146. Maher, D. P. Suppression of human natural killer cells by different classes of opioids / D. P. Maher, D. Walia, N. M. Heller // *Anesth. Analg.* – 2019. – Vol. 128, № 5. – P. 1013–1021.

147. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists / T. M. Cook, D. Counsell, J. A. Wildsmith [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 179–190.

148. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D. B. Gordon, O. A. de Leon-Casasola [et al.] // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 131–157.

149. McCarthy, G. C. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials / G. C. McCarthy, S. A. Megalla, A. S. Habib // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 9. – P. 1149–1163.

150. Measuring patient satisfaction with anaesthesia: perioperative questionnaire versus standardised face-to-face interview / M. Bauer, H. Böhrer, G. Aichele [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 65–72.

151. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery / E. Marret, C. Remy, F. Bonnet [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, № 6. – P. 665–673.

152. Morbidity and days alive and out of hospital within 90 days following

radical cystectomy for bladder cancer / S. L. Maibom, M. A. Røder, A. M. Poulsen [et al.] // *Eur. Urol. Open Sci.* – 2021. – Vol. 28. – P. 1–8.

153. Mulier, J. P. Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option? / J. P. Mulier // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 257–262.

154. Myles, P. S. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review / P. S. Myles, R. Wengritzky // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 108, № 3. – P. 423–429.

155. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews / J. Guay, P. Choi, S. Suresh [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 1. – CD010108.

156. New surgical realities: implementation of an enhanced recovery after surgery protocol for gynecological laparoscopy—a prospective study / J. C. V. Jimenez, B. T. Serrano, E. V. Muñoz [et al.] // *Perioper. Med. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 52.

157. Nitroglycerin plus morphine on Iv patient controlled analgesia for abdominal surgery: the effect on postoperative pain / S. H. Karbasy, A. Sekhavati, A. Sabertanha, B. Shakhsemampour // *Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. e99582.

158. Novel regional nerve blocks in clinical practice: evolving techniques for pain management / A. N. Edinoff, B. Girma, K. A. Trettin [et al.] // *Anesth. Pain Med.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. e118278.

159. Opioid complications and side effects / R. Benyamin, A. M. Trescot, S. Datta [et al.] // *Pain Physician.* – 2008. – Vol. 11, № 2. – P. S105–120.

160. Opioid prescription and use in sacral neuromodulation, mid urethral sling and pelvic organ prolapse surgery: an educational intervention to avoid over prescribing / D. Moskowitz, K. Amin, A. Lucioni [et al.] // *J. Urol.* – 2019. – Vol. 201, № 5. – P. 979–986.

161. Opioid-free anesthesia benefit-risk balance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Salomé, H. Harkouk, D. Fletcher,

V. Martinez // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2069.

162. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for laparoscopic radical colectomy with pain threshold index monitoring: a randomized controlled study / G. An, G. Wang, B. Zhao [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 241.

163. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized controlled study / G. An, Y. Zhang, N. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257279.

164. Opioid-free anesthesia for open radical cystectomy is feasible and accelerates return of bowel function: a matched cohort study / J. P. Burkhard, F. Jardot, M. A. Furrer [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 3657.

165. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study / E. M. Soffin, D. S. Wetmore, J. D. Beckman [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2019. – Vol. 46, № 4. – P. E8.

166. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial / S. Hontoir, S. Saxena, P. Gatto [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 183–190.

167. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis / P. Ziemann-Gimmel, A. A. Goldfarb, J. Koppman, R. T. Marema // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, № 5. – P. 906–911.

168. Opioid-free total intravenous anesthesia with ketamine as part of an enhanced recovery protocol for bariatric surgery patients with sleep disordered breathing / J. Aronsohn, G. Orner, G. Palleschi, M. Gerasimov // *J. Clin. Anesth.* – 2019. – Vol. 52. – P. 65–66.

169. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study / M. Bakan, T. Umutoglu, U. Topuz [et al.] // *Braz. J. Anesthesiol.*

– 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 191–199.

170. Opioid-free versus opioid-based anesthesia in pancreatic surgery / S. Hublet, M. Galland, J. Navez [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 9.

171. Opioid-prescribing guidelines for common surgical procedures: an expert panel consensus / H. N. Overton, M. N. Hanna, W. E. Bruhn [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2018. – Vol. 227, № 4. – P. 411–418.

172. Opioids in urology: How well are we preventing opioid dependence and how can we do better? / D. J. Anderson, D. Y. Cao, J. Zhou [et al.] // *Health Psychol. Res.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 38243.

173. Optimizing opioid prescribing and pain treatment for surgery: Review and conceptual framework / M. C. Bicket, G. A. Brat, S. Hutfless [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2019. – Vol. 76, № 18. – P. 1403–1412.

174. Outcomes of extended radical resections for locally advanced and recurrent pelvic malignancy involving the aortoiliac axis / O. Peacock, N. Smith, P. S. Waters [et al.] // *Colorectal. Dis.* – 2020. – Vol. 22, № 7. – P. 818–823.

175. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy / S. N. Westin, V. Rallapalli, B. Fellman [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 546–551.

176. Patients' perception of postoperative pain management: validation of the International Pain Outcomes (IPO) questionnaire / J. Rothaug, R. Zaslansky, M. Schwenkglenks [et al.] // *J. Pain.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 1361–1370.

177. Peerbocus, M. Enhanced Recovery After Surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis / M. Peerbocus, Z. J. Wang // *Res. Rep. Urol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 535–547.

178. PelvEx Collaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: a systematic and meta-analysis review // *Surg. Endosc.* – 2018. – Vol. 32, № 12. – P. 4707–4715.

179. PelvEx Collaborative. Perioperative management and anaesthetic considerations in pelvic exenterations using Delphi methodology: results from the

PelvEx Collaborative // BJS Open. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. zraa055.

180. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years / G. W. Morley, M. P. Hopkins, S. M. Lindenauer, J. A. Roberts // Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 74, № 6. – P. 934–943.

181. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients / F. N. Rutledge, J. P. Smith, J. T. Wharton, A. G. O'Quinn // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1977. – Vol. 129, № 8. – P. 881–892.

182. Perioperative opioid administration / H. Shanthanna, K. S. Ladha, H. Kehlet, G. P. Joshi // Anesthesiology. – 2021. – Vol. 134, № 4. – P. 645–659.

183. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery / T. Volk, M. Schenk, K. Voigt [et al.] // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 98, № 4. – P. 1086–1092.

184. Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway / W. Xu, S. Daneshmand, S. T. Bazargani [et al.] // J. Urol. – 2015. – Vol. 194, № 5. – P. 1209–1213.

185. Postoperative quality of recovery measurements as endpoints in comparative anaesthesia studies: a systematic review / M. Léger, M. Campfort, C. Cayla [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2021. – Vol. 126, № 6. – P. e210–e212.

186. Postoperative restrictive opioid protocols and durable changes in opioid prescribing and chronic opioid use / E. Zsiros, J. Ricciuti, S. Gallo [et al.] // JAMA Oncol. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 234–241.

187. Predictive factors for opioid-free management after robotic radical prostatectomy: the value of the SP® robotic platform / G. Sawczyn, L. Lenfant, A. Aminsharifi [et al.] // Minerva Urol. Nephrol. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. 591–599.

188. Preventing excess narcotic prescriptions in new robotic surgery discharges: the PENN prospective cohort quality improvement initiative / R. Talwar, L. Xia, J. Serna [et al.] // J. Endourol. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. 48–53.

189. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept / N. Vadivelu, S. Mitra, E. Schermer [et al.] // Local Reg. Anesth. – 2014. – Vol. 7. – P. 17–22.

190. Prospective implementation of a nonopioid protocol for patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion / F. Audenet, K. Attalla, M. Giordano [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 300.e17–300.e23.

191. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis / D. M. Pöpping, N. Elia, E. Marret [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143, № 10. – P. 990–999.

192. Ramamurthy, R. Morbidity and outcome of pelvic exenteration in locally advanced pelvic malignancies / R. Ramamurthy, A. Duraipandian // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 231–235.

193. Rawal, N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks? / N. Rawal // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 53–65.

194. Re-establishing the role of robot-assisted radical cystectomy after the 2020 EAU muscle-invasive and metastatic bladder cancer guideline panel recommendations / F. Montorsi, M. Bandini, A. Briganti [et al.] // *Eur. Urol.* – 2020. – Vol. 78, № 4. – P. 489–491.

195. Reporting radical cystectomy outcomes following implementation of enhanced recovery after surgery protocols: a systematic review and individual patient data meta-analysis / S. B. Williams, M. G. K. Cumberbatch, A. M. Kamat [et al.] // *Eur. Urol.* – 2020. – Vol. 78, № 5. – P. 719–730.

196. Risk of opioid use disorder from exposure to opioids in the perioperative period: a systematic review / K. M. Malik, F. Imani, R. Beckerly, R. Chovatiya // *Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e101339.

197. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: impact on an established enhanced recovery protocol / A. Koupparis, C. Villeda-Sandoval, N. Weale [et al.] // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 116, № 6.

198. Rupniewska-Ladyko, A. A high dose of fentanyl may accelerate the onset of acute postoperative pain / A. Rupniewska-Ladyko, M. Malec-Milewska // *Anesth. Pain Med.* – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. e94498.

199. Safety aspects of postanesthesia care unit discharge without motor function assessment after spinal anesthesia: a randomized, multicenter, semiblinded, noninferiority, controlled trial / E. K. Aasvang, C. C. Jørgensen, M. B. Laursen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 6. – P. 1043–1052.

200. Salicath, J. H. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults / J. H. Salicath, E. C. Yeoh, M. H. Bennett // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 8, № 8. – CD010434.

201. Selected factors influencing the intensity of postoperative pain in patients after orthopedic and gynecological surgeries / K. Banaś, P. Więch, P. Trojnar [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, № 11. – P. 1548.

202. Serdarevic, M. Sex differences in prescription opioid use / M. Serdarevic, C. W. Striley, L. B. Cottler // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 238–246.

203. Sex differences among users of NSAIDs and opioids during COVID-19 pandemic / R. Offiah, L. Aboulatta, P. Peymani [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2022. – P. 1–7.

204. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans / W. J. Kowalczyk, M. A. Sullivan, S. M. Evans [et al.] // *J. Pain*. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 330–342.

205. Sheetz, K. H. Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures / K. H. Sheetz, J. Claflin, J. B. Dimick // *JAMA Netw. Open*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. e1918911.

206. Should pelvic exenteration for symptomatic relief in gynaecology malignancies be offered? / P. Pathiraja, H. Sandhu, M. Instone [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, № 3. – P. 657–662.

207. Snyder, G. L. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence / G. L. Snyder, S. Greenberg // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 106–115.

208. Solomon, M. J. Redefining the boundaries of advanced pelvic oncology

surgery / M. J. Solomon // Br. J. Surg. – 2021. – Vol. 108, № 5. – P. 453–455.

209. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials / A. W. Chan, J. M. Tetzlaff, P. C. Gøtzsche [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. e7586.

210. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA–ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures / I. Jammer, N. Wickboldt, M. Sander [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 88–105.

211. Stark, P. A. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR–15 / P. A. Stark, P. S. Myles, J. A. Burke // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 118, № 6. – P. 1332–1340.

212. State-of-the-art surgery for recurrent and locally advanced rectal cancers / M. Kazi, V. Sukumar, A. Desouza, A. Saklani // Langenbecks Arch. Surg. – 2021. – Bd. 406, № 6. – S. 1763–1774.

213. Statewide implementation of postoperative opioid prescribing guidelines / J. V. Vu, R. A. Howard, V. Gunaseelan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381, № 7. – P. 680–682.

214. Stehman, F. B. Uterine cervix / F. B. Stehman, C. A. Perez, R. J. Kurman // *Principles and practice of gynecologic oncology* / W. J. Hoskins, C. A. Perez, R. C. Young. – 3rd ed. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 841–918.

215. Suksompong, S. Regional catheters for postoperative pain control: review and observational data / S. Suksompong, S. von Bormann, B. von Bormann // Anesth. Pain Med. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e99745.

216. Sung, L. H. Enhanced recovery after surgery of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer / L. H. Sung, H. D. Yuk // Transl. Androl. Urol. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 2986–2996.

217. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy / G. Novara, J. W. Catto,

T. Wilson [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 376–401.

218. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of Enhanced Recovery After Surgery vs. Conventional Recovery After Surgery on perioperative outcomes of radical cystectomy / D. Zhang, K. Sun, T. Wang [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 541390.

219. Systematic review of the QoR-15 score, a patient-reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia / J. Kleif, J. Waage, K. B. Christensen, I. Gögenur // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 120, № 1. – P. 28–36.

220. Tan, M. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways / M. Tan, L. S. Law, T. J. Gan // *Can. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 62, № 2. – P. 203–218.

221. Tang, J. Z. J. A literature review of intrathecal morphine analgesia in patients undergoing major open Hepato-Pancreatic-Biliary (HPB) surgery / J. Z. J. Tang, L. Weinberg // *Anesth. Pain Med.* – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. e94441.

222. Teaching practices of thoracic epidural catheterizations in different grade of anesthesia residents / A. Alagoz, H. Sazak, M. Tunc [et al.] // *Braz. J. Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 1–6.

223. The Comprehensive Complication Index CCI: A proposed modification to optimize short-term complication reporting after cystectomy and urinary diversion / M. A. Furrer, J. Huesler, A. Fellmann [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 291.e9–291.e18.

224. The cost of opioid-related adverse drug events / S. L. Kane-Gill, E. C. Rubin, P. L. Smithburger [et al.] // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 282–293.

225. The effect of anaesthetist grade and frequency of insertion on epidural failure: a service evaluation in a United Kingdom teaching hospital / T. P. Heinink, B. G. Baker, V. F. Yates [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 5.

226. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients / P. Sacerdote, M. Bianchi, L. Gaspani [et al.] // *Anesth.*

Analg. – 2000. – Vol. 90, № 6. – P. 1411–1414.

227. The efficacy and safety of an adapted opioid-free anesthesia regimen versus conventional general anesthesia in gynecological surgery for low-resource settings: a randomized pilot study / J. N. Tochie, R. S. Bengono Bengono, J. M. Metogo [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 325.

228. The feasibility of implementing an enhanced recovery programme in patients undergoing pelvic exenteration / D. Harji, P. Mauriac, B. Bouyer [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 47, № 12. – P. 3194–3201.

229. The future of enhanced recovery for radical cystectomy: current evidence, barriers to adoption, and the next steps / B. J. Danna, E. L. Wood, J. E. Baack Kukreja, J. B. Shah // *Urology.* – 2016. – Vol. 96. – P. 62–68.

230. The impact of anesthesia-influenced process measure compliance on length of stay: results from an enhanced recovery after surgery for colorectal surgery cohort / M. C. Grant, C. M. Pio Roda, J. K. Canner [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2019. – Vol. 128, № 1. – P. 68–74.

231. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer / G. J. van der Bij, S. J. Oosterling, R. H. Beelen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249, № 5. – P. 727–734.

232. Thoracic epidural analgesia for radical cystectomy improves bowel function even in traditional perioperative care: a retrospective study in eighty-five patients / B. Mazul-Sunko, I. Gilja, M. Jelisavac [et al.] // *Acta Clin. Croat.* – 2014. – Vol. 53, № 3. – P. 319–325.

233. Toleska, M. Comparison among opioid-based, low opioid and opioid free anesthesia in colorectal oncologic surgery / M. Toleska, A. Dimitrovski, N. T. Dimitrovska // *Pril (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* – 2023. – Vol. 44, № 1. – P. 117–126.

234. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: a systematic review and meta-analysis / A. Olausson, C. J. Svensson, P. Andréll [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2022. – Vol. 66, № 2. – P. 170–185.

235. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003) / G. L. Goldberg, P. Sukumvanich, M. H. Einstein [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 261–268.

236. Treillet, E. Practical management of opioid rotation and equianalgesia / E. Treillet, S. Laurent, Y. Hadjiat // *J. Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 2587–2601.

237. Trends in epidural anesthesia use at the time of radical cystectomy and its association with perioperative and survival outcomes: a population-based analysis / B. L. Miller, E. J. Abel, G. Allen [et al.] // *Am. J. Clin. Exp. Urol.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 28–37.

238. Ultrarestrictive opioid prescription protocol for pain management after gynecologic and abdominal surgery / J. Mark, D. M. Argentieri, C. A. Gutierrez [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2018. – Vol. 1, № 8. – P. e185452.

239. Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies / C. Martínez-Gómez, M. A. Angeles, A. Martinez [et al.] // *Int. J. Gynecol. – Cancer.* – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 1–10.

240. Veyckemans, F. Opioid-free anaesthesia: Still a debate? / F. Veyckemans // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 245–246.

241. White, P. F. Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? / P. F. White, H. Kehlet // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 1. – P. 10–12.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Поточковая диаграмма исследования.	С. 40
2.	Рисунок 2 – Распространенность сенсорного блока у пациентов группы торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии. Значения представлены в виде процентов.	С. 69
3.	Рисунок 3 – Качество эпидуральной блокады у пациентов группы торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии.	С. 70
4.	Рисунок 4 – Сравнение САД и ЧСС до и после разреза кожи между группами пациентов.	С. 71
5.	Рисунок 5 – Общий балл PACU-DC с момента поступления в ОРИТ Периоперационные обезболивающие средства.	С. 73
6.	Рисунок 6 – Сравнение статической и динамической оценки боли через 0–72 часа после операции между группами пациентов.	С. 76
7.	Рисунок 7 – Подробный интервенционный протокол в группе ПОСО и в группе стандартной анестезии.	С. 86
8.	Рисунок 8 – Сравнение медианы баллов ЧШБ.	С. 92
9.	Рисунок 9 – Оценка пациентами послеоперационного обезболивания, измеренная с помощью международного опросника исходов боли.	С. 93
10.	Рисунок 10 – Уровень активности и ментальные симптомы, измеренные с помощью международного опросника исходов боли.	С. 94
11.	Рисунок 11 – Сравнение медианы ПОД для достижения контрольных точек ускоренного восстановления у пациентов групп ПОСО и до ПОСО.	С. 97
12.	Таблица 1 – Критерии включения и невключения в исследование.	С. 38
13.	Таблица 2 – График включения пациентов, исследовательских вмешательств и оценки исходов.	С. 41
14.	Таблица 3 – Протокол ускоренной реабилитации.	С. 44
15.	Таблица 4 – Интерпретация оценки боли.	С. 50

16.	Таблица 5 – Критерии перевода из ОРИТ.	С. 52
17.	Таблица 6 – Определение послеоперационных осложнений.	С. 60
18.	Таблица 7 – Исходные характеристики групп пациентов.	С. 63
19.	Таблица 8 – Интраоперационные характеристики групп пациентов.	С. 64
20.	Таблица 9 – Сведения о реализации протокола ускоренного восстановления.	С. 65
21.	Таблица 10 – Переменные раннего послеоперационного восстановления.	С. 66
22.	Таблица 11 – Послеоперационные осложнения.	С. 67
23.	Таблица 12 – Сравнение минимальных альвеолярных концентраций между группами пациентов.	С. 70
24.	Таблица 13 – Интраоперационные анестезиологические данные.	С. 72
25.	Таблица 14 – Периоперационные анальгетики.	С. 74
26.	Таблица 15 – Сравнение интраоперационной концентрации кортизола в крови между группами пациентов.	С. 75
27.	Таблица 16 – Сравнение послеоперационной концентрации кортизола в крови между группами пациентов.	С. 75
28.	Таблица 17 – Частота осложнений и побочных эффектов при анальгезии.	С. 77
29.	Таблица 18 – Баллы по опроснику QoR-15 в ближайшем послеоперационном периоде.	С. 78
30.	Таблица 19 – Послеоперационные исходы в группах пациентов.	С. 79
31.	Таблица 20 – Однофакторный анализ факторов риска развития острой послеоперационной боли.	С. 80
32.	Таблица 21 – Многофакторный анализ факторов риска развития острой послеоперационной боли.	С. 82
33.	Таблица 22 – Демографические характеристики, сопутствующие заболевания, предоперационная оценка, хирургический доступ, способы отведения мочи, и операционные характеристики включенных пациентов.	С. 88

34. Таблица 23 – Интраоперационные характеристики включенных пациентов. С. 89
35. Таблица 24 – Сравнение доз опиоидов, измеренных в миллиграмм-эквивалентах морфина во время и после операций между включенными пациентами. С. 91
36. Таблица 25 – Сравнение анальгетического эффекта после операции между группами пациентов. С. 92
37. Таблица 26 – Описание пациентом послеоперационной боли. С. 94
38. Таблица 27 – Опиоид-опосредованные побочные эффекты во время послеоперационного восстановления. С. 95