

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШОСТАК МАКСИМ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 617.58-089.168.1-089.5:615.211

ДИСЕРТАЦІЯ

«ОПТИМІЗАЦІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРАВМОЮ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ»

Спеціальність: 222 Медицина

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Доморацький Олексій Едуардович, кандидат медичних
наук, доцент.

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Шостак М. А. Оптимізація післяопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки шляхом використання анальгетиків центральної дії – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2025.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності післяопераційного знеболення на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної анальгезії на інтенсивність болю та показники стресової відповіді в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю.

Дослідження було побудовано на порівняльному аналізі ефективності нефопаму гідрохлориду, парацетамолу та кеторолаку, які використовувались в схемі мультимодального знеболення в періопераційному періоді при оперативних втручаннях у пацієнтів травматологічного профілю з травмою нижньої кінцівки та виявленні переваг і недоліків даної методики, на порівняльній оцінці ефективності базової мультимодальної методики анальгезії з використанням парацетамолу та кеторолаку в періопераційному періоді.

Для вирішення цих питань нами були відібрані 120 (47 чоловіків, 73 жінки) пацієнтів віком від 19 до 94 років (в середньому ($M \pm \sigma$) – $55,97 \pm 19,78$ років), яким були проведені оперативні втручання на нижніх кінцівках в умовах спинальної анестезії. Пацієнти були розділені на дві групи: до контрольної групи ($n=60$) увійшли особи, яким проводилося базове мультимодальне знеболення (кеторолак, ацетамінофен), а пацієнти основної групи ($n=60$), окрім виконання ідентичних рекомендацій, отримували нефопам гідрохлорид 20 мг 4 рази на добу внутрішньом'язово. В процесі дослідження оцінювали інтенсивність післяопераційного больового синдрому за числовою

рейтинговою шкалою (NRS), частоту споживання наркотичних анальгетиків, концентрацію кортизолу в сироватки крові. Аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету “SPSS 20” (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows.

На етапі дослідження, за допомогою блокової рандомізації відповідно до розміру вибірки, пацієнти були розподілені на контрольну і основну групи:

1) Контрольна група включала 60 пацієнтів, яким проводилося базове мультимодальне знеболення шляхом внутрішньовенного введення нестероїдного протизапального препарату – НПЗП (кеторолак 30 мг) 3 рази на добу та ацетамінофену 1000 мг 4 рази на добу;

2) Основна група включала також 60 пацієнтів окрім виконання ідентичних рекомендацій, отримували ненаркотичний анальгетик центрального механізму дії - нефопам 20 мг 4 рази на добу внутрішньом'язово. Учасники даного етапу дослідження були порівнянні за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ), ступенем анестезіологічного ризику, видами та тривалістю оперативного втручання.

Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у межах кожної з груп на 3 підгрупи за віковими категоріями. Таким чином, у контрольній групі було виділено 1К підгрупу – 15 пацієнти віком від 18 до 45 років, 2К – 20 пацієнтів віком від 46 до 65 років та 3К – 25 пацієнтів віком 66 і більше років; в основній групі було сформовано 1-О (n=24), 2-О (n=18) та 3-О (n=18) підгрупи відповідних вікових категорій. Інтенсивність післяопераційного больового синдрому оцінювали в спокої та при рухах за числовою рейтинговою шкалою (Individualized Numeric Rating Scale) – NRS. Психогенні особливості пацієнтів вивчали за допомогою шкали катастрофізації болю (Pain Catastrophizing Scale) – PCS.

Лабораторні дослідження до операції включали загальноклінічний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі, аналіз на групу крові та резус-фактор, визначення вмісту глюкози в крові, креатиніну, активності ферментів в крові – АлАт і АсАт, за показами – інші біохімічні показники: сечовина,

вміст загального білірубіну та його фракцій, загального білка сироватки крові, натрію, калію, концентрація кортизолу в сироватці крові.

Першим етапом вивчення отриманих даних був аналіз динаміки інтенсивності больового синдрому в пацієнтів контрольної групи. Оцінка інтенсивності доопераційного больового синдрому варіювала від 6,0 до 10,0 балів, при рухах – 7-10 балів. Встановлено, що в передопераційному періоді переважна більшість пацієнтів контрольної групи (90%) мали сильний больовий синдром із оцінкою за NRS 7 і більше балів як в спокої, так і при рухах. Аналіз інтенсивності післяопераційного больового синдрому в пацієнтів контрольній групі показав, що через 6 годин після операції слабкий біль ($\text{NRS} \leq 3$ бали) в спокої мали 1 (1,7%), помірний ($\text{NRS} 4-6$ балів) – 23 (38,3%), сильний ($\text{NRS} \geq 7$ балів) – 36 (60%) осіб, а при рухах – 1 (1,7%), 19 (31,7%) та у 40 (66,7%) пацієнтів відповідно. Через 12 годин після хірургічного втручання в спокої слабкий біль був зареєстрований у 6 (10%), помірний – у 36 (60%), сильний – у 18 (30%) хворих, а при рухах – 1 (1,7%), 39 (65%) та 20 (33,3%) відповідно. Через 18 годин після операції в спокої слабкий біль мали 15 (25%), помірний – 34 (56,7%), 11 (18,3%) осіб, при рухах – 15 (25%), 23 (38,3%) та 20 (33,3%) відповідно. Нарешті, через 24 години після оперативного втручання на слабкий біль в спокої скаржилися 48 (80%) пацієнтів, на помірний – 9 (15%), а при рухах – 47 (78,3%), 8 (13,3%) та 3 (5%) хворих відповідно. В цілому отримані нами результати свідчать, що протягом 24 годин післяопераційного періоду в контрольній групі обмежитись базовою мультимодальною схемою не вийшло, тому пацієнтам одноразово вводився морфін гідрохлорид 10 мг в/м. Порівняння середнього передопераційного показника ЧСС із післяопераційними в пацієнтів контрольної групи (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок) виявлено його достовірне зниження через 6 годин після операції на 5,7%, через 12 годин на 13,5%, через 18 годин на 16,1% та через 24 години на 23,7%. Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через

6 годин після операції на 3,5% , через 12 годин на 7,1%, через 18 годин на 11,9% та через 24 години на 13,5% та діастолічного АТ порівняно з аналогічним доопераційним показником через 6 годин після операції на 4,9% , через 12 годин на 10,3%, через 18 годин на 15,9% та через 24 години на 21,4%. Можна припустити, що виявлена динаміка гемодинамічних показників віддзеркалює зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому.

Зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому доводить динаміка стресових маркерів на етапах моніторингу пацієнтів контрольної групи: рівень кортизолу в сироватці крові, у порівнянні з рівнем перед проведенням премедикації, був інтраопераційно достовірно на 17,3% нижчим, а через 6 та 12 годин після операції – в 2 та 4,1 рази нижчим.

Після формування основної групи ($n=60$) базового мультимодального післяопераційного знеболення шляхом введення НПЗП та парацетамолу та додавання нефопаму до вищезазначеної схеми мультимодальної аналгезії. В пацієнтів основної групи середні оцінки інтенсивності больового синдрому за NRS у спокої через 6 години після операції склали в середньому $5,23 \pm 0,81$ бали, через 12 годин – $3,67 \pm 0,99$ балів, через 18 годин – $1,73 \pm 0,94$ балів і через 24 години – $0,63 \pm 0,66$ балів. З'ясовано, що при рухах інтенсивність післяопераційного болю в пацієнтів основної групи була достовірно більшою, ніж у стані спокою на 22,1% через 6 годин після операції ($p < 0,001$), на 23,8% - через 12 годин після операції ($p < 0,001$), на 35,9% - через 18 годин після операції ($p < 0,001$) та в 2 рази - через 24 годин після операції ($p < 0,001$). Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Порівняння середніх оцінок інтенсивності болю після операції в пацієнтів досліджуваних груп продемонструвало, що пацієнти основної групи

мали більш низькі показники шкали NRS у стані спокою, ніж хворі контрольної групи через 6 години після операції на 10,5% ($5,23 \pm 0,81$ проти $5,85 \pm 1,36$ балів у контрольній групі; $p=0,003$), через 12 годин - на 32,7% ($3,67 \pm 0,99$ проти $5,45 \pm 1,79$ бали, відповідно; $p<0,001$), через 18 годин - у 2,8 разів ($1,73 \pm 0,94$ проти $4,87 \pm 1,66$ бали, відповідно; $p<0,001$), через 24 години - у 3,6 рази ($0,63 \pm 0,66$ проти $2,3 \pm 1,01$ балів, $p<0,001$).

Подібну динаміку відмічено й щодо змін показників за шкалою NRS при рухах пацієнтів, а саме: середні показники за цією шкалою при рухах були достовірно нижчими в основній групі, порівняно з контрольною: через 12 годин на 17,7% ($4,82 \pm 1,36$ проти $5,85 \pm 1,69$ балів; $p<0,001$), через 18 годин - в 2 рази ($2,7 \pm 1,36$ проти $5,83 \pm 1,67$ балів; $p<0,001$), через 24 години - в 2,8 рази ($1,22 \pm 1,25$ проти $3,47 \pm 1,42$ балів; $p<0,001$).

Встановлено, що протягом перших шести годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі.

Отримані нами дані свідчать, що використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватного знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%). відповідно.

Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через 6 годин після операції на 5,7%, через 12 годин - на 11,5%, через 18 годин - на 13,7% та через 24 години - на 14,7%, та діастолічного АТ порівняно з аналогічним передопераційним показником через 6 годин після операції - на 8,0%, через 12 годин - на 14,2% , через 18 годин - на 19,7%- та через 24 години - на 25,2% . Виявлена динаміка гемодинамічних показників в пацієнтів основної групи

віддзеркалює більш ефективне зниження стресової відповіді організму в умовах зменшення інтенсивності больового синдрому, ніж у хворих контрольної групи, що підтверджує й динаміка стресових маркерів на етапах післяопераційного спостереження.

Щодо концентрації кортизолу в сировотці крові, у пацієнтів основної групи виявлено статистично значуще цього зменшення в порівнянні з його середнім значенням перед премедикацією і на 23,7% інтраопераційно, в 3 рази - через 6 годин після операції, в 7,6 разів - через 12 годин після операції, а згідно з даними рисунку 5.7 подібну динаміку виявили й середні рівні глюкози крові.

На нашу думку, достовірно більша кількість пацієнтів основної групи відповідали критерію відмінного відновлення після операції.

Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Встановлено, що протягом перших шести годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі (СШ: 9,94; 95% ДІ [4,3-23,02], $p < 0,001$), через 12 годин – 31 (51,7%) проти 9 (15%) відповідно (СШ: 6,06; 95% ДІ [2,54-14,47], $p < 0,001$), через 18 годин – 20 (33,3%) проти 1 (1,7%) відповідно (СШ: 29,5; 95% ДІ [3,81-228,7], $p < 0,001$), через 24 години – 2 (3,3%) проти 0 ($p = 0,154$). У пацієнтів основної групи потреба в наркотичному аналгетику протягом першої доби після операції була достовірно меншою, ніж у хворих контрольної групи – медіана 10 мг/добу, P_{25} - P_{75} [10-17,5] мг/добу проти 20 [10-30] мг/добу відповідно ($p = 0,002$).

Отримані дані свідчать, що використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин

післяопераційного періоду адекватне знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%) відповідно (СШ: 3,0; 95% ДІ [1,08-8,37]), зокрема, в достовірно більшій кількості пацієнтів віком 46-65 років (СШ: 8,15; 95% ДІ [1,02-75,47]) та >65 років (СШ: 6,47; 95% ДІ [1,23-34,01]). А також отримані результати підтвердили ефективність застосування нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії для підвищення якості післяопераційної відновлення – критерію відмінного та доброго відновлення після операції згідно з QoR-15 відповідали достовірно більша кількість пацієнтів основної групи – 95% проти 70% у контрольній групі.

Ключові слова: мультимодальна анестезія, парацетамол, кеторолак, нефопам, рівень болю, сучасні методики анестезії, анестезія, нестероїдні протизапальні препарати, моніторинг пацієнта; сучасні методики анестезії, післяопераційний біль, пацієнти старшого віку, лікування болю в ранньому післяопераційному періоді, моніторинг в операційній, pain, analgesia, знеболення, місцеві анестетики, безпека пацієнтів.

ABSTRACT

Shostak M.A Optimizing postoperative analgesia for patients with lower extremity injuries by using analgesics of central action - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, speciality 222 Medicine (scientific speciality ‘Anaesthesiology and Intensive Care’) - Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The aim of this study was to improve the effectiveness of postoperative pain relief based on nefopam hydrochloride as a component of multimodal analgesia on pain intensity and stress response in traumatological and orthopaedic patients.

The study was based on a comparative analysis of the efficacy of nefopam hydrochloride, paracetamol and ketorolac, which were used in the scheme of multimodal analgesia in the perioperative period during surgical interventions in trauma patients with lower leg injuries and the identification of the advantages and disadvantages of this technique, on a comparative assessment of the effectiveness of the basic multimodal analgesia technique using paracetamol and ketorolac in the perioperative period.

To address these questions, we selected 120 (47 men, 73 women) patients aged 19 to 94 years (mean ($M \pm \sigma$): 55.97 ± 19.78 years) who underwent surgical interventions on the lower extremities under spinal anaesthesia. Patients were divided into two groups: the control group ($n=60$) included patients who received basic multimodal analgesia (ketorolac, acetaminophen), and patients in the main group ($n=60$), in addition to following identical recommendations, received nefopam hydrochloride 20 mg 4 times a day intramuscularly. In the course of the study, the intensity of postoperative pain syndrome was assessed by the numerical rating scale (NRS), frequency of narcotic analgesic use, and serum cortisol concentration. Data analysis was performed using the statistical package 'SPSS 20' (SPSS Inc.) version 21.0.0 for Windows.

At the stage of the study, patients were divided into control and intervention groups using block randomisation according to sample size:

- 1) The control group included 60 patients who received basic multimodal pain relief by intravenous administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) (ketorolac 30 mg) 3 times a day and acetaminophen 1000 mg 4 times a day;

- 2) The main group also included 60 patients who, in addition to following identical recommendations, received nefopam 20 mg 4 times a day intramuscularly. Participants in this stage of the study were comparable in terms of gender, age, body mass index (BMI), anaesthetic risk, types and duration of surgery.

The study design involved the division of patients within each group into 3 subgroups by age category. Thus, in the control group, there was a 1C subgroup of 15 patients aged 18 to 45 years, 2C - 20 patients aged 46 to 65 years, and 3C - 25 patients aged 66 and older; in the main group, there were 1O (n=24), 2O (n=18), and 3O (n=18) subgroups of the corresponding age categories. The intensity of postoperative pain syndrome was assessed at rest and during movements using the Individualised Numeric Rating Scale (NRS). Psychogenic features of patients were studied using the Pain Catastrophising Scale (PCS).

Laboratory tests before surgery included a general clinical blood test, general clinical urinalysis, blood group and Rh factor analysis, blood glucose, creatinine, blood enzyme activity - AlAt and AcAt, and other biochemical parameters: urea, if indicated, the content of total bilirubin and its fractions, total serum protein, sodium, potassium, and cortisol concentration in the blood serum.

The first stage of studying the data obtained was the analysis of the dynamics of pain intensity in patients of the control group. The assessment of the intensity of preoperative pain ranged from 6.0 to 10.0 points, with movements - 7-10 points. It was found that in the preoperative period, the vast majority of patients in the control group (90%) had severe pain syndrome with an NRS score of 7 or more points both at rest and during movement. Analysis of the intensity of postoperative pain in patients in the control group showed that 6 hours after surgery, 1 (1.7%) had mild pain ($\text{NRS} \leq 3$ points) at rest, 23 (38.3%) had moderate pain ($\text{NRS} 4-6$ points), 36 (60%) had severe pain ($\text{NRS} \geq 7$ points), and 1 (1.7%), 19 (31.7%) and 40 (66.7%) patients had severe pain during movement, respectively. At 12 hours after surgery, mild pain at rest was recorded in 6 (10%), moderate - in 36 (60%), severe - in 18 (30%) patients, and with movement - in 1 (1.7%), 39 (65%) and 20 (33.3%), respectively. At 18 hours after surgery, 15 (25%) patients had mild pain at rest, 34 (56.7%), 11 (18.3%) had moderate pain, and 15 (25%), 23 (38.3%) and 20 (33.3%) had pain during movement, respectively. Finally, 24 hours after the surgery, 48 (80%) patients complained of mild pain at rest, 9 (15%) patients complained of

moderate pain, and 47 (78.3%), 8 (13.3%) and 3 (5%) patients complained of pain during movement, respectively. In general, our results indicate that within 24 hours of the postoperative period in the control group, it was not possible to limit the basic multimodal regimen, so patients were administered morphine hydrochloride 10 mg i.m. once. Comparison of the average preoperative heart rate with the postoperative heart rate in patients of the control group (Wilcoxon test for two dependent samples) revealed a significant decrease in heart rate 6 hours after surgery by 5.7%, 12 hours by 13.5%, 18 hours by 16.1% and 24 hours by 23.7%. The average systolic and diastolic blood pressure values showed a similar downward trend, namely, a significant decrease in systolic blood pressure compared with its preoperative value due to 6 hours after surgery by 3.5%, 12 hours by 7.1%, 18 hours by 11.9% and 24 hours by 13.5% and diastolic blood pressure compared to the same preoperative index 6 hours after surgery by 4.9%, 12 hours by 10.3%, 18 hours by 15.9% and 24 hours by 21.4%. It can be assumed that the revealed dynamics of haemodynamic parameters reflects a decrease in the body's stress response in response to a decrease in the intensity of the pain syndrome.

The decrease in the body's stress response in response to a decrease in the intensity of pain is proved by the dynamics of stress markers at the stages of monitoring of patients in the control group by the level of cortisol in the blood serum, which, compared with the level before premedication, was intraoperatively significantly 17.3% lower, and 6 and 12 hours after surgery - 2 and 4.1 times lower.

After the formation of the control group (n=60), basic multimodal postoperative analgesia was provided by administration of NSAIDs and acetaminophen and addition of nefopam to the above multimodal analgesia regimen. In the patients of the main group, the average NRS pain intensity scores at rest 6 hours after surgery were on average 5.23 ± 0.81 points, 12 hours - 3.67 ± 0.99 points, 18 hours - 1.73 ± 0.94 points, and 24 hours - 0.63 ± 0.66 points. It was found that during movements, the intensity of postoperative pain in patients of the main group was significantly higher than at rest by 22.1% 6 hours after surgery ($p < 0.001$), 23.8%

12 hours after surgery ($p<0.001$), 35.9% 18 hours after surgery ($p<0, 001$) and by 2 times in 24 hours after surgery ($p<0.001$) The revealed dynamics of the average pain intensity scores according to the NRS in patients of the main group indicates the effectiveness of nefopam in the multimodal analgesia regimen after traumatic and orthopaedic surgery.

Comparison of the average pain intensity scores after surgery in patients of the study groups revealed that patients in the main group had lower NRS scores at rest than patients in the control group: 6 hours after the operation by 10.5% (5.23 ± 0.81 vs. 5.85 ± 1.36 points in the control group; $p=0.003$), 12 hours by 32.7% (3.67 ± 0.99 vs. 5.45 ± 1.79 points, respectively; $p<0.001$), after 18 hours by 2.8 times (1.73 ± 0.94 vs. 4.87 ± 1.66 points, respectively; $p<0.001$), after 24 hours by 3.6 times (0.63 ± 0.66 vs. 2.3 ± 1.01 points, $p<0.001$).

Similar dynamics was observed in the changes in the NRS scale during patient movements, namely: the average scores on this scale during movements were significantly lower in the main group compared to the control group: after 12 hours by 17.7% (4.82 ± 1.36 vs. 5.85 ± 1.69 points; $p<0.001$), after 18 hours by 2 times (2.7 ± 1.36 vs. 5.83 ± 1.67 points; $p<0.001$), after 24 hours by 2.8 times (1.22 ± 1.25 vs. 3.47 ± 1.42 points; $p<0.001$).

It was found that during the first six hours after surgery, a significantly higher proportion of patients in the control group required additional morphine hydrochloride analgesia - 47 (78.3%) vs. 16 (10%) in the main group.

Our data indicate that the use of nefopam in the multimodal analgesia regimen after traumatic and orthopaedic surgery allows providing adequate pain relief at rest and during movement (NRS score ≤ 3 and ≤ 4 points, respectively) within 24 hours of postoperative period in a significantly higher number of patients than in the control group - 54 (90%) vs. 45 (75%), respectively.

The average systolic and diastolic blood pressure values showed a similar downward trend, namely a significant decrease in systolic blood pressure compared with its preoperative value in 6 hours after surgery by 5.7%, in 12 hours by 11.5%, in 18 hours by 13.7% and in 24 hours by 14.7% and diastolic blood pressure compared with the same preoperative value in 6 hours after surgery by 8.0%, in 12 hours by 14.2%, in 18 hours by 19.7%) and in 24 hours by 25.2%. The revealed dynamics of haemodynamic parameters in patients of the main group reflects a more effective reduction of the body's stress response in response to a decrease in the intensity of pain than in patients of the control group, which is confirmed by the dynamics of stress markers at the stages of postoperative observation.

The results of serum cortisol concentration in patients of the main group revealed a statistically significant decrease compared with its average value before premedication and by 23.7% intraoperatively, 3 times in 6 hours after surgery, 7.6 times in 12 hours after surgery, and according to Figure 5.7, similar dynamics were found in the average blood glucose levels.

In our opinion, a significantly higher number of patients in the main group met the criterion of excellent recovery after surgery.

The revealed dynamics of the average NRS pain intensity scores in patients of the main group indicates the effectiveness of nefopam hydrochloride in the multimodal analgesia regimen after traumatic and orthopaedic surgery.

It was found that during the first six hours after surgery, a significantly higher proportion of patients in the control group required additional analgesia with morphine hydrochloride - 47 (78.3%) vs. 16 (10%) in the main group (SD: 9.94; 95% CI [4.3-23.02], $p < 0.001$), and after 12 hours - 31 (51.7%) vs. 9 (15%), respectively (US: 6.06; 95% CI [2.54-14.47], $p < 0.001$), after 18 hours - 20 (33.3%) vs. 1 (1.7%), respectively (SD: 29.5; 95% CI [3.81-228.7], $p < 0.001$), after 24 hours - 2 (3.3%) vs. 0 ($p = 0.154$). In patients of the main group, the need for narcotic analgesia during the first day after surgery was significantly lower than in patients

of the control group - median 10 mg/day, P25-P75 [10-17.5] mg/day vs. 20 [10-30] mg/day, respectively ($p=0.002$).

The data obtained indicate that the use of nefopam hydrochloride in the multimodal analgesia regimen after traumatic and orthopedic surgery allows to provide adequate pain relief at rest and during movement within 24 hours of the postoperative period (assessment with NRS ≤ 3 and ≤ 4 points, respectively) in a significantly higher number of patients than in the control group - 54 (90%) vs. 45 (75%), respectively (OR: 3.0; 95% CI [1.08-8.37]), in particular, in a significantly higher number of patients aged 46-65 years (OR: 8.15; 95% CI [1.02-75.47]) and >65 years (OR: 6.47; 95% CI [1.23-34.01]). The results also confirmed the efficacy of nefopam hydrochloride in the multimodal analgesia regimen to improve the quality of postoperative recovery - a significantly higher number of patients in the main group met the criterion of excellent and good recovery after surgery according to QoR-15 - 95% vs 70% in the control group.

Key words: multimodal anesthesia, paracetamol, ketorolac, nefopam, pain level, modern anesthesia techniques, anesthesia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, patient monitoring; modern anesthesia techniques, postoperative pain, elderly patients, pain management in the early postoperative period, monitoring in the operating room, pain, analgesia, analgesia, local anesthetics, patient safety.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації, в яких відображено основні наукові результати дисертації:

1. Шостак МА, Крижевський ВВ, Доморацький ОЕ, Гладких ВЮ, Якубець ОА. Перспектива застосування сучасних анальгетиків центральної дії для лікування гострого післяопераційного болю в пацієнтів травматологічного профілю. Медицина невідклад. станів. 2022 April;18(2):87-90 doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1480>. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці. Їм самостійно написаний усі розділи статті).*
2. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Застосування анальгетиків центральної дії в післяопераційному знеболенні пацієнтів з наслідками тяжкої мінно-вибухової травми нижніх кінцівок. Періопераційна медицина (Perioperative Medicine). 2023 Jan;5(2): 27-31 doi: <https://doi.org/10.31636/prmd.v5i2.4>. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку).*
3. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. Медицина невідклад. станів. 2025 Jan; 20(8):759–64. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813> *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку).*
4. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Опіоїдредукуючий ефект використання неопіїдних анальгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії. Лікарська справа. 2024;(4):60-4. doi.org/10.31640/LS-2024-4-07 *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕННЯ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОПТИМІЗАЦІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДО - ТРАВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1. Аналіз стану проблеми післяопераційного знеболення у сучасній хірургічній практиці	27
1.2. Іноземна статистика ефективності лікування періопераційного болю	28
1.3. Види болю, класифікація, категорії, сучасні методи оцінки болю	29
1.4. Контроль болю у періопераційному періоді в травматологічно-ортопедичній практиці	34
1.5. Сучасні компоненти мультимодальної анальгезії у періопераційному періоді	37
1.6 Неопіоїдні анальгетики центральної дії в схемах післяопераційної мультимодальної анальгезії	44
Висновки до розділу	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу	54
2.2. Протокол анестезіологічного забезпечення та післяопераційного знеболення	59
2.3. Методи оцінки інтенсивності больового синдрому та психогенних особливостей пацієнтів	61
2.4. Лабораторні методи дослідження	63
2.5. Статистичні методи дослідження	64
Висновки до розділу	65

РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОГО МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ	67
3.1. Вивчення динаміки інтенсивності больового синдрому в пацієнтів контрольної групи	67
Висновки до розділу	80
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ НЕДОСТАТНЬОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОГО МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ТРАВМАТОЛОГІЧНО-ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ ...	82
Висновки до розділу	106
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ НЕФОПАМУ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДИЧНО-ТРАВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ...	108
5.1. Результати порівняльного аналізу груп на момент включення в дослідження	108
5.2. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду в досліджуваних групах	110
Висновки до розділу	130
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	132
ВИСНОВКИ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	148
ДОДАТКИ	171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕННЯ:

АлАт – аланінамінотрансфераза;

АсАт – аланінамінотрансфераза;

АТ – артеріальний тиск;

ДІ – 95% довірчий інтервал;

ЕКГ – електрокардіографія;

ІМТ – індекс маси тіла;

МОС – металоостеосинтез;

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат;

СМА – спинномозкова анестезія;

СШ – співвідношення шансів;

ЧД – частота дихання;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale;

HADS-Д – підшкала депресії Hospital Anxiety and Depression Scale;

HADS-T – підшкала тривоги Hospital Anxiety and Depression Scale;

NRS – Числова рейтингова шкала інтенсивності болю;

PCS – Pain Catastrophizing Scale;

QoR-15 – Quality of recovery 15-item questionnaire.

SpO₂ – пульсоксиметрія;

SSS-8 – Somatic Symptom Scale-8;

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Лікування періопераційного болю є актуальною проблемою у всьому світі, оскільки впливає на відновлення, ризик розвитку післяопераційних ускладнень, післяопераційну функціональну реабілітацію, створює психологічний комфорт і підвищує якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді. Саме тому, виявлення та лікування пацієнтів з післяопераційним болем мають бути пріоритетними [1]. Розвиток анестезіології як науки був зумовлений її головним завданням - позбавлення людини болю. Сьогодні проведення якісних та складних хірургічних травматологічних операцій неможливе уявити без застосування ефективного періопераційного знеболення пацієнта. Крім того, будь-яке хірургічне втручання є травмою для організму [84,89]. Хоча певні хірургічні втручання є методом полегшення болю, спричиненого хворобою, вони також зумовлюють розвиток болю як побічного ефекту самої інвазивної процедури [2]. За оцінками експертів Американського товариства болю і Американського товариства анестезіологів, понад 30 % пацієнтів після хірургічного втручання мають досвід гострого післяопераційного болю, при цьому менше половини з них вважають післяопераційне знеболення не адекватним і не ефективним [3]. Найвища інтенсивність болю зазвичай відчувається пацієнтом на перший і другий день після хірургічного втручання [4]. У перший день після операції на біль скаржилися 84 % пацієнтів, на другий день – 74 %, а на третій день – 57 % пацієнтів. Інтенсивність болю, помірну за шкалою NRS, відзначили 35 % пацієнтів, сильний біль – 60 % пацієнтів, а 5 % осіб оцінили біль як дуже сильний [5]. Сучасні дані свідчать, що лікуванням болю може більш ефективно управляти багатoproфільна команда медичних працівників, яка називається Службою гострого болю (APS), а не окремими медсестрами чи лікарями, враховуючи складність знеболюючих технологій [6,7]. У лікуванні післяопераційного болю важлива ретельна координація догляду за пацієнтом протягом усього післяопераційного періоду. При цьому, лікарі-анестезіологи мають досвід у лікуванні гострого болю, обізнані з

фармакологічних характеристик та технік регіональної та нейроаксіальної анестезії, що робить їх справжніми лідерами в управлінні процесом післяопераційною аналгезії [8,9]. Повідомляється, що ортопедичні/травматологічні пацієнти мають найвищий рівень післяопераційного болю порівняно з іншими типами операцій, але в літературі існує обмаль публікацій, які конкретно оцінюють біль після таких операцій [10]. Серед 40 хірургічних втручань з найвищими показниками післяопераційного болю (6-7 за NRS) 22 – це ортопедичні/травматологічні процедури на кінцівках. Післяопераційне лікування болю має відповідати існуючим рекомендаціям, що стосуються конкретної хірургічної процедури [11]. Оптимальне лікування післяопераційного болю вимагає розуміння патофізіології болю, доступних методів контролю, а також індивідуальних особливостей пацієнта, пов'язаних з відчуттям болю. Забезпечення ефективного знеболювання пацієнта не лише під час операції, а й у післяопераційному періоді є важливим завданням лікарів-анестезіологів. Мультиmodalна аналгезія базується на синергічному застосуванні препаратів з різними механізмами дії, що призводить до додаткового знеболення, через вплив на різні ноцицептори «на шляху» болю [12,13]. Мультиmodalна аналгезія, тобто використання більш ніж одного знеболюючого засобу для досягнення ефективного контролю болю при одночасному зменшенні побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, стала запорукою покращеного відновлення пацієнтів. Комбінації нефопаму з НПЗП (кетопрофен або теноксикам) або парацетамолом продемонстрували синергетичну взаємодію або посилення знеболюючого ефекту. Цей огляд комбінацій нефопаму, включаючи різні аналгетики (опіоїди, НПЗП і парацетамол), показує, що посилення аналгезії було продемонстровано в більшості доклінічних і клінічних досліджень, доводячи роль нефопаму як аналгетика центральної дії в мультиmodalній аналгезії [14].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основних напрямків науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0121U114038, терміни виконання 2021 – 2025 рр.). Автор є співвиконавцем науково-дослідних робіт.

Мета дослідження. Метою даного дослідження було розробити концепцію підвищення ефективності періопераційного знеболення пацієнтів травматологічного профілю, зменшити відсоток ускладнень, шляхом оптимізації базової мультимодальної схеми знеболення.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати сучасну проблему щодо ефективності та основних ускладнень від анестезіологічного забезпечення в періопераційний період у пацієнтів травматологічного профілю.
2. Визначити причини недостатньої ефективності стандартного мультимодального післяопераційного знеболення з використанням ацетамінофену та НПЗЗ в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю.
3. Порівняти ефективність традиційних мультимодальних схем знеболення із мультимодальними схемами, котрі містять нефопам гідрохлорид.
4. Вивчити вплив аналгетика центрального механізму дії на гемодинаміку та показники стресової відповіді пацієнтів після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань в умовах спинально-епідуральної анестезії.
5. Дослідити якість післяопераційного відновлення пацієнтів після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань і оцінити

ефективність застосування нефопаму гідрохлориду як компоненту програми раннього післяопераційного відновлення

Об'єкт дослідження – параметри соматичного та клінічного стану пацієнтів при проведенні операції у пацієнтів правматологічного профілю з травмою нижньої кінцівки.

Предмет дослідження – дослідити рівень інтенсивності післяопераційного болю (за числовою шкалою Numeric Rating Scale (NRS)), стан гемодинаміки за даними електрокардіографії (ЕКГ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), показників артеріального тиску (АТ), реакцію системного кровообігу (за ЕхоКГ), біохімічні та лабораторні показники маркерів стресу в крові пацієнтів, яким було виконано операцію на нижній кінцівці.

Методи дослідження:

1. Для оцінки загально соматичного та клінічного стану пацієнтів використовувалися: анамнез життя, фізикальні та антропометричні дослідження, клінічний огляд, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження;

2. Оцінка ефективності традиційних мультимодальних схем знеболення із мультимодальними схемами, котрі містять нефопам гідрохлорид, інтенсивністю післяопераційного болю в стані спокою та при рухах (за числовою шкалою Numeric Rating Scale (NRS)), відсотком побічних ефектів;

3. Оцінка психогенних особливостей пацієнтів за допомогою шкали катастрофізації болю (Pain Catastrophizing Scale – PCS);

4. Для клінічної оцінки стану гемодинаміки проводили аналіз даних електрокардіографії (ЕКГ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ);

5. Для оцінки біохімічних та лабораторних показників визначалися: до премедикації рівень кортизолу, глюкози, аланінамінотрансферази (АлАт), аспартатамінотрансферази (АсАт), креатинін крові, а також через 6, 12, 18 та 24 години по завершенню оперативного втручання.

6. Оцінка післяопераційного відновлення за допомогою опитувальника якості відновлення пацієнта після операції (Quality of recovery 15-item questionnaire – QoR-15) через 24 години після завершення оперативного втручання.

7. Для узагальнення результатів дослідження використовували математико- статистичні дані програми «Statistica-12.6 ».

Наукова новизна отриманих результатів.

У своїй роботі автор провів аналіз та представив сучасну проблематику питання щодо ефективності періопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки.

Вперше в Україні була проведена порівняльна характеристика ефективності традиційних мультимодальних схем знеболення із мультимодальними схемами, котрі містять нефопам гідрохлорид та виявлені переваги і недоліки даних методик.

Вперше в Україні проведено вивчення впливу ненаркотичного анагетика центрального механізму дії в складі мультимодальної схеми знеболення на гемодинаміку та показники маркерів стресової відповіді пацієнтів після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань, виявлені переваги та недоліки даної методики.

Вперше в Україні було досліджено якість післяопераційного відновлення пацієнтів після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань за рахунок ефективності застосування нефопаму гідрохлориду як компоненту програми раннього післяопераційного відновлення у пацієнтів з травмою нижньої кінцівки.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених досліджень удосконалено схему мультимодального знеболення пацієнтів травматологічного профілю при проведенні операцій на нижній кінцівці.

В результаті проведених досліджень було запропоновано додавати нефопам гідрохлорид до стандартної схеми мультимодального знеболення яка включала в себе ацетамінофен та НПЗП для підвищення ефективності періопераційного знеболення.

Виявлено та описано клінічні недоліки та переваги мультимодальної схеми знеболення яка включала в себе ацетамінофен, НПЗП та нефопам гідрохлорид в періопераційному періоді при проведенні операцій на нижній кінцівці, які лягли в основу розроблених автором алгоритмів оптимізації мультимодальної схеми знеболення.

Проведене дослідження дозволило удосконалити мультимодальну методику анестезіологічного забезпечення в періопераційному періоді при проведенні оперативних втручань на нижній кінцівці та знизити загальний відсоток ускладнень, пов'язаних з неефективним періопераційним знеболенням, а також скоротити час перебування у ВАІТ, скоротити прийом опіоїдів. Результати дослідження впроваджено у роботу відділень реанімації та інтенсивної терапії закладів охорони здоров'я міста Києва.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації та наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю на Британо-Українському симпозиумі (БУС–16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика» (м. Київ, 16-17 травня 2024 р.) а також на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» НУОЗ України імені П.Л. Шупика, (м. Київ, 24 травня 2024 р.) та Молодіжній науковій конференції МАК-VII «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії.» (м. Київ, 18 грудня 2022 р.).

Особистий внесок здобувача. Ідея роботи належить автору дисертації. Він самостійно провів аналіз сучасної наукової зарубіжної та вітчизняної літератури з даної тематики, розробив дизайн дослідження. Постановка мети та завдань, проведені разом з науковим керівником. Автор брав особисту участь у проведенні клінічних досліджень та самостійно проводив анестезіологічне забезпечення у всіх групах дослідження. Автор особисто систематизував результати клінічних досліджень, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Здобувачем особисто проведено комп'ютерно-статистичний аналіз матеріалів дослідження, самостійно написані всі розділи роботи, та сформульовано висновки проведених досліджень. Автор самостійно проаналізував результати роботи та самостійно написав обговорення результатів.

Співавтором наукових праць, публікацій, в яких відображені основні наукові результати дисертації, є науковий керівник – кандидат медичних наук, доцент О. Е. Доморацький. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантові належить більша частина виконаної роботи. Результати досліджень співавторів у дисертаційній роботі не використано.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 4 наукові праці, з них 2 статті у фахових виданнях, затверджених МОН

України, 2 статті індексуються в наукометричних базі Scopus (Q4 квартал) (Дод. А), Додатково за темою дисертації оприлюднено доповіді на міжнародних наукових конференціях (Дод. Б).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації складає 81 сторінку. Основний зміст дисертації викладено на 171 сторінці. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, що містить 186 джерела, з них 6 кирилицею та 180 латиницею. Робота проілюстрована 25 таблицями та 27 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОПТИМІЗАЦІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Аналіз стану проблеми післяопераційного знеболення у сучасній хірургічній практиці

Розвиток анестезіології як науки був зумовлений її головним завданням - позбавлення людини болю. Сьогодні проведення якісних та складних операцій неможливе уявити без застосування ефективного знеболення пацієнта. Крім того, будь-яке хірургічне втручання є травмою для організму [15,16]. В результаті пошкодження організм схильний до стресової реакції і виникнення больового синдрому, а також йому необхідно мобілізувати сили для забезпечення ефективного захисту від пошкодження та відновлення анатомічної цілісності та функцій ушкодженої тканини, органу чи системи органів [17-19].

Хоча певні хірургічні втручання є методом полегшення болю, спричиненого хворобою, вони також зумовлюють розвиток болю як побічного ефекту самої інвазивної процедури [2]. За оцінками експертів Американського товариства болю і Американського товариства анестезіологів, понад 80% пацієнтів після хірургічного втручання мають досвід гострого післяопераційного болю, при цьому менше половини з них вважають післяопераційне знеболення адекватним і ефективним [3].

Важливими клінічними симптомами серед пацієнтів, яким проводять хірургічні операції, є постійний біль або біль у стані спокою, а також біль під час фізичного навантаження. Біль у спокої зазвичай помірний; за показником візуальної аналогової шкали болю (VAS) становить 3-4 з 10 протягом перших 2-3 днів після операції [20]. Ці показники болю виникають навіть при парентеральному знеболенні. Зазвичай біль у спокої зникає протягом першого

тижня після операції. Біль при таких діях, як кашель або ходьба, є сильним протягом перших 2-3 днів; за показником VAS може досягати 7-8. Біль під час діяльності є помірним або сильним протягом багатьох днів і навіть тижнів. Функціональні можливості також обмежені в цей період [21,22].

Отже, найвища інтенсивність болю зазвичай відчувається пацієнтом на перший і другий день після хірургічного втручання [4]. У перший день після операції на біль скаржилися 84 % пацієнтів, на другий день – 74%, а на третій день – 57% пацієнтів. Інтенсивність болю, помірну за шкалою NRS, відзначили 35 % пацієнтів, сильний біль – 60% пацієнтів, а 5% осіб оцінили біль як дуже сильний [5].

1.2. Іноземна статистика ефективності лікування періопераційного болю

Coluzzi та співавт. (2019) підраховали, що поширеність сильного болю в перший день після операції досягає 39 %, а після деяких хірургічних процедур більше, ніж 75% пацієнтів відчують помірний або сильний біль. При цьому, лише близько 10% пацієнтів з післяопераційним болем отримали лікування відповідно до рекомендацій, заснованих на доказах [23]. За оцінкою Petti та співавт. (2018), частота тривалого періопераційного болю може становити від 5 до 85%, залежно від типу операції (наприклад, ампутація кінцівки, тотальне ендопротезування кульшового суглоба) [24]. Таким чином, частота та наслідки післяопераційного болю виправдовують приділення проблемі підвищеної уваги, оскільки ефективне післяопераційне знеболення здатне мінімізувати ускладнення та витрати (тривале перебування в стаціонарі та лікування ускладнень), пов'язані з неконтрольованим болем [25,26]. Сучасні дані свідчать, що лікуванням болю може більш ефективно управляти багатoproфільна команда медичних працівників, яка називається Службою гострого болю (APS), а не окремими медсестрами чи лікарями, враховуючи складність знеболюючих технологій [6,7]. APS створені в більшості

економічно розвинутих країн світу, підвищуючи ефективність лікування післяопераційного болю, оскільки крім підтримки клінічної практики, що ґрунтується на доказах, сприяння широкомасштабному застосуванню технологій полегшення болю та координації клінічної діяльності, APS інформує пацієнтів, навчає персонал та системно оцінює процес знеболення на основі встановлених індикаторів [27].

1.3. Види болю, класифікація, категорії, сучасні методи оцінки болю.

Як відомо, біль - це негативне суб'єктивне відчуття, яке Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає як «неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з фактичним чи потенційним пошкодженням тканин» [28]. Неконтрольований біль негативно впливає на ефективність лікування та одужання пацієнта через гіперактивність симпатичної нервової системи, реакцію на стрес, зміни в ендокринній, серцево-судинній та нервовій системах, індуковану депривацію сну, тривогу та депресію, зниження рухливості тощо [29,30].

У лікуванні післяопераційного болю важлива ретельна координація догляду за пацієнтом протягом усього післяопераційного періоду. При цьому, лікарі-анестезіологи мають досвід у лікуванні гострого болю, обізнані з фармакологічних характеристик та технік регіональної та нейроаксіальної анестезії, що робить їх справжніми лідерами в управлінні процесом післяопераційної аналгезії [31,32].

Зважаючи на значні варіації в протоколах знеболення, необхідним є уніфікований підхід для забезпечення знеболюючих втручань [33]. Група хірургів і анестезіологів у рамках проекту PROcedure SPECific postoperative pain management (PROSPECT) працюють над формулюванням стандартизованих процедурних рекомендацій щодо лікування болю після поширених і потенційно болючих операцій. Проект враховує клінічну практику, ефективність та побічні ефекти знеболювальних методик [34].

Біль можна класифікувати за часом перебігу як гострий, підгострий та хронічний. Гострий біль починається раптово і може тривати до 3 місяців, якщо його погано лікувати [28,35]. Гострий післяопераційний біль є клінічним станом, який при поганому контролі може призвести до низки значних негативних наслідків: збільшення ризику ускладнень, зниження якості життя та відновлення після операції. Також недостатнє лікування гострого післяопераційного болю може призвести до формування синдрому хронічного болю з нейрональною пластичністю [36-38].

Підгострий біль триває від 3 до 6 місяців, при неефективних підходах в лікуванні трансформується в хронічну фазу. Хронічний післяопераційний біль, який виникає приблизно у 10% пацієнтів, які перенесли операцію, зазвичай починається як гострий післяопераційний біль, який важко контролювати, але незабаром переходить у постійний больовий стан із невропатичними ознаками, які не реагують на опіоїди [39,40], що може призвести до тривалого перебування в лікарні, а також до більш серйозних ускладнень: ателектазу, респіраторної інфекції, інфаркту міокарда та поганого результату хірургічного втручання і навіть смерті [41,42]. Профілактика післяопераційного болю передбачає виявлення факторів ризику, відповідну анестезіологічну підтримку та ефективне лікування. Лікування залежить від типу болю і включає мультимодальну аналгезію з інтервенційною терапією болю. Показники якості життя та нейропластичні зміни можуть бути оборотними за умови адекватного лікування болю. Клінічні випробування та рекомендації зазвичай рекомендують індивідуальний мультимодальний, міждисциплінарний підхід до лікування [43-45].

Різної інтенсивності післяопераційний біль виникає у пацієнтів після будь-якого хірургічного втручання, як після мінімальних амбулаторних операцій, так і після високотравматичних процедур [46,47]. Для ефективної аналгезії необхідно обирати метод анестезіологічного забезпечення з урахуванням виду оперативного втручання, тривалості операції, ступеня травматичності, а також слід враховувати індивідуальну реакцію пацієнта, яку

можна оцінювати за допомогою різних шкал [48,49]. Численні біологічні та психосоціальні змінні сприяють індивідуальним відмінностям болю, включаючи демографічні змінні, генетичні фактори та психосоціальні процеси. Індивідуальний і комбінований вплив цих біологічних і психосоціальних змінних призводить до унікальної мозаїки факторів, які спричиняють біль у кожної людини. Розуміння цих мозаїк є критично важливим для забезпечення оптимального лікування болю [50].

Числову шкалу оцінки (NRS) регулярно використовують в післяопераційному періоді для вимірювання відчутного болю. Пацієнт визначає інтенсивність болю, вибираючи число від 0 до 10, де 0 означає відсутність болю, а 10 - найсильніший біль. Крім того, використовують VAS і вербальну шкалу оцінки (VRS) [51]. Встановлення рівня болю, вище якого потрібно регулювати аналгезію або обрати іншу техніку знеболювання, визнано необхідністю [52].

Пацієнт із травмою - це особа, якій потрібна негайна медична допомога. При цьому, біль є найпоширенішим симптомом у відділенні невідкладної допомоги, про який повідомляють 78% травмованих пацієнтів, але 60% цих пацієнтів отримали знеболювальне після тривалого періоду очікування: в середньому через 90 хвилин [53]. Тяжкість передопераційного болю є високою прогностичною ознакою очікуваного пацієнтом післяопераційного болю, і як передопераційний, так і очікуваний біль передбачають більшу тривалість та інтенсивність післяопераційного болю [54]. На підтримку цієї гіпотези свідчать дані, що очікування болю змінює обробку мозком вхідних шкідливих подразників у клиноподібному ядрі. Це пов'язано з аберацією соматосенсорного сприйняття та дисбалансом між збуджуючими та гальмівними ендогенними больовими процесами [55]. Для запобігання периферичної та центральної гіперчутливості, зменшення частоти гіпералгезії та зменшення інтенсивності післяопераційного болю застосовують превентивну аналгезію [56].

Біль є важливим вродженим захисним механізмом, а незадоволені потреби в лікуванні болю можуть різко змінити якість життя людини [57]. Розуміння мікробіологічних і фізіологічних ефектів болю є важливим у пошуках нових протибольових втручань. Формування болю є складним фізіологічним процесом, в якому бере участь ноцицептивна система. Основними рівнями формування больового відчуття є трансдукція, трансмісія, модуляція, перцепція [58].

Існує три категорії болю, визнані IASP: ноцицептивний, нейропатичний і ноципластичний [59]. Ноцицептивний біль вважається захисним, а нейропатичний і ноципластичний - ні [60]. Ноцицептивний і нейропатичний біль є різними типами болю, ноципластичний біль може існувати з іншими больовими станами [58]. У цих трьох категоріях біль поділяють на гострий і хронічний, де хронічний біль описують як біль, що триває більше нормальної тривалості відновлення. Терапія гострого болю спрямована на лікування основної причини та припинення ноцицептивних сигналів [61].

Ноцицептивний тип болю має високий поріг, і його мета полягає в тому, щоб попередити людину про необхідність уникати подразника, що викликає біль. Навпаки, нейропатичний біль має низький поріг і описується як біль, що виникає внаслідок пошкодження нервової системи. Ноципластичний біль - це нещодавно визнана форма болю, яка була введена IASP у 2017 р. для опису болю, який виникає без ознак тканинного чи соматосенсорного пошкодження [59].

За узагальненими даними, генерація болю після хірургічних процедур є складною. Пошкодження тканин призводить до активації ноцицептивних рецепторів, які присутні в нервових волокнах [62]. Звідти сигнали передаються через аферентні нейрони до спинного рогу, а потім через висхідні спинно-таламічні шляхи та таламокортикальні проекції - до вищих нейронних центрів у корі головного мозку. Відчуття болю диктується модуляцією таламуса та кори головного мозку. Подальша модуляція відбувається в довгастому мозку, низхідних шляхах і дорсальному розі спинного мозку [62]. Крім того,

дослідження, проведені серед хірургічних пацієнтів, виявили, що бета-ендорфіни, гормони, які виробляються гіпофізом для боротьби з фізіологічними стресовими факторами, вивільняються у відповідь на післяопераційний біль [63]. Існують індивідуальні відмінності пацієнтів щодо ноцицепції та сприйняття болю. Також у розвитку больового синдрому залучені зони первинної і вторинної гіпералгезії. Первинна гіпералгезія формується у зоні ушкодження тканин. Вторинна гіпералгезія виникає внаслідок сенситизації нейронів ноцицептивної системи у задніх рогах спинного мозку [64].

Нейропатичний біль виникає, коли є пошкодження соматосенсорної системи та призводить до аномального сенсорного сприйняття (наприклад, гіпералгезія) [65,66]. Це опосередковується переважно нервовими волокнами А-дельта і С, але також більшими волокнами А-бета. Ці волокна іннервують як шкіру, так і внутрішні органи, включаючи окістя, суглоби та м'язи. Великі А-бета нервові волокна часто викликають відповіді, які не є пропорційними інтенсивності стимулу, такі як алодинія, гіперпатія та дизестезія. Якщо периферичний больовий стимул є інтенсивним і достатньо тривалим, може виникнути явище вторинної гіпералгезії (підвищена чутливість області, що оточує початкове місце пошкодження) і центральна сенсibiliзація [67]. Цей тип болю має високий ступінь варіабельності від між людьми та не залежить від виду стимулу. Одне й те саме ураження може викликати різний рівень болю у різних людей [68].

Ноципластичний біль може виникати ізольовано, як частина такого стану, як фіброміалгія, або як частина змішаного больового стану, а симптоми, як правило, являють собою мультифокальний біль, який є більш поширеним або інтенсивним, ніж можна було б очікувати з урахуванням рівня пошкодження тканин. Також ноципластичний біль часто виникає при супутніх патологіях, таких як погана якість сну, втома, когнітивно-емоційні розлади та проблеми з пам'яттю [69]. Нещодавно було висунуто припущення, що

ноципластичний біль, ймовірно, є основним механізмом болю після COVID-19 [70].

Значний прогрес, досягнутий у розкритті генів, молекул, клітин і ланцюгів, які визначають відчуття болю, відкриває нові можливості для керування ним [21,60]. Водночас, незважаючи на підвищену обізнаність і клінічні досягнення в боротьбі з болем, спостерігається незначне покращення післяхірургічної аналгезії: з 300 пацієнтів приблизно 86 % відчували біль після операції; з них 75% мали помірний/сильний біль протягом безпосереднього післяопераційного періоду, а 74% все ще відчували ці рівні болю після виписки. Післяопераційний біль був найпоширенішим передопераційним занепокоєнням пацієнтів, і майже половина з них повідомили, що мали високий/дуже високий рівень тривоги щодо болю перед операцією. Приблизно 88% пацієнтів отримували знеболювальні препарати для лікування болю; з них 80% відчули побічні ефекти, а 39% повідомили про помірний/сильний біль навіть після отримання першої дози знеболення [71].

1.4. Контроль болю у періопераційному періоді в травматологічно-ортопедичній практиці.

Повідомляється, що ортопедичні/травматологічні процедури мають найвищий рівень післяопераційного болю порівняно з іншими типами операцій, але в літературі існує обмаль публікацій, які конкретно оцінюють біль після таких операцій [10]. Деякі звичайні хірургічні втручання малого та середнього рівня складності, включаючи апендектомію, холецистектомію, гемороїдектомію та тонзилектомію, увійшли до списку процедур з несподівано високим рівнем післяопераційного болю. Серед 40 хірургічних втручань з найвищими показниками післяопераційного болю (6-7 за NRS) 22 – це ортопедичні/травматологічні процедури на кінцівках. Післяопераційне лікування болю має відповідати існуючим рекомендаціям, що стосуються конкретної хірургічної процедури [11].

Погано контрольований післяопераційний біль після ортопедичних/травматологічних операцій призводить до небажаних наслідків (нерухомість, скутість, тромбоз глибоких вен, тривожність, депресію та хронічний біль). За останнє десятиліття спроби мінімізувати післяопераційні ускладнення в поєднанні з переходом до мінімально інвазивної хірургії та ранньої післяопераційної мобілізації зробили лікування болю критичним аспектом ортопедичної/травматологічної хірургії. Наразі доступні ефективні протоколи лікування післяопераційного болю; усі включають мультимодальний підхід [18].

Характеристики періопераційного болю дуже варіюють між пацієнтами і досить непередбачувана. Раннє виявлення прогностичних факторів у пацієнтів із ризиком післяопераційного болю сприяє більш ефективному лікуванню [72]. Ір та співавт.. (2009) стверджують, що. передопераційний біль, тривога, вік і тип операції є чотирма значущими прогностичними факторами інтенсивності післяопераційного болю. Однак автори дійшли висновку, що стать не є предиктором післяопераційного болю [73]. Водночас, існують й інші дослідження, які стверджують протилежне і жіноча стать вважається предиктором післяопераційного болю незалежно від типу операції та обсягу хірургічного втручання [74,75]. Також, жіноча стать, молодший вік і спинномозкова анестезія асоціювалися з вищими показниками післяопераційного болю (NRS >5) після тотальної артропластики суглобів [76]. Chung та співавт. проспективно оцінили післяопераційний біль у 10 008 пацієнтів. Пацієнти ортопедо-травматологічного профілю мали найвищу частоту болю після операції (16,1%), потім - урологічні (13,4%), загально-хірургічні (11,5%) пацієнти та пацієнти після пластичних хірургічних операцій (10,0%). Індекс маси тіла, тривалість анестезії та окремі види операцій були предикторами сильного післяопераційного болю. Цікаво, що тип анестезії не використовувався як прогностичний фактор, оскільки він залежить від типу операції [77]. Ще в одному дослідженні McGrath та співавт. (2004) оцінили 5 703 пацієнтів після операції та виявили, що ортопедичні хірургічні процедури

були одними з найболючіших в амбулаторній хірургії: 2 з 7 найболючіших процедур – це були операції на гомілковостопному та колінному суглобах [78].

Генетичні, анатомічні, фізіологічні, нейронні, гормональні, психологічні та соціальні фактори по-різному модулюють біль у чоловіків і жінок. Жінки частіше повідомляють про підвищену чутливість до болю та про багато хворобливіших симптомів. Також повідомлялося про гендерні відмінності у фармакологічній терапії та немедикаментозних знеболювальних втручаннях, але ці ефекти залежать від типу лікування [79]. Так, Pereira та Rogatzki-Zahn (2015), зосереджені на одному типі або одній категорії хірургічних процедур, стверджують, що жінки повідомляють про вищі показники післяопераційного болю після торакальних, серцевих і нейрохірургічних процедур. Однак гендерні відмінності після абдомінальних та ортопедичних операцій залишаються суперечливими [80]

Генетичні варіанти пов'язані з міжіндивідуальною мінливістю у відповідях на ліки та можуть впливати на чутливість до болю та інтенсивність післяопераційного болю, а також взаємодіють з психосоціальними факторами. Цей індивідуальний і комбінований вплив призводить до унікальної мозаїки чинників, які впливають на відчуття болю кожною людиною, і є основою розробці генетичних маркерів для майбутніх інструментів діагностики споживання/ефективності опіоїдів.. Водночас, незважаючи на прогрес у дослідженні генетики та геноміки післяопераційного болю, все ще неможливо виявити пацієнтів, генетично схильних до сильного післяопераційного болю або у яких розвинеться хронічний післяопераційний біль [81,82].

Молодий вік, численні хірургічні втручання, наявність пошкодження нервів та погано вилікуваний біль є факторами, пов'язаними з розвитком хронічного болю, а гострий післяопераційний біль постає як фактор, на який можна вплинути, що є особливо важливим для пацієнтів з травмами [83].

Лікування післяопераційного болю є актуальною проблемою, оскільки впливає на відновлення, ризик розвитку післяопераційних ускладнень, післяопераційну функціональну реабілітацію, створює психологічний

комфорт і підвищує якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді. Саме тому, виявлення та лікування пацієнтів з післяопераційним болем мають бути пріоритетними [1]. Водночас, незважаючи на науково доведені небажані ефекти нелікованого гострого болю та існуючу різноманітність ліків і методів лікування болю, гострий післяопераційний біль ефективно лікується менш ніж у 50 % пацієнтів [84].

Таким чином, післяопераційний біль залишається однією з невирішених проблем після стаціонарних і амбулаторних хірургічних втручань, а неадекватне лікування післяопераційного болю є ключовим ускладненням після багатьох типів операцій. Неконтрольований післяопераційний біль може мати багато негативних післяопераційних ефектів, включаючи множинні небажані фізіологічні і психологічні наслідки. Опубліковано численні рекомендації щодо контролю післяопераційного болю, однак вони не є специфічними для операцій з приводу травми нижньої кінцівки.

Оптимальне лікування післяопераційного болю вимагає розуміння патофізіології болю, доступних методів контролю, а також індивідуальних особливостей пацієнта, пов'язаних з відчуттям болю. Забезпечення ефективного знеболювання пацієнта не лише під час операції, а й у післяопераційному періоді є важливим завданням лікарів-анестезіологів.

1.5. Сучасні компоненти мультимодальної анальгезії у періопераційному періоді

Метою лікування післяопераційного гострого болю є запобігання післяопераційним ускладненням, прискорення загоєння, мінімізація побічних ефектів, спричинених аналгетиками, запобігання переходу гострого болю в хронічний, а також зменшення частоти та тяжкості болю [31,85,86].

Безпечне та ефективне лікування післяопераційного болю повинно базуватися на плануванні догляду, адаптованому до конкретного пацієнта, та типу хірургічного втручання, і в багатьох ситуаціях рекомендуються

мультиmodalні режими [3,87,88]. Теоретично мультиmodalна аналгезія оптимізує контроль болю, зменшує ймовірність центральної сенсibiliзації та мінімізує шкідливі наслідки надмірного вживання опіоїдів [89]. Мультиmodalна аналгезія базується на синергічному застосуванні препаратів з різними механізмами дії, що призводить до додаткового знеболення, через вплив на різні ноцицептори «на шляху» болю [12,13]. Крім того, стратегії збільшення використання неопіоїдних допоміжних засобів, регіональні методи та нейроаксіальна анестезія стали більш популярними, і мета забезпечення безопіоїдної анестезії стала можливою завдяки мультиmodalній аналгезії або збалансованій аналгезії з підходом, що зберігає опіоїди [90].

Гострий післяопераційний біль є проявом запалення внаслідок пошкодження тканин. Лікування післяопераційного болю та запалення є критично важливим компонентом догляду за пацієнтом [91]. Водночас, було показано, що використання мультиmodalної аналгезії зменшує гострий післяопераційний біль, але не має доведеної ефективності щодо запобігання розвитку хронічного післяопераційного болю [92]. Враховуючи кореляцію центральної сенсibiliзації з розвитком хронічного болю, доцільно використовувати агресивну мультиmodalну аналгезію, коли це можливо [36].

В даний час в залежності від часового проміжку знеболення ділиться на: періопераційне, інтраопераційне та післяопераційне знеболення. Післяопераційна мультиmodalна аналгезія використовує комбінації знеболюючих препаратів для полегшення болю з мінімальним споживанням опіатів або без них взагалі [93]. Концепція кардинальних змін та вдосконалення різних елементів покращеного відновлення після хірургічного втручання (ERAS) була розроблена і реалізована Kehlet, який представив механізм мультиmodalної аналгезії (збалансованої аналгезії), що передбачала комбінацію кількох з адитивними і синергічними ефектами або комбінацію кількох аналгетичних методик, які вибірково впливають на різні фізіологічні процеси ноцицепції [94]. З моменту першої публікації протокол ERAS було

модифіковано та адаптовано до різних хірургічних дисциплінах, наприклад, для колоректальної хірургії, хірургії хребта, ортопедичної/травматологічної хірургії, радикальної цистектомії та гінекологічних/онкологічних операцій [52,95].

ERAS – це спеціально розроблені мультимодальні шляхи періопераційного догляду, які призначені для досягнення та покращення швидкого відновлення після хірургічних втручань шляхом підтримки функції органів перед операцією та послаблення реакції на стрес, спричиненої хірургічною травмою, що дозволяє пацієнтам повернутися до нормальної діяльності якомога швидше. Післяопераційний біль впливає на якість і тривалість післяопераційного періоду відновлення, а в подальшому і на якість життя пацієнта, тому оптимальне лікування післяопераційного болю із застосуванням мультимодальної аналгезії є одним з ключових компонентів протоколу ERAS, метою якого є досягнення більш раннього відновлення за допомогою різних підходів [47,52,96].

З початку ери ERAS епідуральна аналгезія вважалася оптимальним методом контролю післяопераційного болю і була інтегрована у більшість протоколів ERAS, що стосуються хірургії нижніх кінцівок [97]. Водночас, роль епідуральної аналгезії в умовах ERAS нещодавно була поставлена під сумнів, і було запропоновано використання заснованих на доказах альтернативних методів знеболення без побічних ефектів епідуральної аналгезії [52].

Системне введення двох або більше препаратів, стратегічно поєднаних для блокування сприйняття болю в різних місцях периферичної та центральної нервових систем, може сприяти полегшенню болю та зменшити споживання опіоїдів. Хоча опіоїди є високоефективними в блокуванні ноцицептивного болю через інгібування μ -(мю)-рецепторів, вони не блокують інші шляхи формування болю [98]. Так, мультимодальна аналгезія полегшує відчуття болю пацієнтами з переломом стегна та зменшує споживання опіоїдів [99].

Протоколи ERAS включають мультимодальні аналгетичні стратегії, які мінімізують використання опіоїдів та оптимізують знеболення [100]. Прикладом мультимодального підходу до аналгезії є «знеболююча драбина» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в якій використання аналгетиків регулюється поетапно: від неопіоїдних до сильнодіючих опіоїдів (збільшення) або навпаки (зниження), відповідно до повідомленої пацієнтом інтенсивності болю [32].

Анестезіологічні цілі в ортопедичній/травматологічній хірургії включають ефективну мультимодальну аналгезію та зниження монотерапії опіоїдами [101].

Ladha та співавт. (2016) припустили, що існують значні варіації у використанні мультимодальної терапії, які не пояснюються характеристиками пацієнта чи лікарні [102].. Оцінено використанні періопераційної базової мультимодальної стратегії з використанням ацетамінофен та НПЗП для 4 типів операцій (n=799 449): відкрита колектомія (22% пацієнтів), тотальна артропластика колінного суглоба (71%), лобектомія (3%) та ампутація нижче коліна (4 %). З усіх пацієнтів 97 % отримували опіоїди, тоді як 66% отримували ацетамінофен. Застосування окремих аналгетиків залежав від типу операції. Наприклад, рівень регіональної анестезії становив 3% серед пацієнтів, яким проводили лобектомію, і 27% - серед пацієнтів, які проходили ампутацію. Спостережуване (приблизне) загальне використання мультимодальної терапії становило 85,8% серед усіх пацієнтів, Коли експозицію розділили на два періоди часу (день операції та дні після операції), більша частка пацієнтів отримувала неопіоїдний аналгетик у дні після операції порівняно з днем операції (80 проти 65%). Така сама тенденція спостерігалася при дослідженні використання 2 або більше неопіоїдних аналгетиків (38 проти 34%). При дослідженні використання більш ніж 1 неопіоїдного аналгетика середня прогнозована ймовірність впливу мультимодальної терапії становила 84,4% для пацієнтів, які перенесли ампутацію, порівняно з 73,1% - для пацієнтів, які перенесли колектомію [102].

Вважається, що інтраопераційне використання опіоїдів збільшує інтенсивність післяопераційного болю. У зв'язку з цим виникає необхідність контролю болю після анестезії [103]. Пацієнти можуть самі контролювати дозу знеболення, яку вони отримують за допомогою програмованої помпи. Насос обмежує максимальну дозу, а отже, зменшує ймовірність небезпечних побічних ефектів. Безперервна інфузія, часто в поєднанні з болюсами, може бути використана для контролю післяопераційного болю. Найбільш часто використовуваними препаратами є морфін, фентаніл і гідроморфон, а також місцеві анестетики [104]. Водночас, після будь-якого хірургічного втручання, незважаючи на використання знеболювання в перед- та інтраопераційному періодах, виникає післяопераційний біль [105].

Для знеболення пацієнтів з гострим післяопераційним болем якщо біль по VAS досягає 8-10 балів використовують опіоїди, або морфін (від 1 до 10 мг), якщо показники VAS 5-8 балів. Дані препарати важливо вводити внутрішньовенно за принципом start low go slow, тобто починати з малих доз і поступово їх збільшувати. Проте, використання опіоїдів у післяопераційних схемах анальгезії призводить до численних побічних ефектів, таких як післяопераційна нудота та блювання, затримка сечі, кишкова непрохідність та пригнічення дихання, що може затримати відновлення пацієнта і виписку з стаціонару [96].

Ефективне післяопераційне знеболення має важливе значення, щоб уникнути як гострих, так і хронічних ускладнень неконтрольованого післяопераційного болю [89]. Мультиmodalьне знеболення вважається найефективнішим принципом лікування післяопераційних болів, що створює можливість досягнення оптимального ефекту, без збільшення побічних наслідків при використанні підвищених доз одного препарату, використовуючи 2 або більше препаратів з різними механізмами дії. В основі методу лежить комбінування анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) - при низькій інтенсивності болю, з опіатними

аналгетиками та місцевою (регіонарною) аналгезією - при середній і високій інтенсивності болю [106].

НПЗП та опіоїдні аналгетики використовуються в ступінчастій терапії післяопераційного знеболювання, а також включені в такі сучасні методики, як мультимодальна аналгезія, методика контрольованої пацієнтом аналгезії і методика попереджувальної аналгезії [107,108]. Але, як відомо, інтенсивність післяопераційного болю зазвичай має двофазний характер; біль більш інтенсивний одразу після операції та менш інтенсивний з наступного дня після операції. При цьому, існує ризик, пов'язаний із застосуванням опіоїдів, через збільшення дози одразу після операції та непотрібної інфузії опіоїдів надалі [109]. Сучасні рекомендації щодо лікування болю пропонують призначення НПЗП як терапії першої лінії для пацієнтів після всіх типів хірургічних втручань, якщо немає протипоказань, як один із методів мінімізації вживання опіоїдів [110].

Згідно з результатами дослідження Assadeck та співавт. (2017) щодо лікування післяопераційного болю, 76,5% пацієнтів використовували слабкий опіоїд трамадол для лікування болю, а 12,1% - НПЗП [111], тоді як у дослідженні Temesgen та співавт. (2022) лише 36,7% пацієнтів застосовували трамадол, а 40,65% - НПЗП [112]. НПЗП є важливою частиною мультимодальних схем післяопераційного знеболення. У поєднанні з аналгетиками НПЗП зменшують споживання опіоїдів і спричинені ними побічні ефекти, такі як нудота та блювання [113]. Sharma та співавт. (2012) проаналізували 25 досліджень, у яких досліджували вплив НПЗП або ацетамінофену та прийому опіоїдів у схемах післяопераційного знеболення у хірургії хребта. Автори повідомили, що переважна більшість цих досліджень показала, що ці аналгетики значно покращили лікування болю у перший і другий післяопераційний день і зменшили післяопераційне споживання морфіну [114]. Водночас, при прийомі НПЗП можуть виникнути побічні ефекти у виді ураження шлунково-кишкового тракту (НПЗП-асоційовані

гастропатія та ентеропатія, диспепсія), нефротоксичності (мембранозна нефропатія, інтерстеціальний нефрит), гепатотоксичності [115].

Внутрішньовенне введення лідокаїну є ще одним агентом, який міститься в протоколах мультимодальної аналгезії ERAS. Лідокаїн має знеболюючу, антигіперальгетичну та протизапальну дію, тому він вважається ідеальним препаратом для контролю болю [116]. Габапентиноїди (габапентин або прегабалін) часто використовуються у програмах ERAS як допоміжний засіб для лікування післяопераційного болю в ортопедії, однак це залишається дискусійним [117].

Якщо больовий синдром інтенсивний, то використовуються опіоїдні аналгетики протягом 5-10 днів, за необхідності курс лікування продовжується. Водночас, неконтрольоване та невибіркове призначення опіоїдів призвело до опіоїдної кризи, у тому числі проблем, пов'язаних з використанням опіоїдів у післяопераційному періоді: ескалація вживання, відхід від використання лише самооцінки болю для оцінки адекватності аналгезії, занепокоєння щодо звичайного використання опіоїдів із контрольованим вивільненням для лікування гострого болю, призначення опіоїдів при виписці з лікарні тощо [118]. Тому було докладено зусиль для модифікації мультимодальних схем у протоколах ERAS, які зменшують попит на опіоїди та побічні ефекти, пов'язані з використанням опіоїдами [119].

Оптимальний мультимодальний режим може бути визначений на основі призначення ефективних, безпечних і недорогих аналгетиків. Ключові компоненти оптимального мультимодального режиму знеболення включають передопераційну ідентифікацію пацієнтів із високим ризиком післяопераційного болю на додаток до навчання пацієнта та осіб, які за ним доглядають. Якщо немає протипоказань, усі пацієнти повинні отримувати комбінацію ацетамінофену, НПЗП або специфічного інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), дексаметазону та специфічної для процедури регіональної аналгетичної техніки та/або місцевої анестетичної інфільтрації в

місці хірургічного втручання. Опіоїди слід призначати як допоміжні засоби. [120].

Застосування аналгетиків, альтернативних морфіну, призвело до значного зменшення багатьох побічних ефектів, таких як когнітивні розлади, пригнічення дихання, післяопераційна нудота, блювання та затримка сечі [40]. Мультиmodalна аналгезія стала переважним методом боротьби з болем. Використання більш, ніж одного режиму, включаючи психотерапію, фізіотерапію, регіональну анестезію, місцеві ін'єкції та неопіоїдні препарати, для усунення післяхірургічного болю призводить до адекватного контролю болю та прискорює процес відновлення з меншою потребою в опіоїдах, таким чином знижуючи потенційний ризик зловживання [121]. Наявних на даний момент докази свідчать, що рутинне використання мультиmodalної аналгезії має бути стандартом лікування післяопераційного болю [122]. Дійсно, практичні рекомендації щодо періопераційного лікування болю рекомендують використовувати мультиmodalну терапію для всіх післяхірургічних пацієнтів [123]. Водночас, незважаючи на підвищену увагу до програм лікування постхірургічного болю та розробку нових стандартів лікування, багато пацієнтів продовжують відчувати інтенсивний біль після операції. Потрібні додаткові зусилля, щоб покращити терапію післяопераційного болю у пацієнтів [71,124].

Отже, наявні дані свідчать, що контроль післяопераційного болю слід розпочинати до операції, а поєднання кількох стратегій лікування болю є корисним. Гострий і хронічний післяопераційний біль є станом, що вимагає науково обґрунтованого, спланованого та мультиmodalного підходу. Мультиmodalна аналгезія, тобто використання більш ніж одного знеболюючого засобу для досягнення ефективного контролю болю при одночасному зменшенні побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, стала запорукою покращеного відновлення пацієнтів. Використання мультиmodalного лікування забезпечує раціональну основу для посиленого контролю післяопераційного болю, оптимізації аналгезії, зменшення побічних

ефектів і підвищення задоволеності та якості життя пацієнтів. Для мультимодальної періопераційної аналгезії існує широкий спектр анагетичних методик, але кожна має свої переваги та специфічний профіль безпеки, що підкреслює важливість вибору відповідних анагетиків для кожного пацієнта. Незважаючи на велику кількість опублікованих доказів, ключові питання залишаються без відповіді, включаючи оптимальні модальності періопераційного знеболення та комбінації анагетичних засобів.

1.6. Неопіодні анагетики центральної дії в схемах післяопераційної мультимодальної аналгезії

Смертність через передозування опіодів набула сьогодні епідемічного характеру. Так, в США у період з 1999 по 2016 рр. понад 600 000 людей померли від передозування наркотиків, переважно зв'язаного з опіодами, призначеними для знеболення [125]. Деякі автори повідомляють про майже 15-кратне підвищення ризику зловживання опіодами пацієнтів, які раніше не приймали опіоди, навіть після незначної операції [126]. Майже половина пацієнтів, які приймають опіоди протягом принаймні 3 місяців, залишаються на опіодах через 5 років і, ймовірно, стануть їх споживачами на все життя [127]. Саме тому, неопіодні анагетики зазвичай використовуються для лікування легкого та помірного гострого та хронічного болю. Їх можна використовувати як монотерапію; однак вони мають більшу ефективність у поєднанні зі слабкими та сильними опіодами [128].

Системні анагетики можна вводити внутрішньовенно (в/в), внутрішньом'язово (в/м) або перорально. Пероральні препарати призначають, пам'ятаючи про час, необхідний для початку їх дії. У рамках ERAS протоколів деякі пероральні знеболюючі препарати вводяться перед операцією, щоб аналгезія почала діяти до моменту, коли закінчиться анестезія. Мета полягає в тому, щоб звести до мінімуму застосування кількох знеболюючих препаратів для зменшення ризику побічних ефектів [121]. Ці препарати включають

опіюїди та неопіюїди, такі як ацетамінофен, НПЗП, антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA), протисудомні засоби (наприклад, аналоги гамма-аміномасляної кислоти (GABA), бета-блокатори, агоністи альфа-2, агоністи транзиторного потенціалу ванілоїдних рецепторів (капсаїцин), глюкокортикоїди та магній [121].

Опіюїди були основним засобом лікування післяопераційного болю протягом багатьох років. У наш час, при ефективному використанні неопіюїдів, опіюїди використовують в основному у випадках, коли біль погано контролюється іншими методами [129].

Fletcher та співавт. (2008) провели національне опитування щодо лікування післяопераційного болю через 24 години після операції (1900 дорослих пацієнтів). Неопіюїдні аналгетики включали ацетамінофен (90,3%), кетопрофен (48,5%) і нефопам (21,4%) [84].

Ацетамінофен є ефективним беззаспокійливим засобом для лікування пацієнтів з болем легкого та помірного ступеню [89]. На думку деяких авторів, внутрішньовенне введення парацетамолу може знижувати післяопераційний біль у пацієнтів, які перенесли ортопедичні/травматологічні операції та невеликі операції на хребті [130,131]. Rosero та Joshi (2014) стверджують, що ефективність знеболення можна значно посилити, використовуючи відповідні дози та в поєднанні з НПЗП або інгібіторами ЦОГ-2 [98]. Наприклад, комбінація одноразової дози парацетамолу (0,5–1 г) та ібупрофену (200–400 мг) після операції викликає більш значне полегшення післяопераційного болю, ніж кожен препарат, який використовується окремо [96]. При використанні як доповнення до опіюїдів пероральний або ректальний ацетамінофен зменшує інтенсивність болю та споживання опіюїдів до 30%. І ацетамінофен, і НПЗП діють шляхом пригнічення синтезу простагландинів. Ацетамінофен має дуже сприятливий профіль безпеки, і побічні ефекти виникають рідко [132,133].

НПЗП можна класифікувати як специфічні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) 1 і 2. Інгібітори ЦОГ 1 пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі в

місці хірургічного втручання, виразки шлунково-кишкового тракту та ниркової дисфункції [133]. Інгібітори ЦОГ-2 мають менше побічних ефектів, знижують потребу в опіоїдах і сприяють швидшому відновленню після операції [54]. Ібупрофен, добре відомий аналгетик, зазвичай використовується як компонент мультимодального знеболюючого підходу для лікування післяопераційного болю. Ібупрофен є НПЗП, який інгібує ферменти ЦОГ, які перетворюють арахідонову кислоту на простагландин E2, медіатор запалення, болю та лихоманки [134]. Серед широко використовуваних НПЗП ібупрофен викликає менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинний ризиків. Через його профіль безпеки ібупрофену надають перевагу при різних типах хірургічних втручань і в різних групах пацієнтів [135,136].

Виявили, що зниження споживання морфіну було найбільшим при комбінації двох аналгетиків (ацетамінофен + нефопам, ацетамінофен + НПЗП і трамадол + метамізол): -23,9, -22,8 і -19,8 мг на 24 години, відповідно [137].

Нефопам (3,4,5,6-тетрагідро-5-метил-1-феніл-1h-2,5-бензоксазопіну гідрохлорид) є ненаркотичним аналгетиком центральної дії, який використовується як альтернатива опіоїдам для знеболювання у пацієнтів із помірним або сильним болем. Аналгетичний ефект нефопаму визнано синергічним з ефектом кетопрофену та адитивним з ефектом парацетамолу [138].

Нефопам був розроблений у 1960-х роках і на той час був відомий як феназоцин. Спочатку класифікований як антидепресант, феназоцин пізніше був перейменований на нефопам у 1970 р. [139]. Було встановлено, що середня ефективна доза нефопаму при малих хірургічних втручаннях становить 18 мг [140].

У попередніх дослідженнях (9 досліджень, опублікованих до 2008 р.; 847 дорослих пацієнтів, 359 отримували нефопам) показано, що нефопам (сукупні дози 20-160 мг) застосовували перорально або внутрішньовенно, одноразово або багаторазово, або у вигляді безперервної інфузії. У порівнянні з плацебо,

кумулятивне 24-годинне споживання морфіну було зменшено при використанні нефопаму: у середньому -13 мг. Інтенсивність болю через 24 години також була знижена: за 100 мм VAS у середньому -11,5 мм. Знеболювальна сила препарату вважається подібною до НПЗП. Залежність від дози та профіль побічних ефектів залишаються неясними, і роль нефопаму як частини мультимодальної аналгезії ще необхідно встановити [141]. Нефопам не викликає седатії та не призводить до пригнічення дихання, не має антитромбоцитарної дії та може безпечно застосовуватися у пацієнтів літнього віку. Незважаючи на відсутність протипоказань, зниження дози необхідне для пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю. Повідомлялося про такі побічні ефекти, як нудота, блювання, свербіж, тахікардія та пітливість після парентерального застосування нефопаму. Пероральний препарат зазвичай добре переноситься. Після початкової внутрішньовенної (в/в) дози 20 мг, нефопам можна призначати в дозі 90-180 мг/добу розділеними дозами 3-6 разів на добу перорально [139].

Було показано, що препарат забезпечує аналгезію, порівнянну з аналгетиками для перорального застосування (аспірином, декстропропoxифеном і пентазоцином), а також із «помірними» парентеральними дозами морфіну, петидину і пентазоцину. Однак, коли порівнювали вищі співвідношення доз, морфін і петидин зазвичай були ефективнішими, ніж нефопам, можливо, через «ефект стелі» для аналгезії, який може виникати при більш високих дозах нефопаму, як й інших простих аналгетиків [142-144]. Нефопам став успішно використовувався як аналгетик для усунення післяопераційного болю як частина мультимодального режиму знеболювання разом з ацетамінофеном, НПЗП та опіоїдами [141]..

Механізми знеболюючої дії нефопаму остаточно нез'ясовані. Однак сучасні знання вказують, що нефопам пригнічує зворотне захоплення потрібних нейромедіаторів - серотоніну, норадреналіну та дофаміну. Оскільки механізм його дії подібний до деяких антидепресантів і протисудомних

засобів, нефопам підходить для лікування як ноцицептивного, так і нейропатичного болю. [120].

У наш час вважається, що нефопам може використовуватися для полегшення післяопераційного помірного болю у пацієнтів, які не реагують на інші аналгетики, головним чином у контексті мультимодальної аналгезії [66]. Рекомендована добова доза в/в нефопаму для дорослих без супутніх захворювань становить 20 мг кожні 4 години (120 мг на добу) протягом максимум 28 днів, однак пероральне застосування нефопаму у дорослих загальної популяції також є частим, як амбулаторно, так і в стаціонарі. У хірургічному контексті нефопам використовується як частина мультимодальної аналгезії не тільки в періопераційному періоді при гострому больовому синдромі, але й після виписки пацієнта зі стаціонару [145]. Дійсно, використання нефопаму може зменшити частоту виникнення хронічного післяопераційного болю, який є станом, з яким стикаються пацієнти через погане лікування гострого післяопераційного болю. Це було продемонстровано На та співавт. (2016), які в/в вводили 20 мг нефопаму 41 пацієнтці, яка перенесла мастектомію, і порівнювали з 42 пацієнтками, які отримували плацебо (фізіологічний розчин) [146]. Біль оцінювали за допомогою NRS, а невідкладний анагетик призначали, коли NRS був >5 . За NRS показник післяопераційного болю був значно нижчим у групі нефопаму, ($4,5 \pm 2,2$ проти $5,7 \pm 1,5$, відповідно), через 6 годин ($3,0 \pm 1,6$ проти $4,5 \pm 1,3$, відповідно) і через 24 години після операції ($3,1 \pm 1,1$ проти $3,8 \pm 1,5$) зі зниженим використанням невідкладних анагетиків. Наприкінці 3 місяців після операції значно менше пацієток, які отримували нефопам, мали хронічний біль (36,6 проти 59,5 %) [146].

У минулі роки застосовували багаторазове введення системного нефопаму, який вводили або перед хірургічним розрізом, тобто як превентивну аналгезію [147], або в кінці операції [148] для зняття післяопераційного болю; однак оптимальний час призначення досі не відомий. Du Manoir та співав. (2003) порівнювали призначення нефопаму (20 мг кожні

4 години протягом 24 годин) з плацебо після ортопедичних операцій (n=201). Першу дозу нефопаму вводили під час операції. Прийом морфіну протягом 24 годин був значно меншим у групі нефопаму, ніж у контрольній групі (21,2 і 27,3 мг, відповідно). За весь період спостереження використання морфіну також було меншим у групі нефопаму (34,5 проти 42,7 мг). Біль за VAS був значно нижчим у групі нефопаму. Цей аналгетичний ефект, на думку авторів, особливо помітний для пацієнтів з інтенсивним передопераційним болем [148].

Існує тенденція до збільшення використання нефопаму у Франції. При опитуванні, проведеному серед лікарів (n=527), встановлено, що 55% лікарів призначають нефопам переважно для гострого хірургічного болю та 47 % - для нехірургічного гострого болю, про хронічний біль як причину для призначення нефопаму повідомили 30% лікарів. Також лікарі вважають, що кращим є введення нефопаму перорально (47%), потім називали внутрішньовенний (29% крапельна перфузія та 22% безперервна перфузія), ізольований внутрішньом'язовий (0,9%) та підшкірний (0,7%) шляхи. При пероральному застосуванні лікарі радять приймати нефопам на шматочку цукру (75%), розведеним у воді (18%) або нерозведеним (8%), 10% респондентів не мали переваг щодо способу перорального прийому... Більшість лікарів (56,2%) вважали пероральний нефопам таким же ефективним, як внутрішньовенний нефопам [145]

При пероральному введенні внутрішньовенна форма нефопаму спочатку метаболізується в печінці, її біодоступність становить приблизно 36 ± 13 %. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 90-120 хвилин [149]. Таким чином, для в/в форми нефопаму, що вводиться перорально, може знадобитися коригування режиму дозування із збільшенням одиничної дози. У країнах, де схвалено пероральний нефопам, рекомендовані дози: від 30 до 60 мг 3 рази на день (Бельгія) та від 60 до 90 мг 3 рази на день (Великобританія) [145].

В огляді експериментальних і клінічних досліджень Girard та співавт. (2016) оцінено комбінування нефопаму з опіоїдами (морфін), НПЗП (аспірин, кетопрофен або німесулід) та парацетамолом. У доклінічних моделях гострого та запального болю на гризунах комбінації нефопаму виявили синергетичну взаємодію або посилили аналгезію в 6 із 7 досліджень. Були проведені клінічні дослідження з різною інтенсивністю болю. Комбінації нефопаму з опіоїдами призвели до зниження споживання морфіну при сильному або помірному болі у 8 з 10 досліджень. Комбінації нефопаму з НПЗП (кетопрофен або теноксикам) або парацетамолом також продемонстрували синергетичну взаємодію або посилення знеболюючого ефекту. Цей огляд комбінацій нефопаму, включаючи різні аналгетики (опіоїди, НПЗП і парацетамол), показує, що посилення аналгезії було продемонстровано в більшості доклінічних і клінічних досліджень, доводячи роль нефопаму як аналгетика центральної дії в мультимодальній аналгезії [14]. Veloeil та співавт. (2019) порівнянні морфінзберігаючі ефекти різних комбінацій трьох неопіїдного аналгетика - парацетамолу, нефопаму і кетопрофену - для післяопераційної аналгезії. Лікування проводили внутрішньовенно 4 рази на день протягом перших 48 годин після операції, а знеболення морфіном, контрольоване пацієнтом, використовували як невідкладну аналгезію. Добове споживання морфіну [медіана (міжквартильний діапазон)] було значно зменшено в групі поєданого призначення неопіїдних аналгетиків [5 (1-11) мг] порівняно з групами окремого застосування кетопрофену [27 (11-42) мг] або нефопаму [21 (12-29) мг]. Результати були подібними через 48 годин після операції. Пацієнти також відчували менший біль при одночасному призначенні неопіїдних аналгетиків. Поєднання неопіїдних аналгетиків забезпечує значне зменшення вживання морфіну протягом 48 годин після операції, що супроводжується чудовою аналгезією протягом перших 24 годин [151].

Jung та співав. (2021) досліджували ефективність контрольованої пацієнтом аналгезії з використанням нефопаму окремо або комбінації нефопаму з фентанілом для післяопераційної аналгезії після лапароскопічної

холецистектомії. За допомогою оцінки NRS через 30 хвилин після надходження в реанімаційну палату, а також через 8 і 24 години після операції встановлено, що бали NRS істотно не відрізнялися між групами протягом усього післяопераційного періоду і зменшувалися з часом в обох групах. Автори стверджують, що використання лише нефопаму має не меншу аналгетичну ефективність і спричиняє меншу частоту післяопераційних побічних ефектів порівняно з комбінацією фентанілу та нефопаму [152].

Таким чином, післяопераційний біль залишається однією з основних причин, яка впливає на відновлення після операції. Тому ефективний контроль післяопераційного болю є важливим для покращення якості одужання та його прискорення. Опіоїди протягом тривалого часу були основним засобом лікування післяопераційного болю. У наш час, при ефективному використанні неопіоїдів, опіоїди використовують переважно у випадках, коли біль погано контролюється іншими методами. Системні неопіоїдні аналгетики зазвичай використовуються для лікування легкого та помірного гострого та хронічного післяопераційного болю. При цьому найчастіше використовують ацетамінофен (90,3%), кетопрофен (48,5%) і нефопам (21,4%). Водночас, їх ефективність і профіль безпеки залишаються предметом постійних дискусій.

Висновки до Розділу 1.

Біль має несприятливі клінічні наслідки для післяопераційного відновлення пацієнта, включаючи подовження етапів відновлення та тривалості перебування в лікарні. Крім того, використання опіоїдів у післяопераційних схемах анальгезії призводить до побічних ефектів, таких як седація, післяопераційна нудота та блювання, затримка сечі, кишкова непрохідність та пригнічення дихання, що може ускладнити одужання пацієнта.

Мультимодальна анальгезія передбачає використання адитивних або синергічних комбінацій аналгетиків для досягнення клінічно необхідної

анальгезії при мінімізації значних побічних ефектів, пов'язаних із більшою дозою одного анальгетика, такого як опіоїдний анальгетик, і збереження використання опіоїдів для лікування дуже сильного болю. Стратегії мультимодальної анальгезії стали важливими компонентами протоколів покращеного відновлення після операції (ERAS). ERAS підвищує цінність та якість хірургічної допомоги та все частіше застосовується для широкого спектру складних хірургічних процедур

Для мультимодальної післяопераційної анальгезії існує широкий вибір анальгетичних методик. Системні фармакологічні методи включають опіоїди та неопіоїди, такі як ацетамінофен, нестероїдні протизапальні засоби, антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату, протисудомні засоби, бета-блокатори, глюкокортикоїди тощо. Інші фармакологічні модальності включають центральні нейроаксіальні методи, інфільтрацію в місці хірургічного втручання та регіональну анестезію. Опубліковані докази підтверджують доцільність використання цих фармакологічних методів як частини мультимодальної анальгезії, але кожен має власні переваги та специфічний профіль безпеки, що підкреслює важливість вибору відповідних анальгетиків для кожного пацієнта.

Мультимодальні анальгетичні техніки постійно вдосконалюються; однак післяопераційний біль продовжує бути недостатньо контролюваним. Крім того, постійним викликом мультимодального знеболення є визначення відносної важливості будь-якого компонента анальгезії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

Дисертація спланована як проспективне рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження пацієнтів, яким проводилося оперативне втручання з приводу травми нижньої кінцівки на базі відділення травматології та ортопедії КНП «Київська міська клінічна лікарня №6» в період з 2022 по 2024 рр. включно.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації та конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Комісією з питань біомедичної етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика протокол №9 від 20.09.2021 р., голова комісії доктор філософських наук, професор С. В. Пустовіт встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Розміри вибірок були обґрунтовані нами, виходячи з необхідної статистичної потужності (80%), рівня статистичної значущості (0,05) та стандартизованої різниці.

Критерії залучення пацієнтів в дослідження були наступними:

- вік від 18 років,
- згода пацієнта або його законного представника на участь у дослідженні,
- ступінь анестезіологічного ризику за ASA I-III,
- планові та ургентні оперативні втручання у пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю після оперативних втручання на нижніх кінцівках.

Критеріями незалучення пацієнтів в дослідження були:

- пацієнти з протипоказами до препаратів, що використовуються,

- наявність когнітивних порушень,
- вагітність,
- виражена ниркова або печінкова недостатність, інша супутня патологія в стадії декомпенсації,
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

До статистичного аналізу були включені 120 пацієнтів віком від 19 в до 94 років (в середньому ($M \pm \sigma$) – $55,97 \pm 19,78$ років), яким виконувалися оперативні втручання з приводу травми нижньої кінцівки в умовах регіонарної (спинальної) анестезії. Серед них було 47 чоловіків, що склало 39,2%, і 73 (60,8 %) жінок (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Основні демографічні характеристики пацієнтів, включених у дослідження (n=120)

Показник	Отриманий результат	%
Вік, роки		
$M \pm \sigma$	$55,97 \pm 19,78$	—
Me	62,0	
$P_{25} - P_{75}$	39,0 – 71,0	
Чоловіки, кількість	47	39,2
Жінки, кількість	73	60,8
Вага, кг		
$M \pm \sigma$	$79,36 \pm 19,87$	—
Me	77,0	
$P_{25} - P_{75}$	44,0 – 143,0	
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{см}^2$		
$M \pm \sigma$	$29,7 \pm 8,11$	—
Me	27,98	
$P_{25} - P_{75}$	15,35 – 58,35	

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25} - P_{75}$).

Розподіл учасників дослідження за віком і статтю наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл учасників дослідження за віком і статтю

Вікова категорія	Обидві статі (n=120)		Чоловіки (n=47)		Жінки (n=73)	
	n	%	n	%	n	%
< 25 років	8	6,7	4	8,6	5	6,8
25-45 років	30	25,0	12	25,5	18	24,7
46-65 років	38	31,7	12	25,5	25	34,3
66-75 років	24	20,0	12	25,5	12	16,4
>75 років	20	16,6	7	14,9	13	17,8

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

Оперативні втручання проводилися з приводу наступних патологій: 53 (44,2%) випадків гонартрозу, 26 (21,7%) – перелому кісток гомілки, 16 (13,3%) – перелому стегнової кістки, 13 (10,8%) – коксартрозу, 8 (6,7%) – перелому шийки стегнової кістки, по 2 (1,7 %) – перелому гомілково-ступневого суглобу та кісток стопи.

Структура травматологічних оперативних втручань, котра включала металоостеосинтез (МОС) кісток нижньої кінцівки та тотальне цементне/безцементне ендопротезування колінних/кульшових суглобів в плановому або ургентному порядку, наведена на рис. 2.1.

Тривалість оперативних втручань складала в середньому $91,66 \pm 34,69$ хвилин (від 35 до 187 хвилин, медіана – 90 хвилин, інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) – 65,75-180 хвилин) (табл. 2.3).

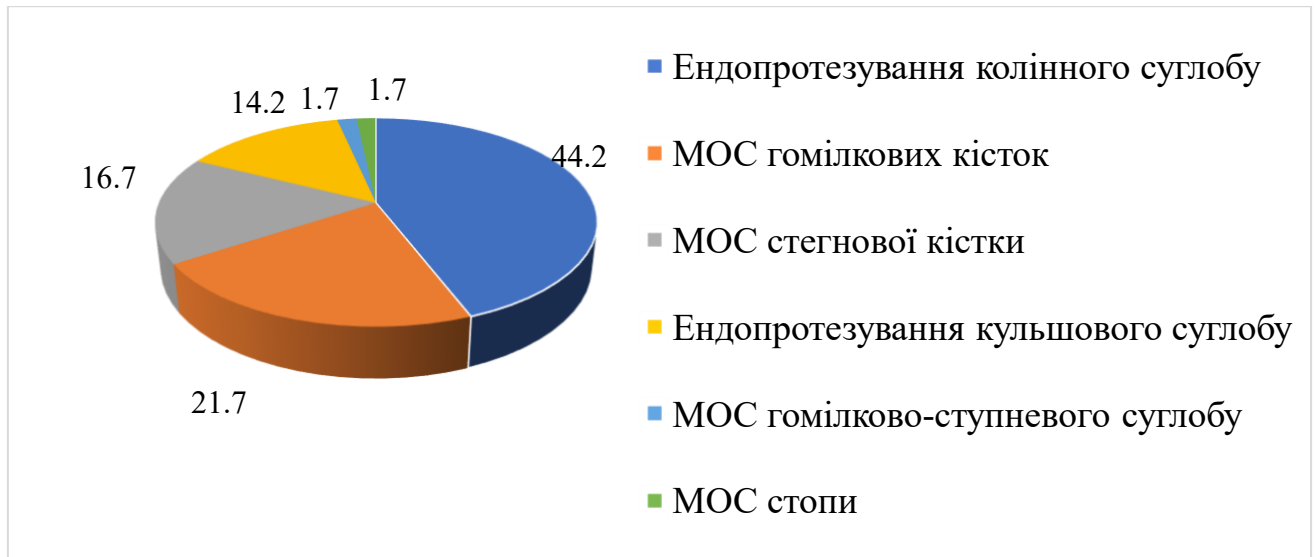


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за видом травматологічних оперативних втручань (n=120).

Анестезіологічний ризик за ASA був оцінений як I у 47 (39,2%), II – у 22 (18,3%), III – у 51 (42,5%) пацієнтів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Деякі характеристики проведених оперативних втручань (n=120)

Показник	Всі оперативні втручання
Анестезіологічний ризик за ASA, n (%):	
I	47 (39,2%)
II	22 (18,3%)
III	51 (42,5%)
Середня тривалість оперативних втручань – хв.	
$M \pm \sigma$	91,66 ± 34,69
Me	90,0
$P_{25} - P_{75}$	65,75 – 180,0

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25} - P_{75}$).

Для вивчення ефективності післяопераційного знеболення пацієнти були поділені на 2 клінічні групи – контрольну та основну. Контрольна група включала 60 пацієнтів, яким проводилося базове мультимодальне знеболення шляхом внутрішньовенного введення нестероїдного протизапального препарату – НПЗП (кеторолак 30 мг) 3 рази на добу та ацетамінофену 1000 мг 4 рази на добу, а пацієнти основної групи (n=60), окрім виконання ідентичних рекомендацій, отримували нефопам 20 мг 4 рази на добу внутрішньом'язово. Учасники даного етапу дослідження були порівнянні за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ), ступенем анестезіологічного ризику, видами та тривалістю оперативного втручання (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Контрольна група (n=60)	Основна група (n=60)
Стать, n (%):		
чоловіча	27 (45%)	20 (33,3%)
жіноча	33 (55%)	40 (66,7%)
Вік, роки	52,45±20,76	59,48±18,24
Індекс маси тіла, кг/см ²	29,73±7,64	29,66±8,62
Види оперативних втручань – n (%):		
остеометалосинтез	30 (50%)	40 (66,7%)
ендопротезування	30 (50%)	20 (33,3%)
Анестезіологічний ризик за ASA – n (%):		
I	26 (43,3%)	21 (35%)
II	13 (21,7%)	9 (15%)
III	21 (35%)	30 (50%)
Тривалість оперативних втручань, хв.	89,15±39,38	94,17±29,39

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у межах кожної з груп на 3 підгрупи за віковими категоріями. Таким чином, у контрольній групі було виділено 1К підгрупу – 15 пацієнти віком до 45 років, 2К – 20 пацієнтів віком від 46 до 65 років та 3К – 25 пацієнтів віком 66 і більше років; в основній групі було сформовано 1-О (n=24), 2-О (n=18) та 3-О (n=18) підгрупи відповідних вікових категорій.

Всім пацієнтам перед оперативним втручанням було проведено комплекс лабораторних і інструментальних досліджень, затверджених у лікувальному закладі для даного виду оперативного втручання.

2.2. Протокол анестезіологічного забезпечення та післяопераційного знеболення

Клінічне обстеження хворих до операції проводилось за стандартною схемою. Всім пацієнтам забезпечували периферичний венозний доступ і забір венозної крові для проведення лабораторних досліджень.

Періопераційний моніторинг включав пульсоксиметрію (SpO_2), контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), електрокардіографію (ЕКГ). Реєстрація даних параметрів відбувалася в автоматичному і ручному режимі за допомогою монітора UTAS ЮМ-300-10 («ЮТАС», Україна).

В якості премедикації всі пацієнти контрольної групи отримували внутрішньовенно нестероїдний протизапальний препарат – НПЗП (кеторолак 30 мг) та ацетамінофену 1000 мг, пацієнтам основної групи вводили ацетомінофен 1000 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно та нефопам 20 мг внутрішньом'язово.

Всі оперативні втручання були проведені в умовах інтратекальної анестезії з використанням 0,5% гіпербаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду, дозування якого розраховувалось у залежності від ІМТ та зросту пацієнта та становило від 12,5 до 15 мг. СМА виконували на рівні L2-

L3 або L3-L4 в положенні лежачи на боці враженої кінцівки, після чого витримувався час 10-15 хв для того, щоб розвинувся ефективний сенсорний блок. СМА-індуковану гіпотензію коригували внутрішньовенним введенням норадреналіну болюсами по 50-100 мкг та/або постінфузією збалансованого кристалоїдного розчину.

Всі маніпуляції, етапи операції та показники вітальних функцій фіксувались у наркозній карті кожні 5 хвилин.

По завершенню операції реєстрували об'єм крововтрати, темп діурезу, об'єм та склад інфузійної терапії, тривалість оперативного втручання. Пацієнти після ендопротезування колінного чи кульшового суглобу переводились для подальшого лікування та спостереження до відділення інтенсивної терапії, після МОС – до палати травматологічного відділення.

Післяопераційне знеболення проводилося планово – не опіоїдні анальгетики вводили кожні 6-8 годин із моменту премедикації: ацетамінофен 1000 мг кожні 6 годин, кеторолак 30 мг кожні 8 годин, нефопам гідрохлорид 20 мг кожні 6 годин. За наявності скарг пацієнта на недостатній анальгетичний ефект від отримуваної мультимодальної схеми знеболення, внутрішньом'язово вводили наркотичний анальгетик 1% розчин морфіну гідрохлориду дозою 1 мл внутрішньом'язово.

У післяопераційному періоді реєстрували показники АТ, ЧСС, ЧД, SpO₂, інтенсивності больового синдрому, а також лабораторні показники (кортизол, глюкоза, аланінамінотрансфераза – АлАт, аспартатамінотрансфераза – АсАт, креатинін крові) через 6, 12, 18 та 24 години по завершенню оперативного втручання. Концентрацію креатиніну в плазмі крові оцінювали через 12 та 24 години після операції, кортизолу – до премедикації, інтраопераційно, через 6 та 12 годин після операції.

Післяопераційне відновлення оцінювали за допомогою опитувальника якості відновлення пацієнта після операції (Quality of recovery 15-item questionnaire – QoR-15) [153] через 24 години після завершення оперативного втручання

Відомості про пацієнта, отримані під час кожного етапу дослідження, а також тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, в стаціонарі після операції, побічні дії лікарських засобів і ускладнення фіксувалися в електронній базі даних.

Кінцевою точкою дослідження була інтенсивність післяопераційного больового синдрому в спокої та при рухах, вторинними точками – кількість та дозування застосованих анальгетиків, динаміка показників вітальних функцій та лабораторних досліджень, побічні дії, загальна оцінка за QoR-15.

2.3. Методи оцінки інтенсивності больового синдрому та психогенних особливостей пацієнтів

Інтенсивність післяопераційного больового синдрому оцінювали в спокої та при рухах за числовою рейтинговою шкалою (Individualized Numeric Rating Scale – NRS) [154].

NRS складається з простої нумерації від 0 до 10: «немає болю» – при позначці 0, «нестерпний біль» – 10 (рис. 2.2). При цьому пацієнта просять оцінити інтенсивність болю числом [174].

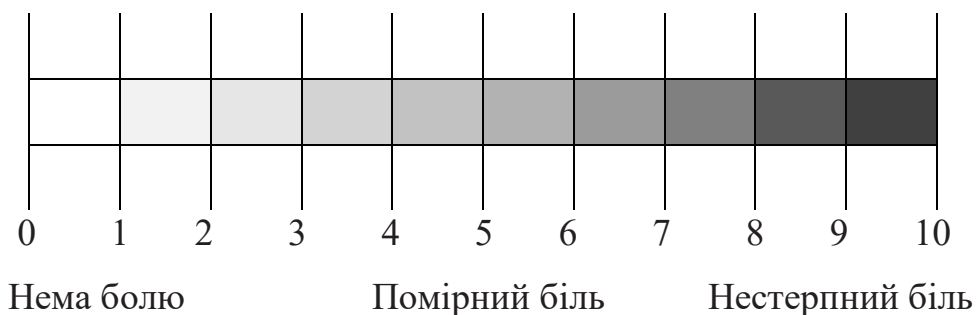


Рис. 2.2. Числова рейтингова шкала.

За результатами NRS інтенсивність болю оцінювали так:

- 0-3 бали – відсутність болю або слабкий біль, що мало турбує;
- 4- 6 балів – біль помірний або середнього ступеня інтенсивності;
- 7- 10 балів – біль сильної інтенсивності.

Знеболенням вважали ефективним у разі оцінки пацієнтом болю від 0 до 3 балів включно у спокої та 0-4 бали при рухах. При інтенсивності болю 7 і вище балів пацієнтам усіх груп вводили наркотичний анальгетик.

Психогенні особливості пацієнтів вивчали за допомогою шкали катастрофізації болю (Pain Catastrophizing Scale – PCS), котра складається з 13 понять, що описують думки та відчуття, які супроводжують больовий синдром. Кожне з понять оцінюється пацієнтом за 5-бальною шкалою Лайкерта від 0 (зовсім немає) до 4 (завжди), залежно від ступеня суб'єктивного прояву тої чи іншої ознаки. Таким чином, даний показник дорівнює загальній сумі балів у діапазоні від 0 до 52 балів. Більш високі бали вказують на більший ступінь катастрофізації болю. Загальний бал більше 30 балів уявляє клінічно значущий рівень катастрофізації больового синдрому [155].

Для діагностики соматизації як схильності людини реагувати на психологічний дискомфорт симптомами, які не можна пояснити з медичної точки зору, та оцінки ступеня вираженості соматизації проводили анкетування пацієнтів за Шкалою соматических симптомів (Somatic Symptom Scale-8 – SSS-8) [156]. Ця шкала включає 8 питань, які оцінюються пацієнтом від 0 балів («зовсім ні») до 4 балів («дуже часто»), Загальний показник соматизації розраховували шляхом складання балів у всіх пунктах шкали.

Соматизація присутня на дуже низькому рівні при 0-3 балах, на низькому рівні при 4-7 балах, на помірному рівні при 8-11 балах, на високому рівні при 12-15 балах, на дуже високому рівні при 16-32 балах.

З метою оцінки вираженості емоційних розладів використовували Госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), розроблену Zigmond та Snaith у 1983 році [157].

Оцінка тяжкості емоційних розладів за HADS проводиться на основі самооцінки пацієнта. Шкала містить 14 тверджень, за кожним з яких респондента просять виділити відповідді, які найточніше відповідають його стану протягом останнього тижня. Для кожного із цих тверджень є 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь зростання вираженості симптоматики і

кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість).

Тривожні розлади оцінюють непарні пункти шкали 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13; (підшкала Т – «тривога» (HADS-T), депресивні – парні пункти парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 (підшкала Д – «депресія» (HADS-D). Обробка результатів полягає в підрахунку сумарного показника за кожною підшкалою.

Результат оцінюється за сумою балів:

- 0-7 – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії);
- 8-10 – субклінічно виражена тривога/депресія;
- 11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія.

Для виявлення та оцінки ступеня важкості розладів сну розраховували Індекс тяжкості безсоння (Insomnia severity index – ISI) [158]. Останній, згідно з даними низки досліджень, є достатньо надійним і чутливим у діагностиці ступеня тяжкості безсоння [159,160].

Пацієнту пропонується оцінити 7 тверджень щодо поточних (тобто за два тижні) проблем зі сном від 0 (зовсім не заважає) до 4 (дуже сильно турбує).

Результат оцінюється за сумою балів:

- 0-7 – відсутність клінічно значущого безсоння;
- 8-14 – субклінічний рівень інсомнії;
- 15-21 – клінічно значуща інсомнія (середнього ступеня важкості);
- 22-28 – клінічно значуща інсомнія (важка).

2.4. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження до операції включали загальноклінічний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі, аналіз на групу крові та резус-фактор, визначення вмісту глюкози в крові, креатиніну, активності ферментів в крові – АлАт і АсАт, за показами – інші біохімічні показники: сечовина,

вміст загального білірубіну та його фракцій, загального білка сироватки крові, натрію, калію, кальцію плазми.

Концентрації глюкози, креатиніну, активність АлАт, АсАт вимірювали ферментативним методом на апараті «COBAS C 111» (виробник Швейцарія). Нормативи: глюкоза – 4,22-6,12 ммоль/л, креатинін – 62-115 мкмоль/л для чоловіків, 44- 98 мкмоль/л для жінок; АсАт – 0-37 Од/л для чоловіків, 0-31 Од/л для жінок; АлАт – 0-47 Од/л для чоловіків, 0-31 Од/л для жінок.

Концентрацію кортизолу в сироватки крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі TOSOH AIA №29591103 (виробник TOSOH, США). Нормативи: 5-25 мкг/дл. Забір венозної крові здійснювався в асептичних умовах безпосередньо перед проведенням премедикації, другий забір – інтраопераційно (не етапі максимальної травматичності оперативного втручання), третій і четвертий забір – через 12 і 24 годин відповідно. Зберігання та транспортування зразків відцентрифугованої плазми крові пацієнтів проводилося в замороженому стані при дотриманні температурного режиму 2-8°C за умови зберігання не довше 24 годин від моменту забору крові.

2.5. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері під управлінням операційної системи Windows 10, за допомогою пакету MS Office Excel 2020 (розробка та виробництво США, корпорація Майкрософт), всі математичні розрахунки та аналіз проводився за допомогою програми Statistica 12.6, розроблений компанією StatSoft.

Кількісні анамнестичні, клінічні та лабораторні дані оброблені методами варіаційної статистики та представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення) або $Me [P_{25} - P_{75}]$ (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного відповідно). Після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл параметричні дані порівнювали за

допомогою двобічного t-критерій Стюдента для 2-х незалежних вибірок. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна-Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей, критерій Краскела-Уоліса – для 3-х і більше груп незалежних сукупностей, а порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення χ^2 (Пірсона), визначали співвідношення шансів (Odds Ratio). Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1. Зв'язок (кореляцію) між показниками, що вивчалися, оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) та подальшим встановленням його значущості за t-критерієм.

Граничною допустимою межею достовірності вважався показник $p < 0,05$ (95 %-й рівень значущості).

Висновки до Розділу 2.

Дане дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам відповідно до Гельсінської Декларації та законодавства України, що підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь.

Заплановано включення 120 пацієнтів віком від 18 років після оперативного втручання на нижній кінцівки, які підлягають плановим або ургентним оперативним втручанням та мають анестезіологічний ризик за ASA I-III.

Основним критерієм виключення є наявність протипоказань до препаратів, когнітивні порушення, вагітність, виражена ниркова або печінкова

недостатність, інша супутня патологія в стадії декомпенсації, а також відмова пацієнта від участі.

Пацієнти будуть розподілені на дві клінічні групи (контрольну та основну) по 60 осіб у кожній. Контрольна група отримуватиме базове мультимодальне знеболення (НПЗП та ацетамінофен), а основна група – те саме плюс нефопам. Групи будуть порівнянні за основними клінічними характеристиками.

Дослідження має на меті оцінити ефективність різних варіантів післяопераційного знеболення, де основною кінцевою точкою є ефективність лікування післяопераційного больового синдрому.

Вторинними точками дослідження є кількість та дозування застосованих анальгетиків, динаміка вітальних функцій та лабораторних показників, побічні дії та загальна оцінка якості відновлення за опитувальником QoR-15.

Для оцінки інтенсивності болю використовуватиметься числова рейтингова шкала (NRS). Також оцінюватимуться лабораторні показники та психогенні особливості пацієнтів за допомогою шкал PCS, SSS-8, HADS та ISI. Перед операцією та в післяопераційному періоді проводитимуться лабораторні дослідження, включаючи загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники (глюкоза, креатинін, АлАт, АсАт, кортизол тощо).

Статистичний аналіз отриманих даних буде проводитися за допомогою сучасних статистичних методів з використанням програм MS Office Excel та Statistica.

Таким чином, дане дослідження є ретельно спланованим клінічним випробуванням для оцінки впливу включення нефопаму до схеми мультимодального післяопераційного знеболення у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання з приводу травм нижньої кінцівки. Результати цього дослідження будуть мати важливе значення для оптимізації протоколів післяопераційного знеболення у даної категорії пацієнтів.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОГО МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ

3.1. Вивчення динаміки інтенсивності больового синдрому в пацієнтів контрольної групи

Першим етапом вивчення отриманих даних був аналіз динаміки інтенсивності больового синдрому в пацієнтів контрольної групи. Метою цього етапу було з'ясувати вплив традиційної мультимодальної аналгезії з використанням ацетамінофену та НПЗЗ на досягнення цілей знеболення, а саме: оцінки болю за NRS в спокої 3 балів і менше, при рухах – 4 бали і менше.

Оцінка інтенсивності доопераційного больового синдрому варіювала від 6,0 до 10,0 балів (в середньому – спокої $8,25 \pm 1,23$ балів, медіана – 8,5 балів, 25-й та 75-й процентилі – 7,0 та 9,0 балів; при рухах – $8,2 \pm 1,2$ балів, медіана – 8,0 балів, 25-й та 75-й процентилі – 7,0 та 9,0 балів).

Встановлено, що в передопераційному періоді переважна більшість пацієнтів контрольної групи (90%) мали сильний больовий синдром із оцінкою за NRS 7 і більше балів як в спокої, так і при рухах (рис. 3.1).

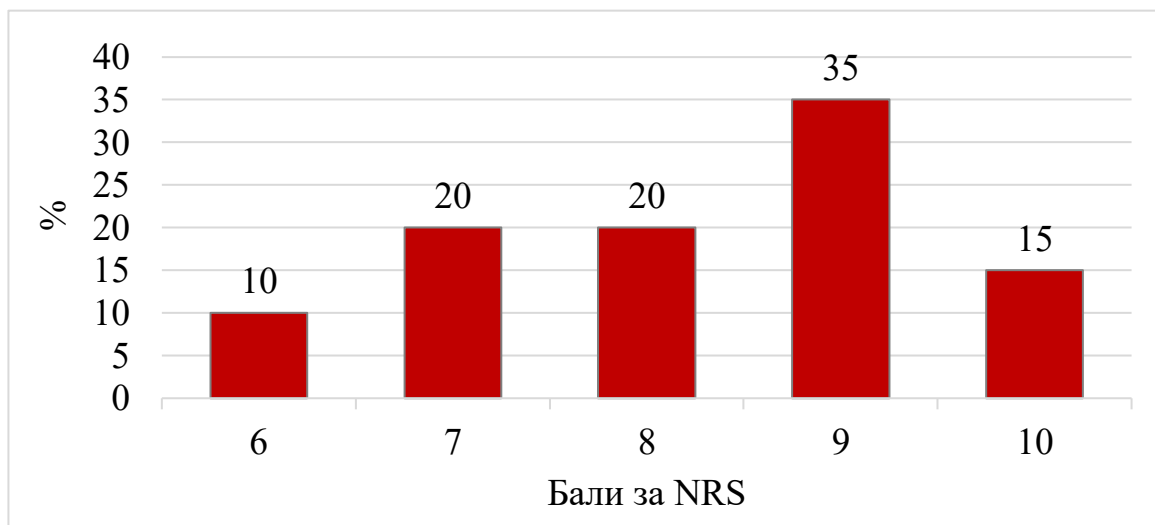


Рис. 3.1. Інтенсивність больового синдрому за NRS у пацієнтів контрольної групи в передопераційному періоді (n=60).

Дані табл. 3.1, свідчать, що в пацієнтів контрольної групи оцінка інтенсивності больового синдрому за NRS у спокої через 6 години після операції становила в середньому $6,85 \pm 1,36$ балів, через 12 годин – $5,45 \pm 1,79$ балів, через 18 годин – $4,87 \pm 1,66$ балів і через 24 години – $2,3 \pm 1,01$ балів. Водночас, інтенсивність післяопераційного болю при рухах була достовірно більшою, ніж у стані спокою на 11,8% через 6 годин після операції ($p < 0,001$), на 6,8% через 12 годин після операції ($p = 0,042$), на 16,5% через 18 годин після операції ($p < 0,001$) та на 33,7% через 24 години після операції ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1

**Середні оцінки інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS в пацієнтів контрольної групи (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому	
	NRS спокій, бали	NRS рух, бали
	М $\pm$ σ (мінімум – максимум)	М $\pm$ σ (мінімум – максимум)
До операції	$8,25 \pm 1,23$ (6 – 10)	$8,2 \pm 1,2$ (6 – 10)
6 годин після операції	$5,85 \pm 1,36^*$ (4 – 8)	$6,47 \pm 2,62^{*#}$ (2 – 10)
12 годин після операції	$5,45 \pm 1,79^*$ (3 – 9)	$5,85 \pm 1,69^{*#}$ (4 – 10)
18 годин після операції	$4,87 \pm 1,66^*$ (3 – 9)	$5,83 \pm 1,67^{*#}$ (4 – 10)
24 години після операції	$2,3 \pm 1,01^*$ (0 – 4)	$3,47 \pm 1,42^{*#}$ (1 – 7)

Примітка: наведені середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ); # – рівень значущості відмінностей оцінки болю в спокої порівняно з його оцінкою при рухах $p < 0,05$; * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою до операції $p < 0,05$.

Як видно з табл. 3.1, при порівнянні доопераційних показників із післяопераційними в пацієнтів контрольної групи (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок) доведено значущі відмінності щодо оцінки больового синдрому за NRS у спокої через 6 годин ($|z| = -5,66$; $p < 0,001$), через 12 годин ($|z| = -6,67$; $p < 0,001$), через 18 годин ($|z| = -6,66$; $p < 0,001$) та через 24 годин ($|z| = -6,69$; $p < 0,001$) та при рухах через 6 годин після операції $|z| = -2,08$; $p = 0,037$), через 12 годин ($|z| = -6,33$; $p < 0,001$), через 18 годин ($|z| = -6,33$; $p < 0,001$) та через 24 годин ($|z| = -6,66$; $p < 0,001$).

Динаміка середніх оцінок больового синдрому, наведена на рис. 3.2, демонструє зниження інтенсивності болю порівняно з попереднім етапом спостереження як в спокої, так і під час рухів пацієнтів ($p < 0,05$).

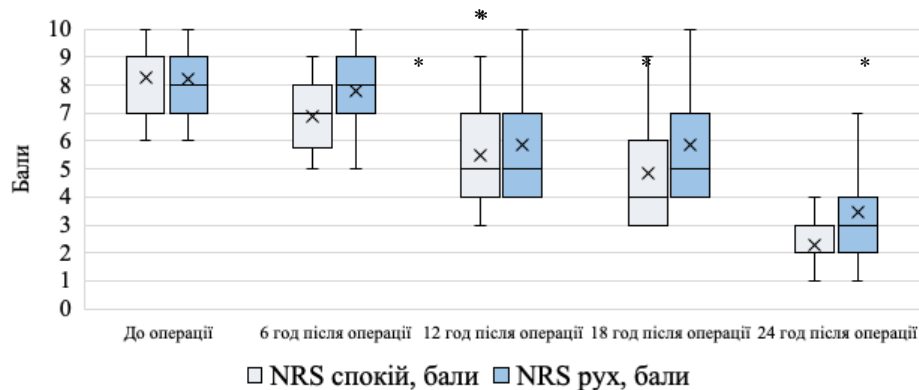


Рис. 3.2. Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів контрольної групи ($n=60$).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квартилів (коробка) і 10 – 90-м – квартилів (вуса); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з попереднім етапом спостереження $p < 0,05$.

Так, у спокої у порівнянні з попереднім етапом спостереження інтенсивність болю через 6 годин після операції зменшилася на 16,9% ($p < 0,001$), через 12 годин – на 20,4% ($p < 0,001$), через 18 годин – на 10,7%

($p=0,003$), через 24 години – в 2,1 рази ($p<0,001$) і меншою мірою при рухах: через 6 годин після операції – на .21,1% ($p<0,001$), через 12 годин – на 9,5% ($p=0,095$) та через 24 години – в 1,7 рази ($p<0,001$) (рис. 3.2).

Аналіз інтенсивності післяопераційного больового синдрому в пацієнтів контрольній групі показав, що через 6 годин після операції слабкий біль (NRS ≤ 3 бали) в спокої мали 1 (1,7%), помірний (NRS 4-6 балів) – 23 (38,3%), сильний (NRS ≥ 7 балів) – 36 (60%) осіб, а при рухах – 1 (1,7%), 19 (31,7%) та у 40 (66,7%) пацієнтів відповідно. Через 12 годин після хірургічного втручання в спокої слабкий біль був зареєстрований у 6 (10%), помірний – у 36 (60%), сильний – у 18 (30%) хворих, а при рухах – 1 (1,7%), 39 (65%) та 20 (33,3%) відповідно. Через 18 годин після операції в спокої слабкий біль мали 15 (25%), помірний – 34 (56,7%), 11 (18,3%) осіб, при рухах – 15 (25%), 23 (38,3%) та 20 (33,3%) відповідно. Нарешті, через 24 години після оперативного втручання на слабкий біль в спокої скаржилися 48 (80%) пацієнтів, на помірний – 9 (15%), а при рухах – 47 (78,3%), 8 (13,3%) та 3 (5%) хворих відповідно (рис. 3.3).

Протягом перших 6 годин після оперативного втручання 47 (78,3%) з 60 пацієнтів контрольної групи потребували введення наркотичного анальгетика – морфіну гідрохлориду дозою 10 мг, через 12 годин – 31/60 (51,7%), через 18 годин – 20/60 (33,3%) та через 24 години – 2/60 (3,3%). Медіана дози морфіну протягом 1-ої післяопераційної доби склала 20 мг/добу, P_{25} – P_{75} – 10 – 30 мг/добу).

Як видно з рис. 3.3-А, серед хворих контрольної групи адекватного знеболення в спокої (оцінка за NRS 3 і менше балів) через 6 годин після операції вдалося досягнути в 1 (1,7%) хворого, через 12 годин – у 6 (10%), через 18 та 24 години – у 15 (25%) та 51 (85%) відповідно; зменшення інтенсивності болю за NRS при рухах із оцінкою за NRS 4 і менше балів через 6 і 12 годин після хірургічного втручання мав лише 1 (1,7%) пацієнт, через 18 годин – 15 (25%), через 24 години – 49 (81,7%) осіб.

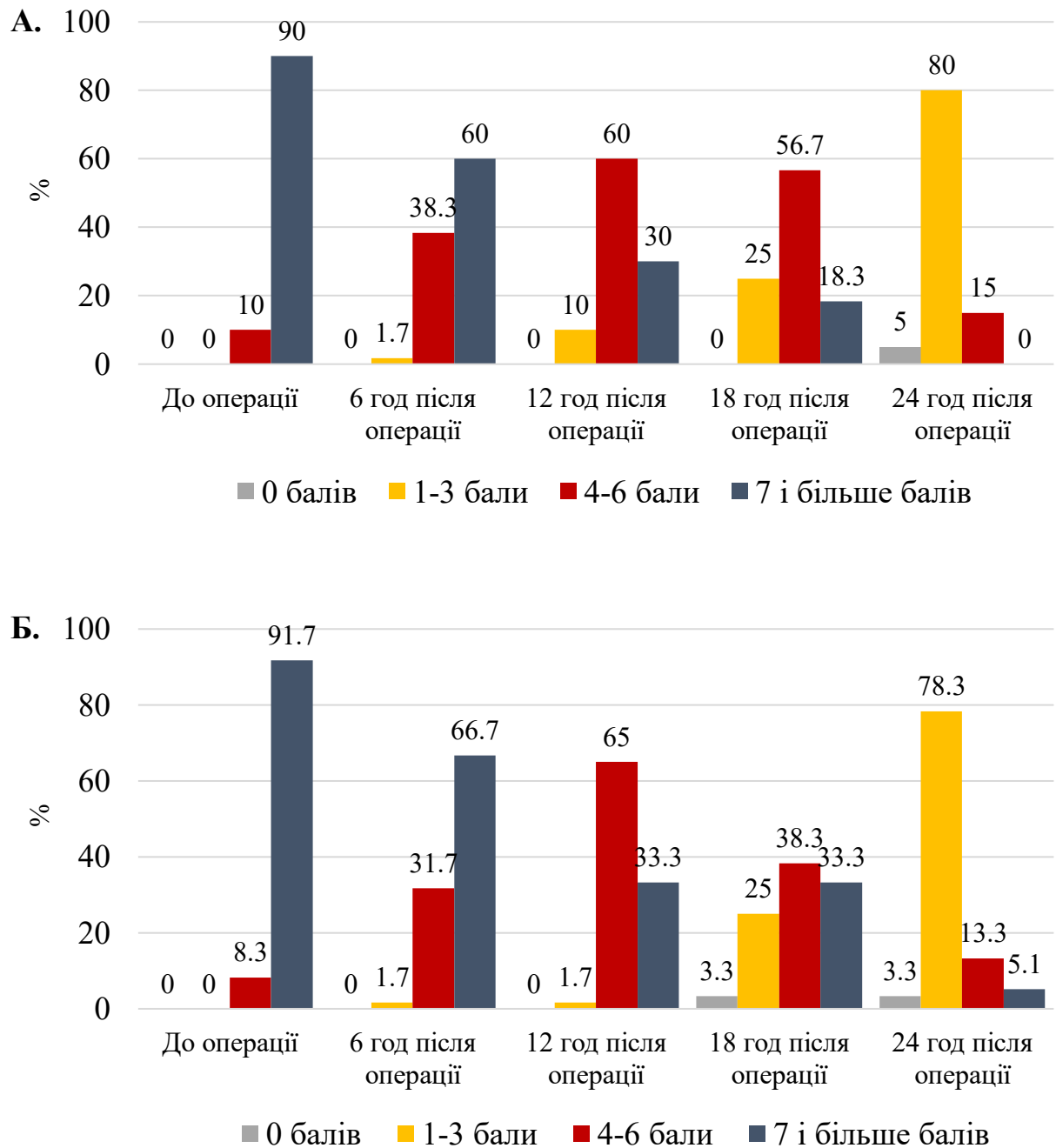


Рис. 3.3. Ступені важкості больового синдрому за NRS у спокої (А) та при рухах (Б) у пацієнтів контрольної групи (n=60) на етапах спостереження.

В цілому отримані нами результати свідчать, що протягом 24 годин післяопераційного періоду в 45 (75%) пацієнтів вдалось досягти адекватного знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно). Натомість у 15 (25%) пацієнтів виявлена недостатня ефективність стандартної мультимодальної аналгезії, про що свідчить оцінки за NRS інтенсивності болю

>3 балів у спокої та/або >4 балів при рухах протягом перших 24 годин післяопераційного періоду.

Для вивчення впливу ефективності мультимодальної аналгезії на особливості перебігу раннього післяопераційного періоду після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань пацієнти контрольної групи були розділені на 2 підгрупи:

- у підгрупу 1 увійшли 45 пацієнтів, яким вдалось досягти ефективного знеболення протягом перших 24 годин післяопераційного періоду;

- у підгрупу 2 увійшли 15 пацієнтів, в яких виявлена недостатня ефективність традиційної мультимодальної аналгезії для досягнення протягом 24 годин спостереження цільових оцінок болю за шкалою NRS в спокої та/або при рухах.

Як видно з табл. 3.2, недостатню ефективність традиційної мультимодальної аналгезії з використанням ацетамінофену, НПЗЗ і морфіну гідрохлориду за показаннями демонструють достовірно вищі середні оцінки післяопераційного больового синдрому в пацієнтів підгрупи 2: на 16,7% через 6 годин після операції ($7,8 \pm 1,01$ проти $6,53 \pm 1,32$ балів у пацієнтів підгрупи 1; $p=0,001$), на 25% через 12 години після операції ($6,73 \pm 1,62$ проти $5,02 \pm 1,64$ балів відповідно; $p=0,001$), в 1,4 рази через 18 години після операції ($6,27 \pm 1,58$ проти $4,4 \pm 1,42$ балів відповідно; $p<0,001$), у 1,8 рази через 24 години після операції ($3,4 \pm 0,91$ проти $1,93 \pm 0,75$ балів відповідно; $p<0,001$) в спокої та на 19,9% через 6 годин після операції ($7,6 \pm 2,5$ проти $6,09 \pm 2,57$ балів у пацієнтів підгрупи 1; $p=0,052$), на 26,9% через 12 годин після операції ($7,33 \pm 1,59$ проти $5,36 \pm 1,42$ балів відповідно; $p<0,001$), на 26,3% через 18 години після операції ($7,27 \pm 1,58$ проти $5,36 \pm 1,42$ балів відповідно; $p<0,001$), в 1,8 рази через 24 години після операції ($5,27 \pm 1,1$ проти $2,87 \pm 0,92$ балів відповідно; $p<0,001$) при рухах (табл. 3.2).

Усі пацієнти підгрупи 2 потребували призначення наркотичного анальгетика протягом першої доби після операції, тоді як в підгрупі 1 морфін при

сильному болю після операції був використаний у 35 (77,8%) пацієнтів ($p=0,045$). Окрім цього, добова кумулятивна доза морфіну була достовірно на 20,4% більшою в підгрупі 2 ($23,33\pm 9,0$ проти $18,57\pm 8,1$ мг/добу в хворих підгрупи 1; $p=0,041$).

Таблиця 3.2

**Середні оцінки інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS у підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності
традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому					
	NRS спокій, бали		p	NRS рух, бали		p
	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)		Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	
	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ		M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	
6 годин після операції	6,5 $\pm$ 1,32	7,8 $\pm$ 1,01	0,001	6,09 $\pm$ 2,57	7,6 $\pm$ 2,5	0,052
12 годин після операції	5,02 $\pm$ 1,64	6,73 $\pm$ 1,62	0,001	5,36 $\pm$ 1,42	7,33 $\pm$ 1,59	<0,001
18 годин після операції	4,4 $\pm$ 1,42	6,27 $\pm$ 1,58	<0,001	5,36 $\pm$ 1,42	7,27 $\pm$ 1,58	<0,001
24 години після операції	1,93 $\pm$ 0,75	3,4 $\pm$ 0,91	<0,001	2,87 $\pm$ 0,92	5,27 $\pm$ 1,1	<0,001

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Порівняння середнього доопераційного показника ЧСС із післяопераційними в пацієнтів контрольної групи (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок) виявлено його достовірне зниження через 6 годин після операції на 5,7% ($|z| = -4,19$; $p<0,001$), через 12 годин на 13,5% ($|z| = -6,42$; $p<0,001$), через 18 годин на 16,1% ($|z| = -6,7$; $p<0,001$) та через 24 години на 23,7% ($|z| = -6,62$; $p<0,001$) (рис. 3.4).

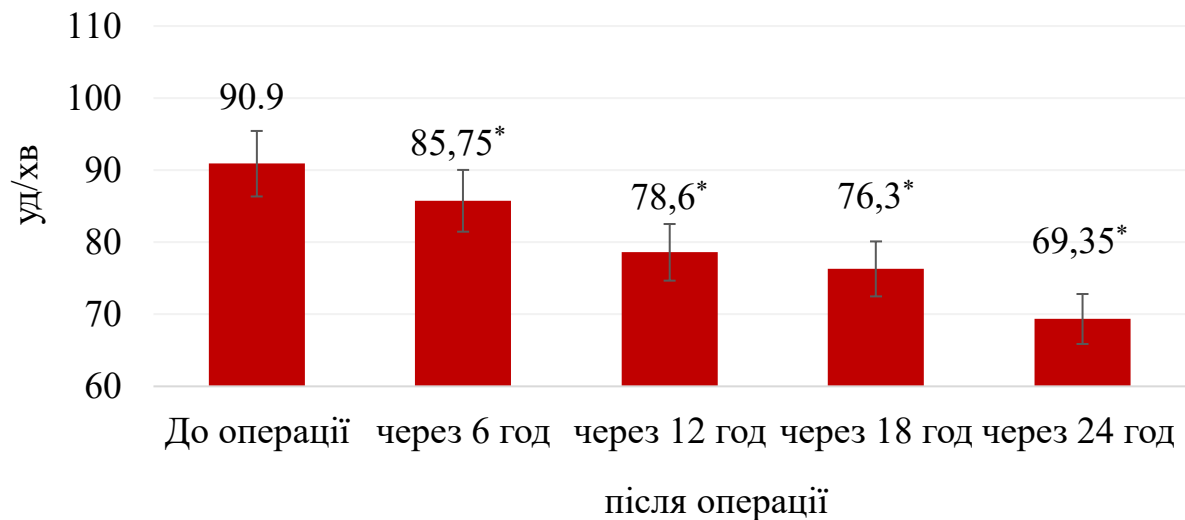


Рис. 3.4. Динаміка оцінки частоти серцевих скорочень на етапах спостереження в пацієнтів контрольної групи ($n=60$).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей ЧСС порівняно з його показником до операції $p<0,05$.

Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через 6 годин після операції на 3,5% ($|z| = -3,06$; $p=0,002$), через 12 годин на 7,1% ($|z| = -5,74$; $p<0,001$), через 18 годин на 11,9% ($|z| = -6,63$; $p<0,001$) та через 24 години на 13,5% ($|z| = -6,75$; $p<0,001$) (рис. 3.5-А) та діастолічного АТ порівняно з аналогічним доопераційним показником через 6 годин після операції на 4,9% ($|z| = -4,55$; $p<0,001$), через 12 годин на 10,3% ($|z| = -6,74$; $p<0,001$), через 18 годин на 15,9% ($|z| = -6,74$; $p<0,001$) та через 24 години на 21,4% ($|z| = -6,7$; $p<0,001$) (рис. 3.5-Б).

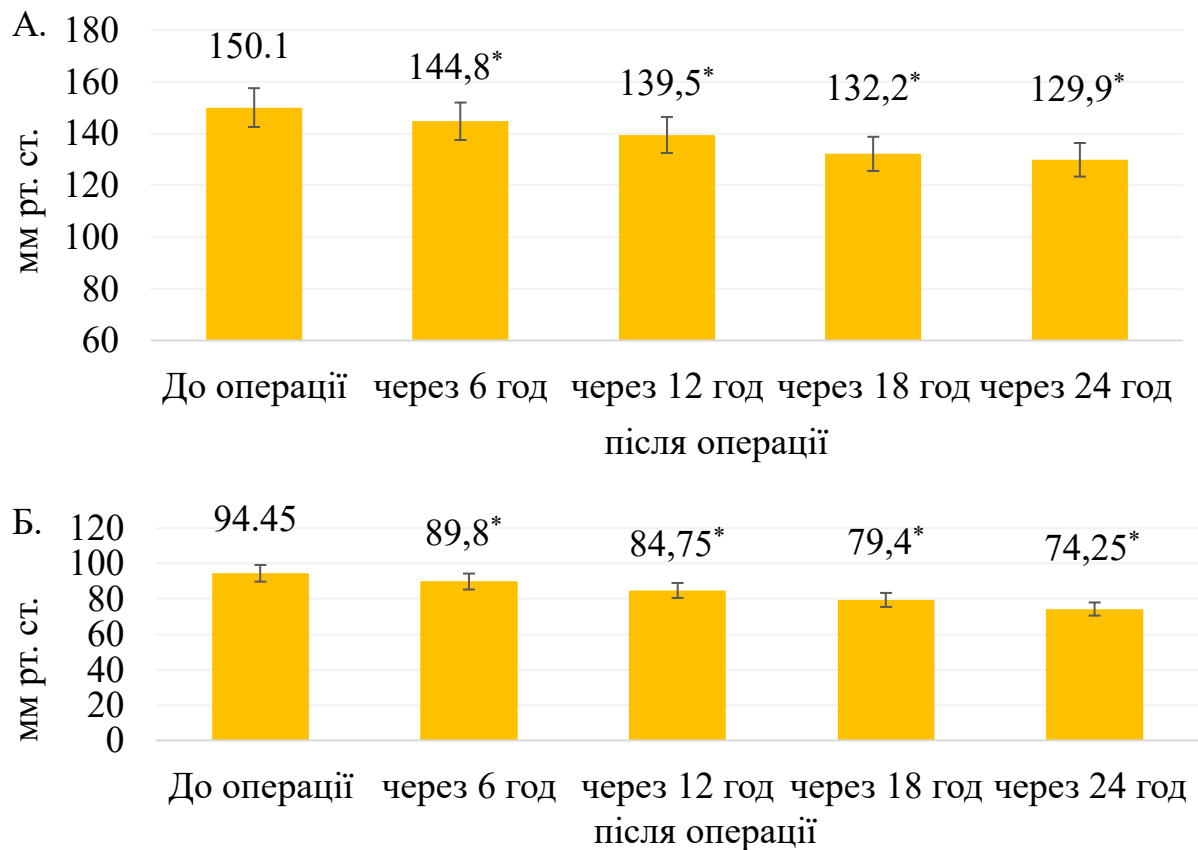


Рис. 3.5. Динаміка оцінки систолічного (А) та діастолічного (Б) артеріального тиску на етапах спостереження в пацієнтів контрольної групи (n=60).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей АТ порівняно з його показником до операції $p < 0,05$.

Можна припустити, що виявлена динаміка гемодинамічних показників віддзеркалює зниження маркерів стресової відповіді організму у відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому, що підтверджується й достовірно вищими середніми показниками систолічного АТ у пацієнтів підгрупи 2 на 8% до операції ($159,6 \pm 16,1$ проти $146,9 \pm 12,4$ мм рт.ст. у хворих підгрупи 1, $p=0,012$), на 6,4% через 6 годин після операції ($152,1 \pm 9,55$ проти $142,3 \pm 10,2$ мм рт.ст. відповідно, $p=0,002$), на 8,1% через 12 годин після операції ($148,5 \pm 6,96$ проти $136,4 \pm 13,0$ мм рт.ст. відповідно, $p=0,001$), на 11,3% через 18 годин після операції ($144,4 \pm 10,2$ проти $128,1 \pm 10,84$ мм рт.ст. відповідно, $p<0,001$), на 10% через 24 години після операції ($140,4 \pm 8,89$ проти $126,3 \pm 13,58$

мм рт.ст. відповідно, $p < 0,001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Середні оцінки показників гемодинаміки в підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Етапи спостереження	ЧСС		Систолічний АТ		Діастолічний АТ	
	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
До операції	90,09± 11,28	93,33± 7,62	146,9± 12,4	159,6± 16,1*	94,38± 5,99	94,67± 4,61
6 годин після операції	85,69± 9,22	85,93± 9,33	142,3± 10,2	152,1± 9,55*	89,2± 4,65	91,6± 8,51
12 годин після операції	77,87± 10,28	80,8± 9,91	136,4± 13,0	148,5± 6,96*	84,29± 5,52	86,13± 5,63
18 годин після операції	75,91± 8,73	77,47± 7,44	128,1± 10,84	144,4± 10,2*	77,93± 6,48	83,8± 9,24*
24 години після операції	69,91± 9,86	67,67± 6,3	126,3± 13,58	140,4± 8,89*	72,04± 9,64	80,87± 10,35*

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості показника порівняно з підгрупою 1 $p < 0,05$.

Зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому доводить динаміка стресових маркерів на етапах моніторингу пацієнтів контрольної групи (рис. 3.6).

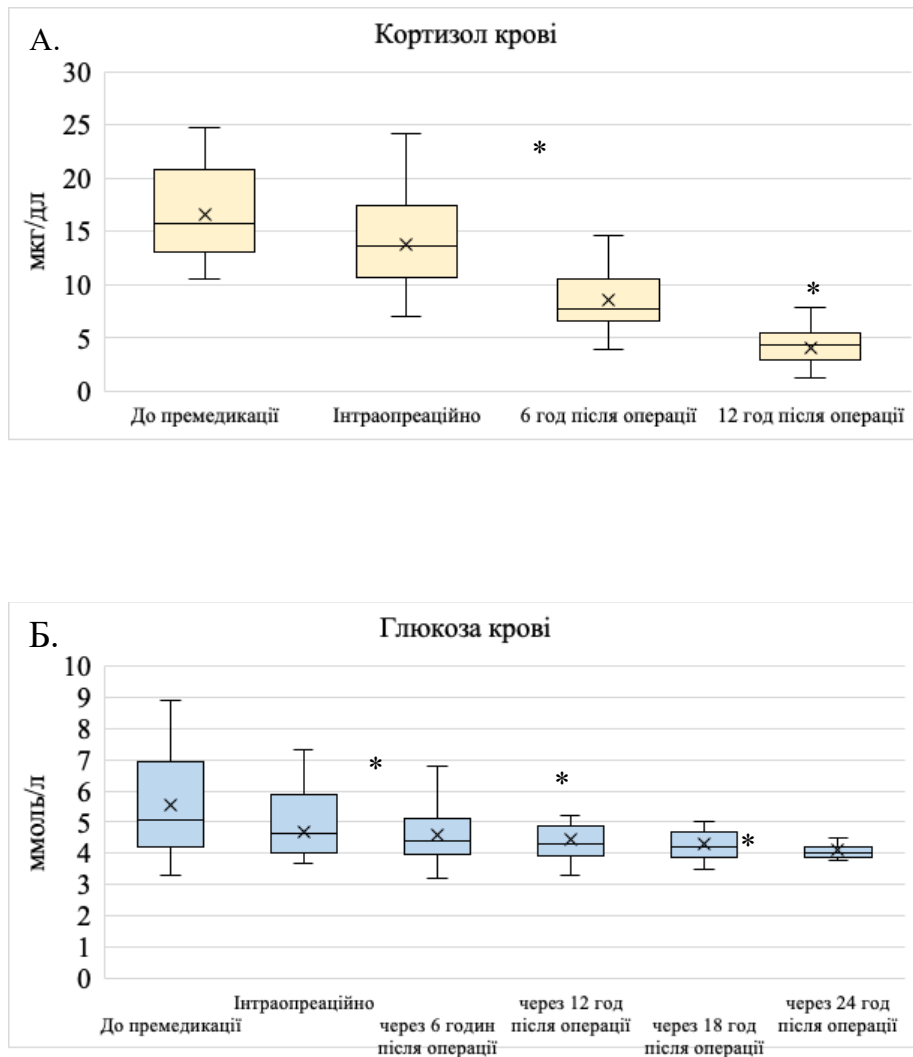


Рис. 3.6. Зміни рівнів кортизолу (А) та глюкози (Б) в сироватці крові на етапах спостереження в пацієнтів контрольної групи (n=60).

Примітка: Результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квіртіль (коробка) і 10 – 90-м – квіртіль (вуса); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з показником до премедикації $p < 0,05$.

Як видно з рис. 3.6-А, у пацієнтів контрольної групи встановлені достовірні відмінності за рівнем кортизолу в сироватці крові, котрий у

порівнянні з рівнем перед проведенням премедикації був інтраопераційно достовірно на 17,3% нижчим, ($13,78 \pm 4,09$ мкг/дл проти $16,66 \pm 4,2$ мкг/дл, $p < 0,001$), а через 6 та 12 годин після операції – в 2 та 4,1 рази нижчим ($8,51 \pm 3,48$ мкг/дл та $4,11 \pm 1,77$ мкг/дл проти $16,66 \pm 4,2$ мкг/дл, $p < 0,001$).

Подібну динаміку продемонстрували й середні рівні глюкози крові, які були в 1,2 рази меншими інтраопераційно – $4,71 \pm 1,51$ ммоль/л, через 6, 12, 18 годин після операції – $4,6 \pm 0,86$ ммоль/л, $4,45 \pm 0,81$ ммоль/л, $4,29 \pm 0,62$ ммоль/л, відповідно, та в 1,4 рази нижчим через 24 години після хірургічного втручання – $4,11 \pm 0,41$ ммоль/л порівняно з доопераційним показником глюкози – $5,56 \pm 1,51$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3.6-Б).

З'ясовано, що в ранньому післяопераційному періоді середні концентрації кортизолу в сироватці крові були достовірно вищими у пацієнтів підгрупи 2 порівнянні з аналогічними показниками підгурпи 1: в 1,7 разів через 6 годин після операції ($12,1 \pm 4,63$ проти $7,31 \pm 1,89$ мкг/дл відповідно; $p = 0,001$) та в 1,3 рази через 12 годин після операції ($5,05 \pm 1,84$ проти $3,8 \pm 1,65$ мкг/дл відповідно; $p = 0,029$), а також достовірно більшими в хворих підгрупи 2 були рівні глюкози крові: на 11% через 6 годин після операції ($5,01 \pm 0,99$ проти $4,46 \pm 0,79$ ммоль/л відповідно; $p = 0,032$), на 10,2% через 12 годин після операції ($4,82 \pm 1,03$ проти $4,33 \pm 0,69$ ммоль/л відповідно; $p = 0,040$) та на 6,4% через 12 годин після операції ($4,31 \pm 0,54$ проти $4,04 \pm 0,34$ ммоль/л відповідно; $p = 0,023$) (табл. 3.4).

Протягом післяопераційного спостереження також у пацієнтів контрольної групи виявлено достовірне зниження середніх показників АлАТ на 10,2% ($14,53 \pm 2,65$ Од/л проти $16,18 \pm 2,33$ Од/л; $p < 0,001$), АсАТ – на 3,5% ($10,24 \pm 2,07$ Од/л проти $10,61 \pm 1,63$ Од/л; $p = 0,028$) та креатиніну сироватки крові – на 6,9% ($64,1 \pm 12,32$ мкмоль/л проти $68,85 \pm 14,76$ мкмоль/л; $p < 0,001$).

Таблиця 3.4

Середні рівні кортизолу та глюкози в сироватці крові в підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Етапи спостереження	Кортизол, мкг/дл		Глюкоза, ммоль/л	
	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
До операції	16,37±4,27	17,53±4,0	5,45±1,58	5,89±1,24
Інтраопераційно	13,65±4,27	14,15±3,58	4,66±1,62	4,85±1,14
6 годин після операції	7,31±1,89	12,1±4,63*	4,46±0,79	5,01±0,99*
12 годин після операції	3,8±1,65	5,05±1,84*	4,33±0,69	4,82±1,03*
18 годин після операції	-	-	4,35±0,69	4,12±0,33
24 години після операції	-	-	4,04±0,34	4,31±0,54*

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості показника порівняно з підгрупою 1 $p<0,05$.

Показники АЛАТ та АсАТ статистично значуще не відрізнялися в пацієнтів підгрупи 1 та 2, тоді як пацієнти підгрупи 2 мали достовірно вищі середні рівні креатиніну, порівняно з підгрупою 1 на 13,7% через 12 годин після операції ($76,33\pm10,89$ проти $66,36\pm15,13$ мкмоль/л у пацієнтів підгрупи 1; $p=0,022$) та на 12,9% через 24 години після операції ($71,0\pm9,02$ проти $61,8\pm12,49$ мкмоль/л відповідно; $p=0,004$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Середні показники АЛАТ, АсАТ і креатиніну в сироватці крові в підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Етапи спостереження	АЛАТ, Од/л		АсАТ, Од/л		Креатинін, мкмоль/л	
	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
12 годин після операції	16,04± 2,16	16,59± 2,82	10,58± 1,33	10,71± 2,37	66,36± 15,13	76,33± 10,89*
24 години після операції	14,38± 2,78	15,0± 2,23	10,14± 1,78	10,53± 2,81	61,8± 12,49	71,0± 9,02*

Примітка: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості показника порівняно з підгрупою 1 $p<0,05$.

Висновки до Розділу 3.

Отримані нами дані продемонстрували, що застосування стандартного мультимодального знеболення в післяопераційному періоді в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю сприяє зменшенню болю в спокої на 16,9% через 6 годин після операції ($p<0,001$), на 20,4% через 12 годин ($p<0,001$), на 10,7% через 18 годин ($p=0,003$), в 2,1 рази через 24 години ($p<0,001$), покращує мобільність хворих цієї категорії за рахунок зменшення болю при рухах через 6 годин після операції на 21,1% ($p<0,001$), через 12 годин – на 9,5% ($p=0,095$) та через 24 години – в 1,7 рази ($p<0,001$), а також має опіоїдредукуючий ефект. Так встановлено, що 10 (16,7%) із 60 пацієнтів контрольної групи, які отримували базисну мультимодальну аналгезію на основі ацетамінофену та НПЗЗ, не потребували введення наркотичного

анальгетика.

Водночас, в 25% пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю виявлена недостатня ефективність стандартної мультимодальної аналгезії для досягнення цільових оцінок болю в спокої (за шкалою NRS ≤ 3 бали) та/або при рухах (за шкалою NRS ≤ 4 бали) протягом перших 24 годин післяопераційного періоду. З'ясовано, що в таких хворих середній розхід морфіну гідрохлориду є на 20,4% більшим, ніж у підгрупі адекватно знеболених осіб – в середньому $23,33 \pm 9,0$ мг/добу проти $18,57 \pm 8,1$ мг/добу відповідно; $p=0,041$.

Неадекватно знеболені пацієнти мають достовірно вищі показники систолічного АТ, рівні стресових маркерів (кортизол, глюкоза) та креатиніну в сироватці крові протягом перших 24 годин після травматологічних та ортопедичних хірургічних втручань.

Виявлені дані обґрунтовують необхідність вивчення та модифікації вірогідних предикторів недостатньої ефективності стандартного мультимодального знеболення в пацієнтів цієї категорії.

Результати досліджень даного розділу наведено в статті:

1. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Застосування анальгетиків центральної дії в післяопераційному знеболенні пацієнтів з наслідками тяжкої мінно-вибухової травми нижніх кінцівок. Періопераційна медицина (Perioperative Medicine). 2023 Jan;5(2): 27-31. doi: <https://doi.org/10.31636/prmd.v5i2.4>.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ НЕДОСТАТНЬОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОГО МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ТРАВМАТОЛОГІЧНО-ОРТОПЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ

Під час аналізу впливу демографічних показників на динаміку інтенсивності післяопераційного больового синдрому в пацієнтів контрольної групи встановлено достовірно вищу на 9,8% вихідну (доопераційну) оцінку інтенсивності больового синдрому у пацієнтів жіночої статі як у спокої – $8,64 \pm 0,99$ балів, так і при рухах – $8,58 \pm 1,0$ балів проти $7,78 \pm 1,34$ та $7,74 \pm 1,29$ балів у чоловіків відповідно ($p=0,006$ та $p=0,008$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS в залежності від статі пацієнтів контрольної групи (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому			
	NRS спокій, бали		NRS рух, бали	
	чоловіки (n=27)	жінки (n=33)	чоловіки (n=27)	жінки (n=33)
	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ
До операції	7,78 $\pm$ 1,34	8,64 $\pm$ 0,99*	7,74 $\pm$ 1,29	8,58 $\pm$ 1,0
6 годин після операції	6,78 $\pm$ 1,34	6,91 $\pm$ 1,4	7,78 $\pm$ 1,31	7,76 $\pm$ 1,54
12 годин після операції	5,33 $\pm$ 1,92	5,55 $\pm$ 1,7	5,52 $\pm$ 1,28	6,12 $\pm$ 1,93
18 годин після операції	4,44 $\pm$ 1,19	5,21 $\pm$ 1,92	5,48 $\pm$ 1,22	6,12 $\pm$ 1,93
24 години після операції	2,0 $\pm$ 1,07	2,35 $\pm$ 0,9	3,19 $\pm$ 1,27	3,7 $\pm$ 1,51

Примітка: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою в жінок $p<0,05$.

Виявлено достовірно вищі оцінки інтенсивності больового синдрому в спокої в пацієнтів із збільшенням їх віку до операції ($p=0,007$; критерій

Краскела-Уоліса), через 6, 12, 18, 24 години після операції ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,045$ та $p=0,024$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) та при рухах – до операції ($p=0,01$; критерій Краскела-Уоліса) та через 6, 12, 18, 24 години після операції ($p<0,001$; $p=0,031$; $p=0,035$ та $p=0,059$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS в залежності від віку пацієнтів контрольної групи (n=60)**

Етапи спостере ження	Оцінки інтенсивності больового синдрому					
	NRS спокій, бали			NRS рух, бали		
	≤ 45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)	≤ 45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)
	M $\pm\sigma$	M $\pm\sigma$	M $\pm\sigma$	M $\pm\sigma$	M $\pm\sigma$	M $\pm\sigma$
До операції	7,4 $\pm$ 1,06	8,4 $\pm$ 1,23*	8,64 $\pm$ 1,11*	7,47 $\pm$ 0,92	8,2 $\pm$ 1,28	8,64 $\pm$ 1,11*
6 годин після операції	5,8 $\pm$ 1,21	7,0 $\pm$ 0,79*	7,36 $\pm$ 1,5*	6,53 $\pm$ 1,06	7,95 $\pm$ 0,89*	8,36 $\pm$ 1,55*
12 годин після операції	4,0 $\pm$ 0,65	5,75 $\pm$ 1,74*	6,08 $\pm$ 1,85*	5,27 $\pm$ 1,49	5,3 $\pm$ 0,86	6,64 $\pm$ 1,99*
18 годин після операції	4,33 $\pm$ 1,5	4,35 $\pm$ 0,88	5,6 $\pm$ 1,98*	5,27 $\pm$ 1,49	5,3 $\pm$ 0,86	6,6 $\pm$ 1,98*
24 години після операції	1,6 $\pm$ 1,06	2,5 $\pm$ 0,69*	2,56 $\pm$ 1,04*	2,73 $\pm$ 1,03	3,45 $\pm$ 1,1	3,92 $\pm$ 1,68*

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою в пацієнтів віком 45 років і менше $p<0,05$.

Аналіз інтенсивності больового синдрому виявив асоціацію між ожирінням та більш високими оцінками болю в спокої до операції ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса), через 6 і 12 години після операції ($p = 0,003$ та $p < 0,001$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) та при рухах – до операції ($p = 0,001$; критерій Краскела-Уоліса) та через 6 і 24 години після операції ($p = 0,002$ та $p = 0,028$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (табл. 4.3).

Інтенсивність болю була статистично значуще вищою в пацієнтів із ожирінням як чоловічої статі до операції ($p = 0,001$; критерій Краскела-Уоліса), через 6, 12, 18, 24 години після операції ($p = 0,016$; $p = 0,007$; $p = 0,01$ та $p = 0,048$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.1-А), так і жіночої статі до операції ($p = 0,023$; критерій Краскела-Уоліса), через 6 та 12 години після операції ($p = 0,021$ та $p = 0,007$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.2-Б).

Таблиця 4.3

**Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS в залежності від індексу маси тіла пацієнтів контрольної групи (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому							
	NRS спокій, бали				NRS рух, бали			
	Надмірна маса (n=10)	Ожиріння I ступеня (n=8)	Ожиріння II ступеня (n=11)	Ожиріння III ступеня (n=9)	Надмірна маса (n=10)	Ожиріння I ступеня (n=8)	Ожиріння II ступеня (n=11)	Ожиріння III ступеня (n=9)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
До операції	8,2±1,14	8,75±0,89	9,0±0,63	9,22±0,83	8,3±1,06	8,75±0,89	8,82±0,87	9,0±1,12
6 годин після операції	6,6±1,58	8,0±0,53	7,27±1,35	7,44±1,24	7,7±1,49	8,88±0,99	8,18±1,54	8,44±1,24
12 годин після операції	5,2±1,62	6,75±1,49	5,91±1,76	7,22±1,56	5,8±1,81	6,13±1,36	6,27±1,9	6,67±1,94
18 годин після операції	4,8±1,69	5,13±1,36	5,27±1,9	5,78±1,86	5,7±1,7	6,13±1,36	6,27±1,9	6,67±1,94
24 години після операції	2,1±0,88	2,63±0,52	2,64±0,92	2,89±0,93	4,3±1,16	3,38±0,92	3,82±1,66	3,89±1,62

Примітка: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

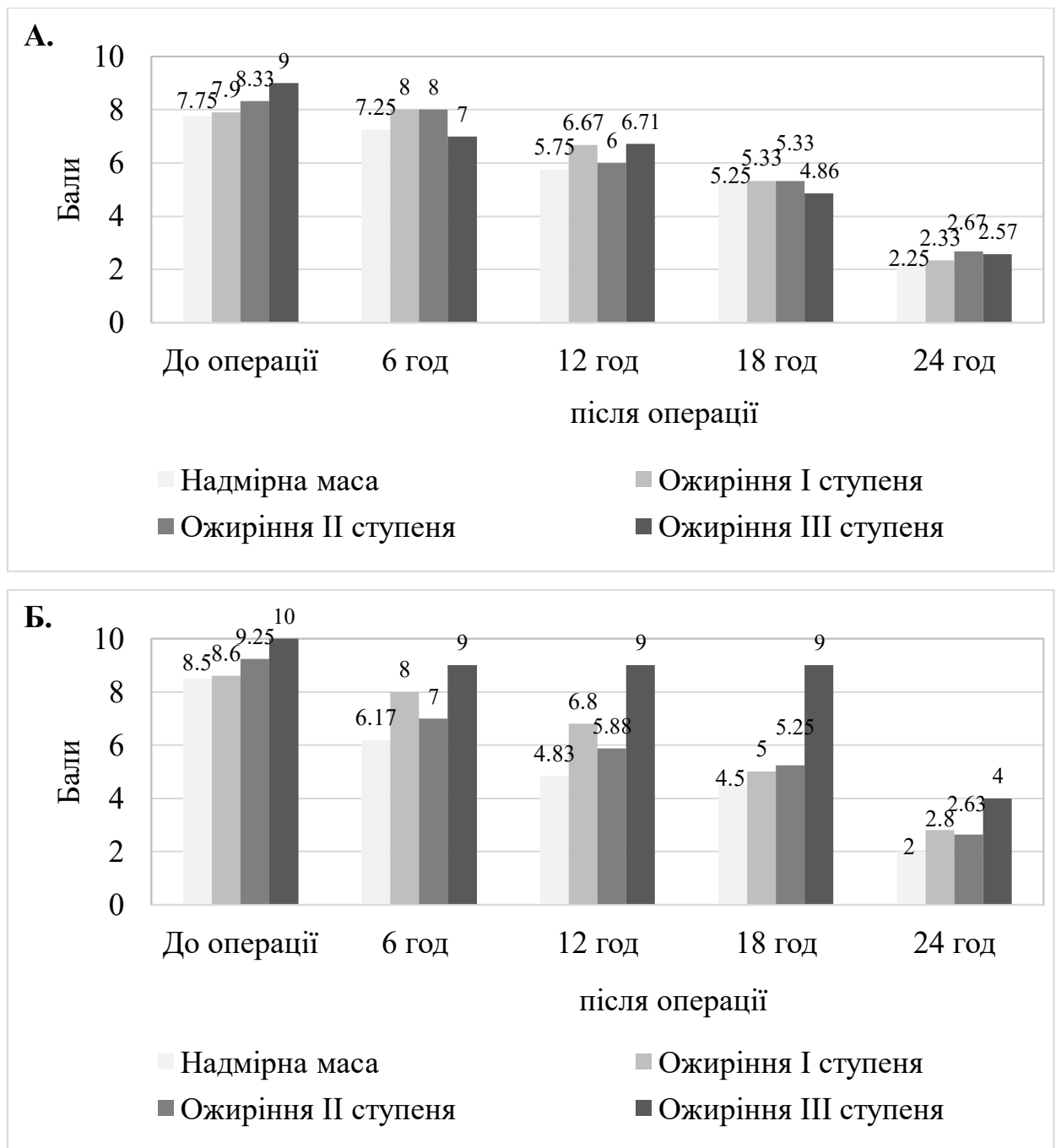


Рис. 4.1. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS в залежності від індексу маси тіла пацієнтів контрольної групи чоловічої (А) та жіночої статі (Б).

Аналогічна тенденція збільшення інтенсивності больового синдрому із збільшенням ІМТ прослідковується не тільки не залежно від статті, але й незалежно від віку пацієнтів до операції ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса), через 6, 12, 18, 24 години після операції ($p = 0,003$; $p < 0,001$; $p = 0,049$ та $p = 0,047$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.2).

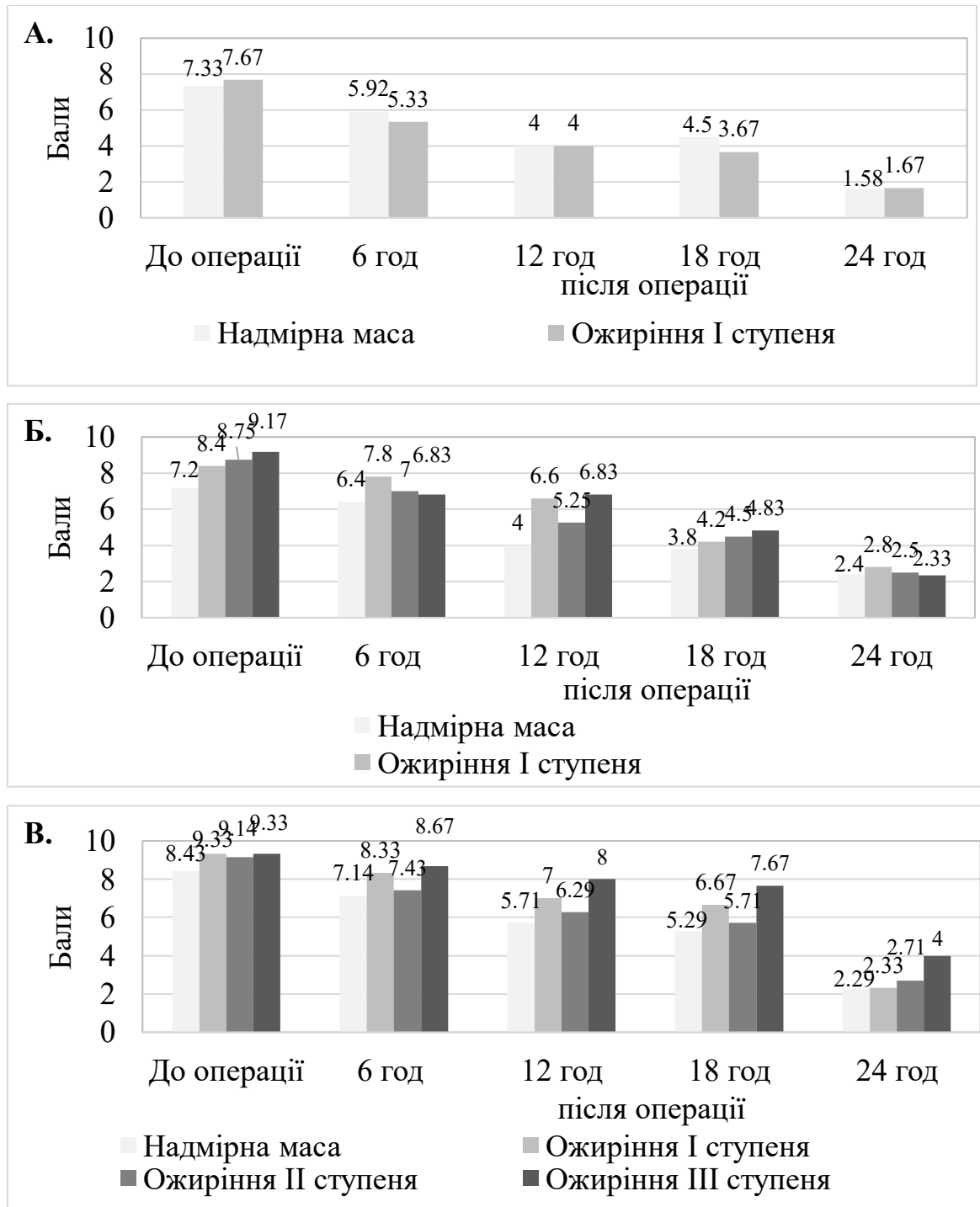


Рис. 4.2. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS в залежності від індексу маси тіла пацієнтів контрольної групи віком ≤ 45 років ($n=15$) (А), 46-65 років ($n=20$) (Б), >65 років ($n=25$) (В).

З'ясовано достовірно більш високі середні передопераційні оцінки больового синдрому у спокої в пацієнтів із переломами кісток гомілки та стегна – відповідно $9,0 \pm 0,84$ та $9,25 \pm 0,45$ балів проти $6,33 \pm 0,5$ балів у пацієнтів

із розривом меніску, $7,0 \pm 0$, балів при остеоартрозі кульшового суглобу та $8,2 \pm 0,77$ балів при гонартрозі ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса), а також при рухах – $8,78 \pm 1,06$ і $9,08 \pm 0,79$ балів проти $6,44 \pm 0,53$, $7,33 \pm 0,52$ та $8,2 \pm 0,77$ балів відповідно ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса). Натомість у післяопераційному періоді найвищі оцінки больового синдрому мали пацієнти після тотального ендопротезування колінного суглобу в спокої через 6, 12, 18 та 24 години ($p = 0,012$, $p < 0,001$, $p = 0,004$ та $p = 0,035$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.3-А), при рухах через 6, 12 та 18 години ($p = 0,008$, $p = 0,003$ та $p = 0,004$ відповідно; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.3-Б).

В аналізованій контрольній групі виявлено 20 пацієнтів із хронічним больовим синдромом, що становило 33,3% випадків. Виявлено, що пацієнти з хронічним болем і без такого в доопераційному періоді не мали статистично значущих відмінностей щодо інтенсивності больового синдрому як у спокої, так і при рухах. Натомість, у післяопераційному періоді пацієнти з хронічним болем мали достовірно вищі середній оцінки болю в спокої на 15,7% через 6 годин після операції ($7,65 \pm 1,18$ проти $6,45 \pm 1,28$ балів у хворих без хронічного болю; $p = 0,001$), на 19,2% через 12 годин після операції ($6,25 \pm 1,71$ проти $5,05 \pm 1,71$ балів відповідно; $p = 0,013$), на 17,3% через 18 годин після операції ($5,5 \pm 1,76$ проти $4,55 \pm 1,54$ балів відповідно; $p = 0,036$) та в 1,5 рази через 24 години після операції ($2,95 \pm 0,99$ проти $1,98 \pm 0,86$ балів відповідно; $p < 0,001$) (рис. 4.4-А) та при рухах – на 16,9% через 6 годин після операції ($8,75 \pm 1,07$ проти $7,28 \pm 1,34$ балів у хворих без хронічного болю; $p < 0,001$), на 15% через 12 годин після операції ($6,5 \pm 1,82$ проти $5,53 \pm 1,54$ балів відповідно; $p = 0,033$), на 14,3% через 18 годин після операції ($6,45 \pm 1,79$ проти $5,53 \pm 1,54$ балів відповідно; $p = 0,042$) та на 24,7% через 24 години після операції ($4,15 \pm 1,31$ проти $3,13 \pm 1,36$ балів відповідно; $p = 0,004$) (рис. 4.4-Б).

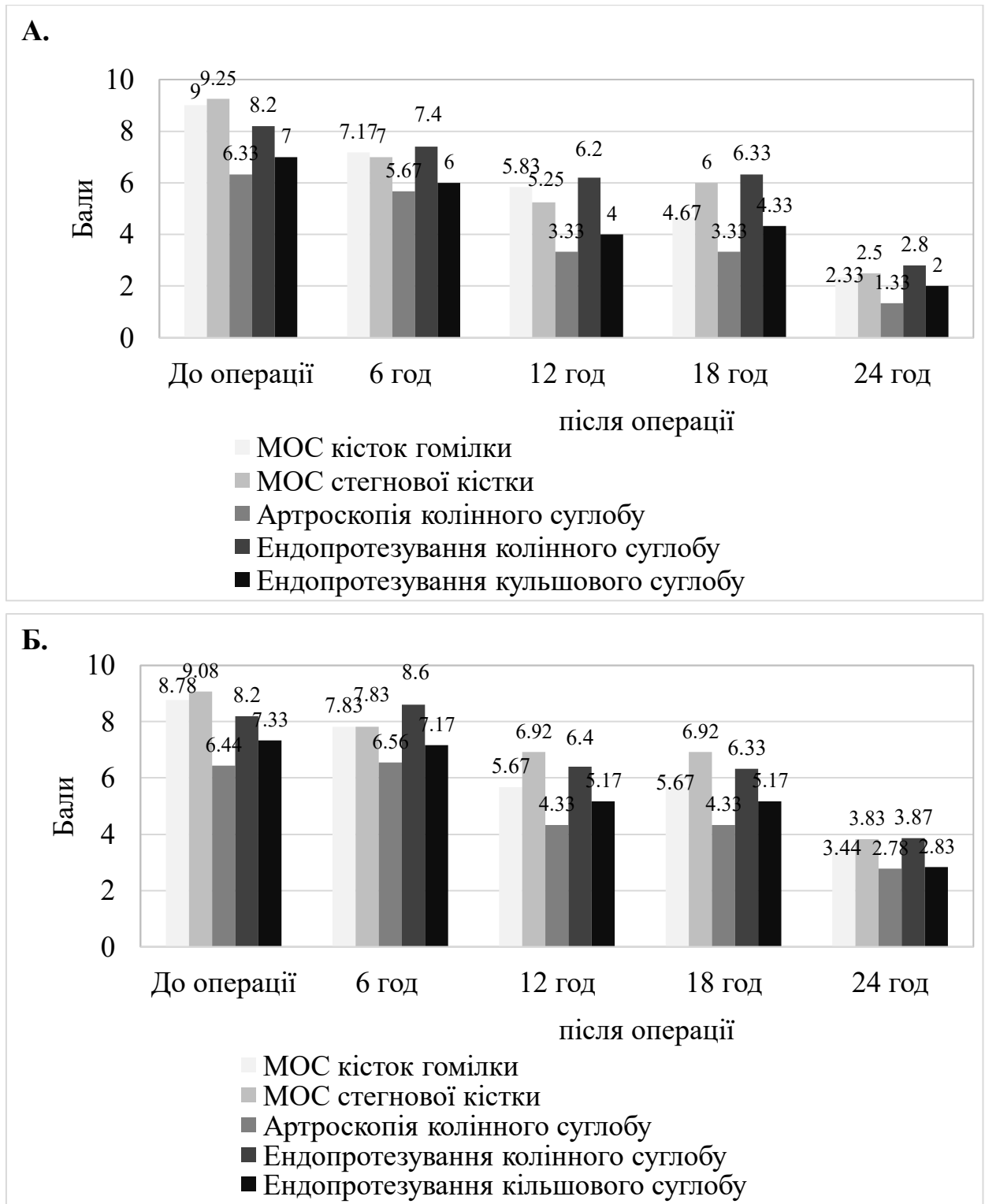


Рис. 4.3. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS в залежності від виду оперативного втручання в пацієнтів контрольної групи (n=60) в спокої (А) та при рухах (Б).

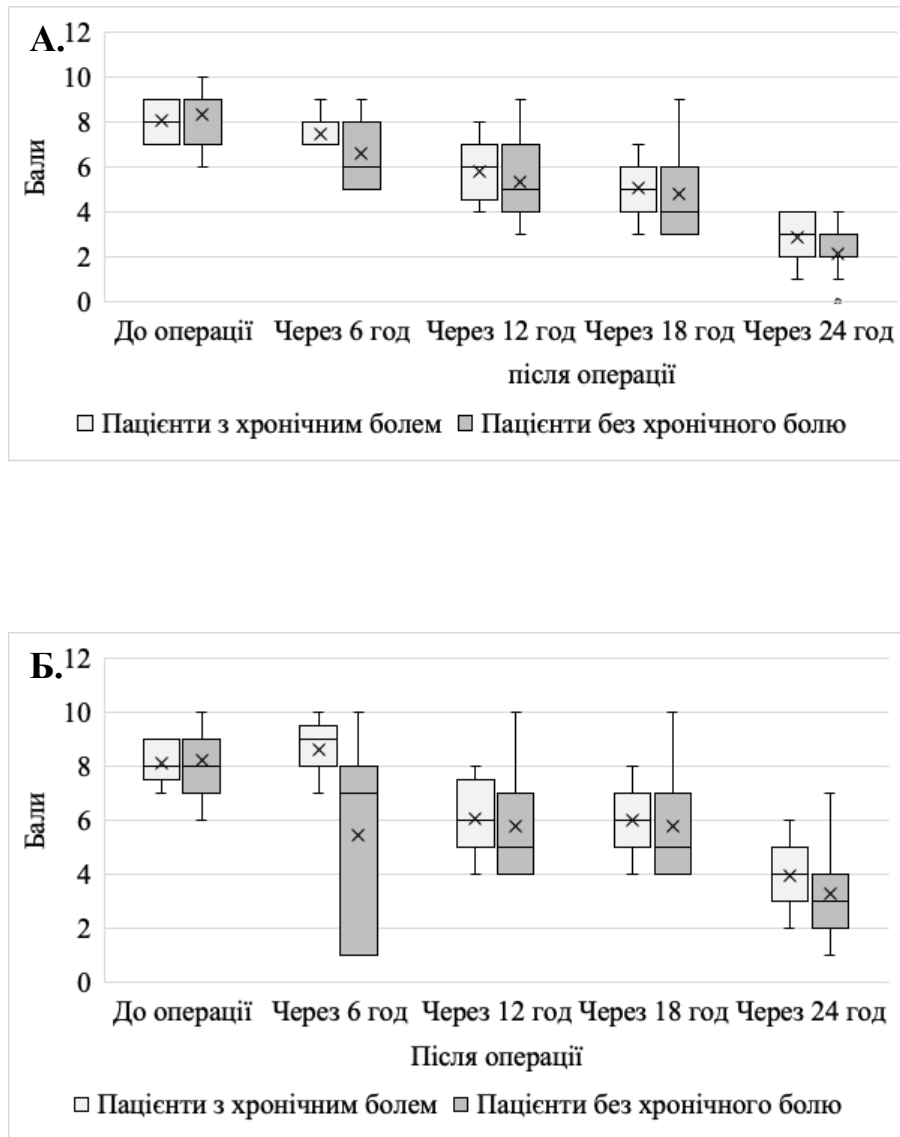


Рис. 4.4. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS у пацієнтів контрольної групи із наявним хронічним больовим синдромом ($n=20$) і без нього ($n=40$) у спокої (А) та при рухах (Б).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м кватилів (коробка) і 10 – 90-м – кватилів (вуса).

Індекс катастрофізації болю у пацієнтів контрольної групи становив в середньому $24,85 \pm 14,79$ балів (від 4 до 58 балів). В аналізованій групі 24 (40%) пацієнта мали клінічно значущий рівень катастрофізації больового синдрому

(більше 30 балів за шкалою PCS). Згідно з отриманими результатами, ці пацієнти мали достовірно вищий рівень інтенсивності болю в спокої на 14,6% до операції ($9,04 \pm 0,95$ проти $7,72 \pm 1,11$ балів у пацієнтів із оцінкою за шкалою $PCS \leq 30$ балів; $p < 0,001$), на 11,9% через 6 годин після операції ($7,38 \pm 1,38$ проти $6,5 \pm 1,25$ балів 11,9%; $p = 0,014$), на 24,2% через 12 годин після операції ($6,38 \pm 1,95$ проти $4,83 \pm 1,38$ балів відповідно; $p = 0,001$), на 16,9% через 18 годин після операції ($5,42 \pm 1,93$ проти $4,5 \pm 1,36$ балів відповідно; $p = 0,035$) та на 31,4% через 24 години після операції ($2,83 \pm 0,92$ проти $1,94 \pm 0,92$ балів відповідно; $p = 0,001$) (рис. 4.5-А) та при рухах – на 14,1% до операції ($8,96 \pm 1,04$ проти $7,69 \pm 1,04$ балів у хворих без катастрофізації больового синдрому; $p < 0,001$), на 9% через 6 годин після операції ($8,21 \pm 1,56$ проти $7,47 \pm 1,28$ балів відповідно; $p = 0,05$), на 14,7% через 12 годин після операції ($6,42 \pm 1,93$ проти $5,47 \pm 1,4$ балів відповідно; $p = 0,032$), на 15,2% через 18 годин після операції ($6,42 \pm 1,93$ проти $5,44 \pm 1,36$ балів відповідно; $p = 0,026$) та на 19,2% через 24 години після операції ($3,92 \pm 1,61$ проти $3,17 \pm 1,21$ балів відповідно; $p = 0,044$) (рис. 4.5-Б).

Середня оцінка рівня тривожності пацієнтів контрольної групи за шкалою HADS (HADS-T) становила $10,97 \pm 5,8$ балів (від 2 до 21 бали). Відсутність тривожних розладів зафіксовано в 21 (35%) пацієнтів, субклінічно виражені тривожні порушення (оцінка за HADS-T від 8 до 10 балів) мали 10 (16,7%) пацієнтів, клінічно виражену тривожність (оцінка за HADS-T > 10 балів) – 29 (48,3%) осіб.

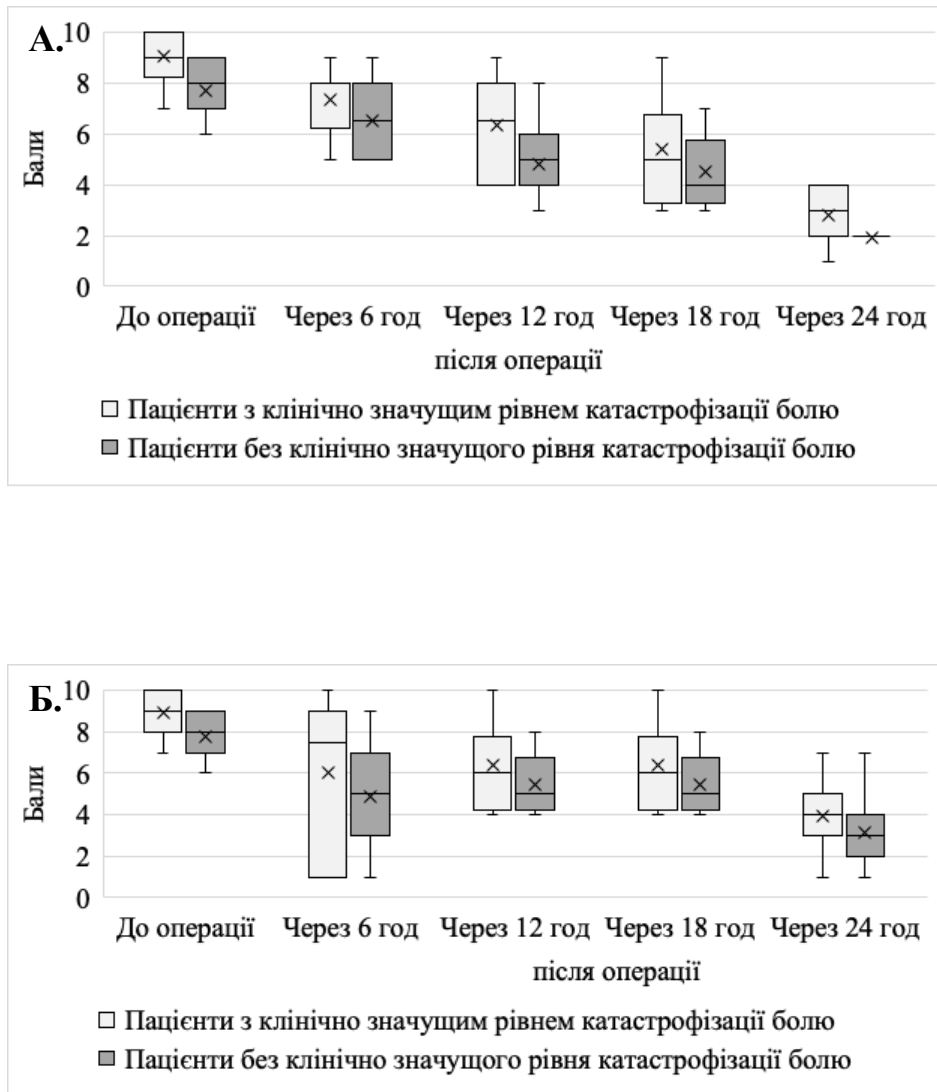


Рис. 4.5. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS у пацієнтів контрольної групи із клінічно значущим рівнем катастрофізації больового синдрому (n=24) і без нього (n=36) у спокої (А) та при рухах (Б).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м кватилів (коробка) і 10 – 90-м – кватилів (вуса).

Встановлено, що наявність клінічно виражених тривожних розладів негативно впливає на оцінку пацієнтами вираженості больових відчуттів (рис. 4.6).

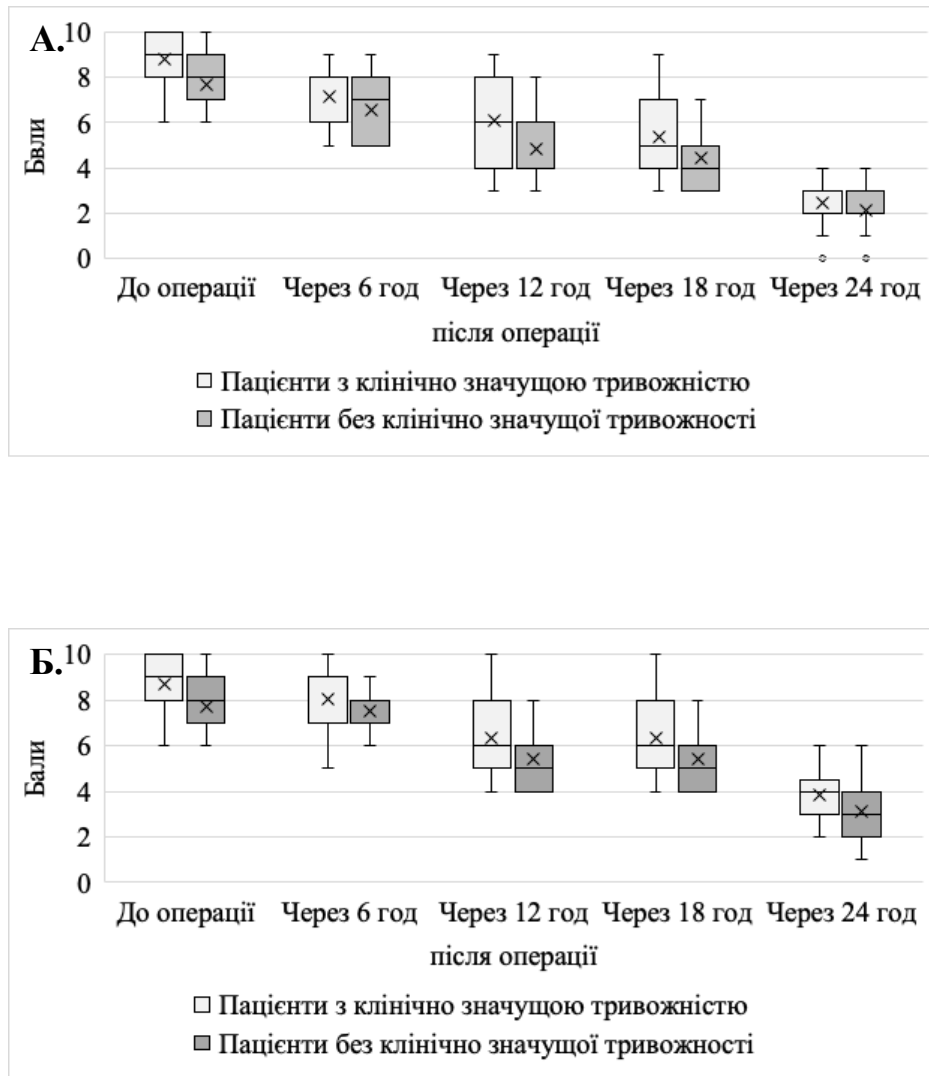


Рис. 4.6. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS у пацієнтів контрольної групи із клінічно значущим рівнем тривожних розладів ($n=29$) і без нього ($n=31$) у спокої (А) та при рухах (Б).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м кватилів (коробка) і 10 – 90-м – кватилів (вуса).

Пацієнти із наявністю клінічно значущої тривожності мали достовірно вищий рівень інтенсивності болю в спокої до операції на 12,7% ($8,83 \pm 1,07$ проти $7,71 \pm 1,13$ балів у пацієнтів без клінічно виражених тривожних розладів; $p < 0,001$), на 20,7% через 12 годин після операції ($6,1 \pm 1,9$ проти $4,84 \pm 1,46$ балів

відповідно; $p=0,005$), на 17,3% через 24 години після операції ($5,34 \pm 1,88$ проти $4,42 \pm 1,31$ балів відповідно; $p=0,03$) (рис. 4.6-А) та при рухах – на 10,9% до операції ($8,69 \pm 1,17$ проти $7,74 \pm 1,06$ балів у пацієнтів без клінічно виражених тривожних порушень; $p=0,002$), на 14,1% через 12 годин після операції ($6,31 \pm 1,89$ проти $5,42 \pm 1,36$ балів відповідно; $p=0,04$), на 14,6% через 18 годин після операції ($6,31 \pm 1,89$ проти $5,34 \pm 1,31$ балів відповідно; $p=0,031$) та на 19,8% через 24 години після операції ($3,86 \pm 1,48$ проти $3,1 \pm 1,27$ балів відповідно; $p=0,036$) (рис. 4.6-Б).

Середня оцінка рівня депресії пацієнтів контрольної групи за шкалою HADS (HADS-Д) становила $5,67 \pm 3,23$ балів (від 0 до 15 балів).

Відсутність депресивних розладів зареєстровано в 41 (68,3%) пацієнтів, субклінічно виражені депресивні порушення (оцінка за HADS-Д від 8 до 10 балів) мали 15 (25%) пацієнтів, клінічно виражену депресію (оцінка за HADS-Д >10 балів) – 4 (6,7%) осіб.

З'ясовано, що наявність клінічно виражених депресивних розладів достовірно не впливає на оцінку пацієнтами інтенсивності болю (табл. 4.4).

Дослідження якості сну в пацієнтів контрольної групи виявило наявність його порушення з оцінками індексу тяжкості безсоння (ISI) від 0 до 28 балів (в середньому – $12,32 \pm 9,52$ балів).

Відсутність клінічно значущого безсоння (ISI від 0 до 7 балів) встановлена в 24 із 60 пацієнтів, що становило (40%); субклінічні розлади сну (ISI 8-14 балів) мали 13 (21,7%) осіб, клінічно значущу інсомнію (ISI 15 і більше балів) – решта 23 (38,3%) хворих.

Клінічна інсомнія середнього ступеня важкості з оцінкою ISI від 15 до 22 балів була виявлена в 8 (13,3%) пацієнтів, а важка інсомнія (ISI 22 і більше балів) – в 15 (25%) осіб.

Таблиця 4.4

**Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS в залежності від наявності депресивних розладів (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому			
	NRS спокій, бали		NRS рух, бали	
	Відсутність клінічно вираженої депресії (n=56)	Наявність клінічно вираженої депресії (n=4)	Відсутність клінічно вираженої депресії (n=56)	Наявність клінічно вираженої депресії (n=4)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
До операції	8,29±1,25	7,75±0,96	8,23±1,22	7,75±0,96
6 годин після операції	6,82±1,39	7,25±0,96	7,75±1,46	8,0±1,15
12 годин після операції	5,52±1,83	4,5±0,58	5,8±1,66	6,0±2,31
18 годин після операції	4,86±1,63	5,0±2,31	5,82±1,64	6,0±2,31
24 години після операції	2,3±1,04	2,25±0,5	3,54±1,43	2,5±1,0

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

З'ясовано, що наявність порушень сну статистично значуще впливає на вираженість болю. Так, пацієнти із клінічно значущими порушеннями сну демонстрували достовірно вищий рівень інтенсивності болю в спокої до операції на 10,6% ($8,83 \pm 0,98$ проти $7,89 \pm 1,24$ балів у осіб без клінічно значущої інсомнії; $p=0,003$), на 14,5% через 6 годин після операції ($7,52 \pm 1,47$ проти $6,43 \pm 1,12$ балів відповідно; $p=0,002$), на 24,8% через 12 години після операції ($6,43 \pm 1,7$ проти $4,84 \pm 1,57$ балів відповідно; $p<0,001$), на 30,6% через 18 години після операції ($6,0 \pm 1,73$ проти $4,16 \pm 1,17$ балів відповідно; $p<0,001$), на 26% через 24 години після операції ($2,74 \pm 1,1$ проти $2,03 \pm 0,87$ балів відповідно; $p=0,007$) (рис. 4.7-А) та при рухах – на 11,5% до операції ($8,83 \pm 0,98$ проти $7,81 \pm 1,17$ балів у пацієнтів без клінічно виражених порушень сну; $p=0,001$), на

16,9% через 6 годин після операції ($7,22 \pm 2,84$ проти $6,0 \pm 2,39$ балів відповідно; $p=0,08$), на 27,5% через 12 годин після операції ($7,04 \pm 1,74$ проти $5,11 \pm 1,15$ балів відповідно; $p<0,001$), на 27% через 18 годин після операції ($7,0 \pm 1,73$ проти $5,11 \pm 1,14$ балів відповідно; $p<0,001$) та на 26,1% через 24 години після операції ($4,13 \pm 1,74$ проти $3,05 \pm 0,99$ балів відповідно; $p=0,003$) (рис. 4.7-Б).

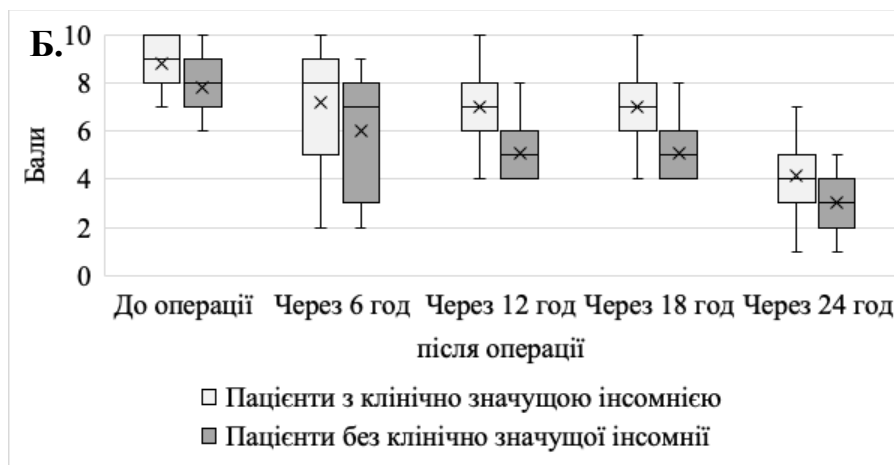
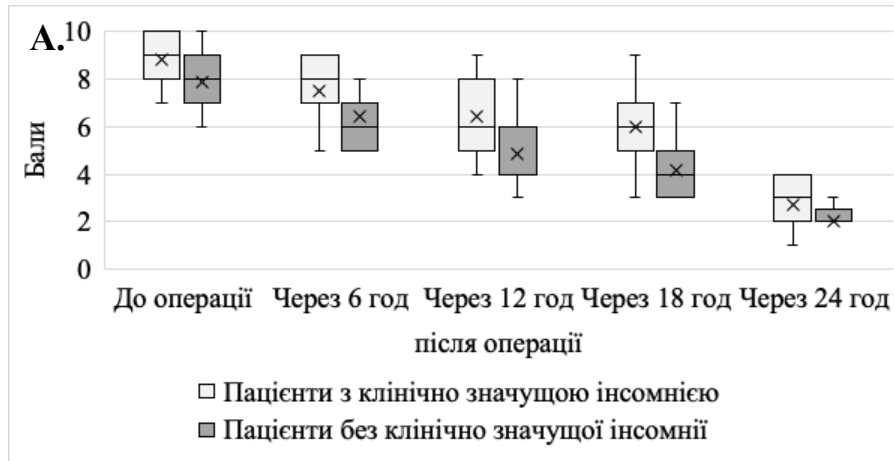


Рис. 4.7. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS у пацієнтів контрольної групи із клінічно значущим рівнем інсомнії ($n=23$) і без нього ($n=37$) у спокої (А) та при рухах (Б).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м кватилів (коробка) і 10 – 90-м – кватилів (вуса).

Серед обстежених хворих контрольної групи індекс соматизації становив $7,41 \pm 6,94$. Соматизація була присутня на дуже низькому рівні при 0-3 балах у 22 (36,7%) пацієнтів, на низькому рівні при 4-7 балах – у 20 (33,3%), на помірному рівні при 8-11 балах – у 2 (3,3%), на високому рівні при 12-15 балах – у 4 (6,7%), на дуже високому рівні при 16-32 балах – у 12 (20%).

Індекс соматизації статистично значуще зв'язаний із оцінками інтенсивності болю в післяопераційному періоді. Зокрема, соматизація на помірному та високому рівні асоціюється з більш високими оцінками болю в спокої на 10,4% через 6 годин після операції ($7,39 \pm 1,46$ проти $6,62 \pm 1,27$ балів у пацієнтів без або з низьким рівнем соматизації; $p=0,044$), на 17,7% через 12 години після операції ($6,22 \pm 1,59$ проти $5,12 \pm 1,78$ балів відповідно; $p=0,027$), на 22,5% через 18 години після операції ($5,78 \pm 1,26$ проти $4,48 \pm 1,67$ балів відповідно; $p=0,004$), на 31,3% через 24 години після операції ($2,94 \pm 0,99$ проти $2,02 \pm 0,9$ балів відповідно; $p=0,001$) (рис. 4.8-А) та при рухах – на 21,4% через 6 годин після операції ($7,61 \pm 2,55$ проти $5,98 \pm 2,52$ балів у пацієнтів без або з низьким рівнем соматизації; $p=0,025$), на 19,6% через 12 годин після операції ($6,78 \pm 1,35$ проти $5,45 \pm 1,67$ балів відповідно; $p=0,004$), на 18,9% через 18 години після операції ($6,72 \pm 1,33$ проти $5,45 \pm 1,67$ балів відповідно; $p=0,006$) та на 23,9% через 24 години після операції ($4,17 \pm 1,38$ проти $3,17 \pm 1,34$ балів відповідно; $p=0,011$) (рис. 4.8-Б).

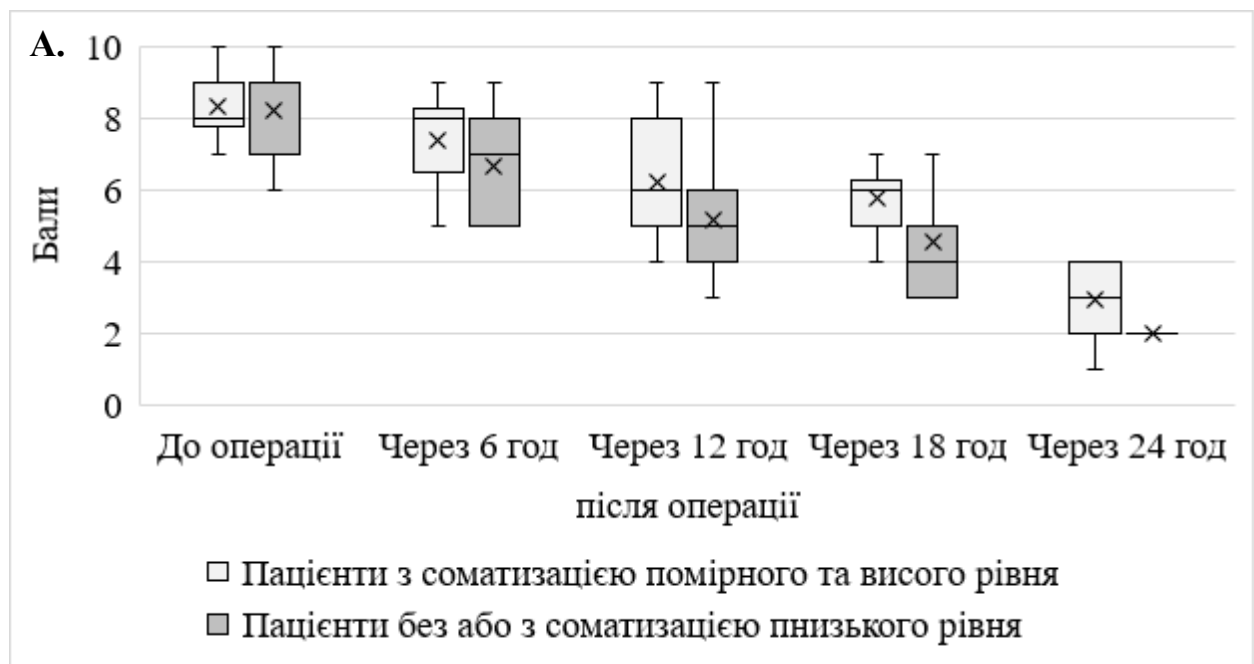




Рис. 4.8. Середні оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS у пацієнтів контрольної групи із клінічно значущим рівнем соматизації (n=18) і без нього (n=42) у спокої (А) та при рухах (Б).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квіртилів (коробка) і 10 – 90-м – квіртилів (вуса).

Для виявлення незалежних предикторів недостатньої ефективності мультимодальної аналгезії у пацієнтів травматологічного та ортопедичного профілю, нами проведено порівняння клініко-демографічних показників між двома підгрупами хворих

- підгрупа 1 – 45 пацієнтів, яким вдалось досягти адекватного знеболення протягом 24 годин (оцінка болю за NRS в спокої ≤ 3 бали, при рухах – ≤ 4 бали);
- підгрупа 2 – 15 пацієнтів, у яких виявлена недостатня ефективність традиційної мультимодальної аналгезії для досягнення протягом 24 годин цільових оцінок болю за NRS (оцінка болю за NRS в спокої > 3 бали та/або при рухах > 4 бали).

Згідно з отриманими даними, пацієнти підгрупи 2 мали старший вік ($68,73 \pm 11,23$ проти $47,87 \pm 18,3$ років у підгрупі 1, $p < 0,001$) з достовірним переважанням осіб вікової категорії 65 років і старше – 73,3% проти 31,1% у підгрупі 1; СШ 6,09; 95% ДІ [1,65-22,5], $p = 0,004$, а також достовірно більший

середній показник ІМТ ($33,6 \pm 7,93$ проти $47,87 \pm 18,3$ кг/м² у підгрупі 1, $p=0,046$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Порівняння демографічних та антропометричних показників у підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Показник	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	p
Стать, n (%)			
чоловіча	22 (48,9%)	5 (33,3%)	-
жіноча	23 (51,1%)	10 (66,7%)	0,294
Вік, роки	$47,87 \pm 18,3$	$68,73 \pm 11,23$	$<0,001$
≤45	15 (33,3%)	-	-
46-65	16 (35,6%)	4 (26,7%)	-
>65	14 (31,1%)	11 (73,3%)	0,004
Маса тіла, кг	$77,93 \pm 20,69$	$85,87 \pm 21,58$	0,208
Зріст, см	$165,5 \pm 6,52$	$162,3 \pm 6,25$	0,104
ІМТ, кг/м ²	$28,78 \pm 8,92$	$33,6 \pm 7,93$	0,046

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Аналіз клінічних показників виявив, що пацієнти підгрупи 2 мали достовірно вищу на 11% оцінку болю за шкалою NRS до операції в спокої ($9,0 \pm 1,0$ проти $8,0 \pm 1,21$ балів в підгрупі 1, $p=0,005$) та при рухах ($9,0 \pm 1,0$ проти $7,93 \pm 1,16$ балів відповідно, $p=0,002$), більшу частоту хронічного болю (53,3% проти 20% відповідно; СШ 4,57; 95% ДІ [1,31-15,95], $p=0,013$), хірургічних втручань МОС стегнової кістки (53,3% проти 17,8% відповідно, СШ 5,29; 95% ДІ [1,48-18,82], $p=0,007$), та ендопротезування колінного суглобу (40% проти 11,1% відповідно, СШ 5,33; 95% ДІ [1,33-21,41], $p=0,012$) та на 24,1% більшу тривалість хірургічного втручання ($108,8 \pm 48,47$ проти $82,6 \pm 34,0$ відповідно, $p=0,024$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Порівняння клінічних характеристик у підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Показник	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	p
Оцінка болю за NRS до операції – бали:			
в спокої	8,0±1,21	9,0±1,0	0,005
при рухах	7,93±1,16	9,0±1,0	0,002
Наявність хронічного болю, n (%)	9 (20%)	8 (53,3%)	0,013
Анестезіологічний ризик, n (%):			
I	18 (40%)	8 (53,3%)	-
II	13 (28,9%)	1 (6,7%)	-
III	14 (31,1%)	6 (40%)	0,211
Вид оперативного втручання, n (%):			
МОС кісток гомілки	15 (33,3%)	3 (20%)	0,329
МОС стегнової кістки	8 (17,8%)	8 (53,3%)	0,007
Артроскопія колінного суглобу	9 (20%)	-	0,06
Ендопротезування колінного суглобу	5 (11,1%)	6 (40%)	0,012
Ендопротезування кульшового суглобу	6 (13,3%)	-	0,136
Тривалість операції, хв.	82,6±34,0	108,8±48,47	0,024

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

З'ясовано, що пацієнти підгрупи 2 мали достовірно вищий у 2,3 рази індекс тяжкості безсоння ($21,67 \pm 7,59$ проти $9,4 \pm 8,28$ балів у пацієнтів підгрупи 1; $p < 0,001$), в 1,6 рази індекс катастрофізації ($33,93 \pm 10,13$ проти $21,82 \pm 14,93$

балів відповідно; $p=0,005$) та в 2,6 рази індекс соматизації ($13,67 \pm 6,65$ проти $5,33 \pm 5,72$ балів відповідно; $p<0,001$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняння частоти тривожно-депресивних розладів, порушень сну, індексу катастрофізації та соматизації в підгрупах пацієнтів у залежності від ефективності традиційної мультимодальної аналгезії (n=60)

Показник	Підгрупа 1 (n=45)	Підгрупа 2 (n=15)	p
Оцінка рівня тривожності, бали	$10,67 \pm 5,98$	$11,87 \pm 5,32$	0,493
HADS-T ≤ 10	25 (55,6%)	6 (40%)	-
HADS-T > 10	20 (44,4%)	9 (60%)	0,296
Оцінка рівня депресії, бали	$6,07 \pm 3,43$	$4,47 \pm 2,26$	0,097
HADS-Д ≤ 10	41 (91,1%)	15 (100,0%)	-
HADS-Д > 10	4 (8,9%)	-	0,232
Індекс тяжкості безсоння (ISI), бали	$9,4 \pm 8,28$	$21,67 \pm 7,59$	$<0,001$
ISI < 15	34 (75,6%)	3 (20%)	-
ISI ≥ 15	11 (24,4%)	12 (80%)	$<0,001$
Індекс катастрофізації (PCS), бали	$21,82 \pm 14,93$	$33,93 \pm 10,13$	0,005
PCS ≤ 30	31 (68,9%)	5 (33,3%)	-
PCS > 30	14 (31,1%)	10 (66,7%)	0,015
Індекс соматизації, бали	$5,33 \pm 5,72$	$13,67 \pm 6,65$	$<0,001$
< 8	37 (82,2%)	5 (33,3%)	-
≥ 8	8 (17,8%)	10 (66,7%)	$<0,001$

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з табл. 4.7, пацієнти підгрупи 2 достовірно частіше мали клінічно значущу інсомнію (ISI ≥ 15) - 12 (80%) проти 11 (24,4%) пацієнтів у підгрупі 1 (СШ 12,4; 95% ДІ [2,94-51,98], $p<0,001$), клінічно значущий рівень

катастрофізації больового синдрому (більше 30 балів за шкалою PCS) –10 (66,7%) проти 14 (31,1%) відповідно (СШ 4,3; 95% ДІ [1,28-15,38], $p=0,015$) та індекс соматизації ≥ 8 балів – 10 (66,7%) проти 8 (17,8%) відповідно (СШ 9,25; 95% ДІ [2,48-34,55], $p<0,001$).

Таким чином, згідно з результатами однофакторного регресійного аналізу виявлено низку факторів, котрі асоціюються з ймовірністю недостатньої ефективності мультимодальної аналгезії з використанням ацетамінофену, НПЗЗ і морфіну гідрохлориду за показаннями в пацієнтів травматологічного та ортопедичного профілю, а саме: вік, ІМТ, оцінка інтенсивності болю за шкалою NRS до операції, хірургічне втручання МОС стегнової кістки, ендопротезування колінного суглобу, тривалість операції, наявність хронічного болю, клінічно значущої інсомнії, високого індексу катастрофізація та високого індексу соматизації.

Для оцінки значення виявлених предикторів недостатньої ефективності стандартної мультимодальної аналгезії проведений ROC-аналіз і розраховані граничні рівні (cut-off) зазначених вище кількісних показників (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати ROC-аналізу для кількісних клініко-демографічних показників як прогностичних критеріїв недостатньої ефективності стандартної мультимодальної аналгезії в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю (n=60)

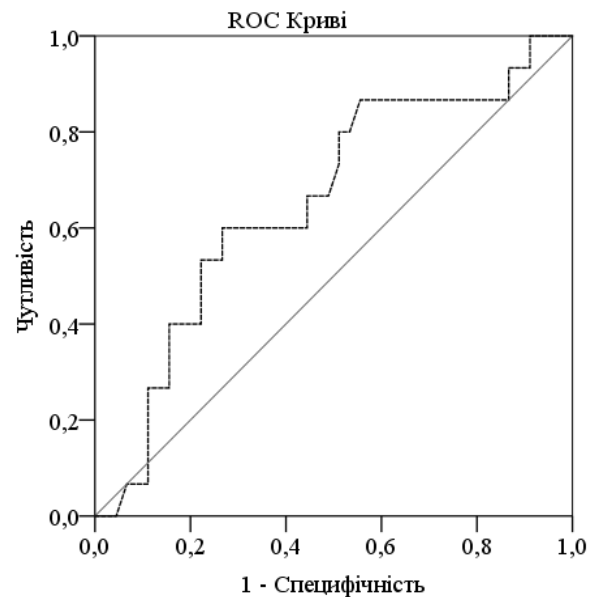
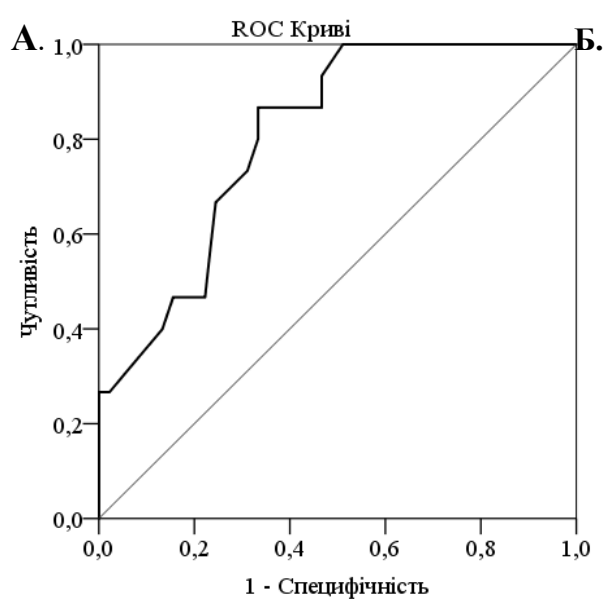
Показник	AUROC	p	95% ДІ	Точка «cut-off»	Чутливість %	Специфічність %
Вік	0,807	<0,001	0,695- 0,919	>63,5	73,3	68,9
ІМТ	0,654	0,048	0,494- 0,814	>28,2	60,0	55,6

Продовження табл. 4.8

Показник	AURO C	p	95% ДІ	Точка «cut-off»	Чутливість %	Специфічність %
Оцінка болю за NRS до операції в спокої	0,727	0,009	0,581-0,872	≥ 9	66,7	55,6
Оцінка болю за NRS до операції при рухах	0,747	0,004	0,608-0,887	≥ 9	66,7	62,2
Тривалість операції	0,702	0,020	0,566-0,839	$>82,5$	60	60
Індекс тяжкості безсоння	0,867	$<0,001$	0,764-0,970	$>17,5$	80	80
Індекс катастрофізація	0,736	0,007	0,609-0,862	$>28,5$	66,7	68,9
Індекс соматизації	0,830	$<0,001$	0,704-0,957	$>8,0$	66,7	82,2

Згідно з даними табл. 4.8 та отриманих графічних даних ROC-аналізу (рис. 4.9), вірогідна недостатня ефективності стандартної післяопераційної мультимодальної аналгезії у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю асоціюється з збільшенням віку $>63,5$ років (чутливість 73,3%, специфічність 68,9%), AUROC 0,807 (95% ДІ 0,695-0,919; $p<0,001$) (рис. 4.9-

А), ІМТ >28,2 років (чутливість 60%, специфічність 55,6%), AUROC 0,654 (95% ДІ 0,494-0,814; $p=0,048$) (рис. 4.9-Б), оцінкою інтенсивності болю за NRS до операції в спокої >9 балів (чутливість 66,7%, специфічність 55,6%), AUROC 0,727 (95% ДІ 0,581-0,872; $p=0,009$) (рис. 4.9-В), оцінкою інтенсивності болю за NRS до операції при рухах >9 балів (чутливість 66,7%, специфічність 62,2%), AUROC 0,747 (95% ДІ 0,608-0,887; $p=0,004$) (рис. 4.9-Г), з збільшенням тривалості операції >82,5 хвилин (чутливість 60%, специфічність 60%), AUROC 0,702 (95% ДІ 0,566-0,839; $p=0,02$) (рис. 4.9-Д), з збільшенням Індексу тяжкості безсоння >17,5 балів (чутливість 80%, специфічність 80%), AUROC 0,867 (95% ДІ 0,764-0,979; $p<0,001$) (рис. 4.9-Е), індексу катастрофізації >28,5 балів (чутливість 66,7%, специфічність 68,9%), AUROC 0,736 (95% ДІ 0,609-0,862; $p=0,007$) (рис. 4.9-Ж) та індексу соматизації >8,0 балів (чутливість 66,7%, специфічність 82,2%), AUROC 0,83 (95% ДІ 0,704-0,957; $p<0,001$) (рис. 4.9-З).



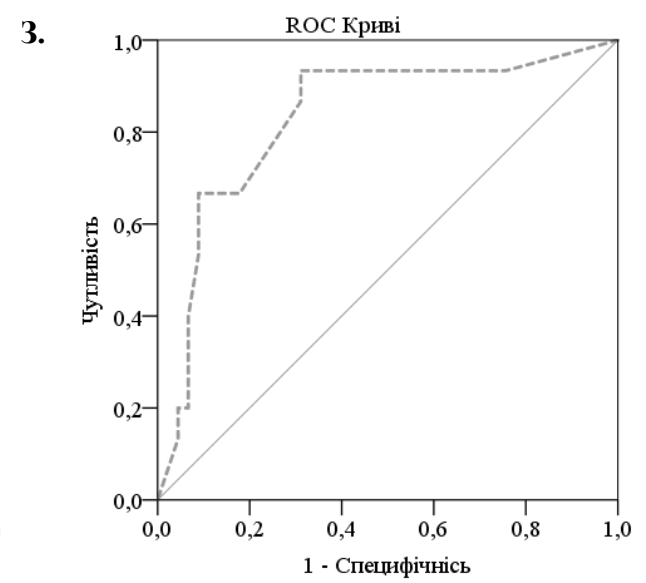
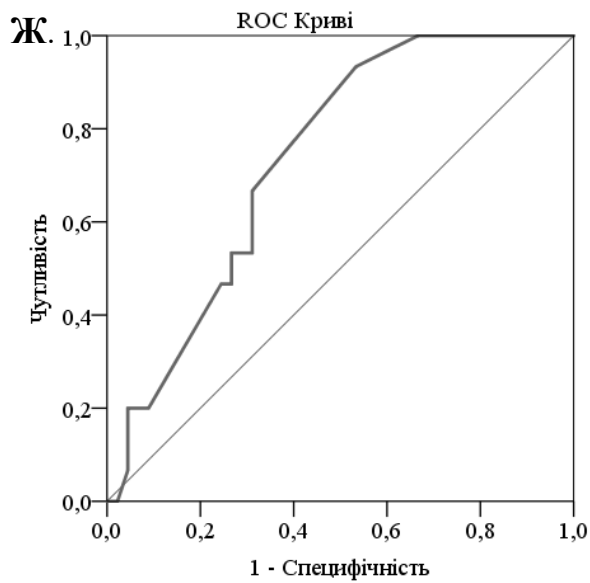
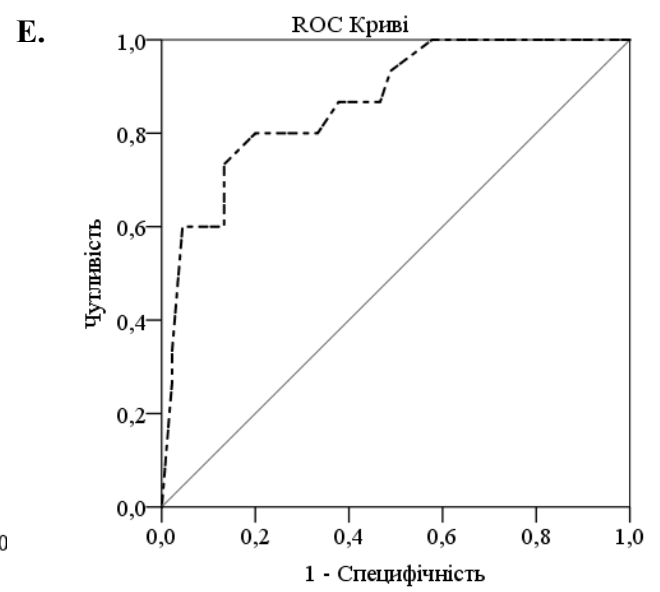
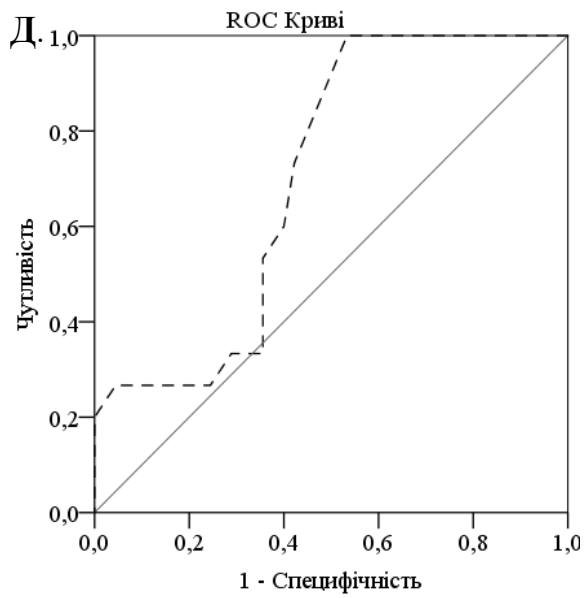
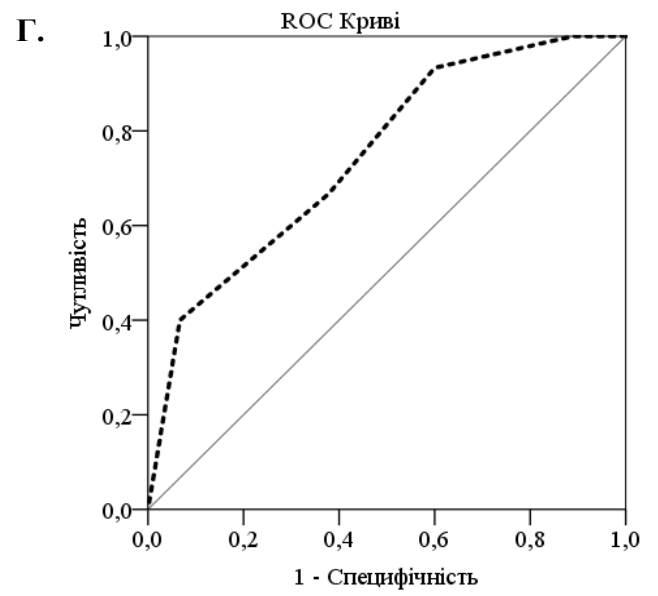
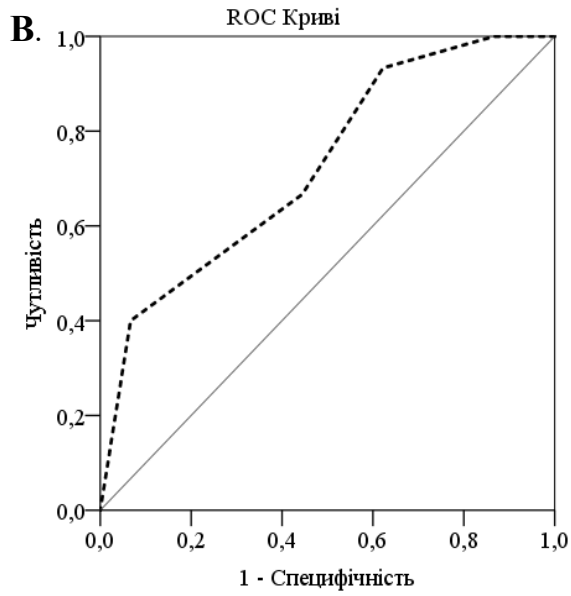


Рис. 4.9. ROC-криві, які характеризують зв'язок вірогідної недостатньої ефективності стандартної післяопераційної мультимодальної аналгезії з клініко-демографічними особливостями пацієнтів контрольної групи: віком (А), індексом маси тіл (Б), інтенсивністю болю до операції в спокої (В) та при рухах (Г), тривалістю операції (Д), індексом тяжкості безсоння (Е), індексом катастрофізації (Ж), індексом соматизації (З).

Висновки до Розділу 4.

Як було показано в попередньому розділі, стандартна мультимодальна аналгезія недостатня ефективна в 25% пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю для досягнення цільових оцінок болю в спокої (за шкалою NRS ≤ 3 бали) та/або при рухах (за шкалою NRS ≤ 4 бали) протягом перших 24 годин післяопераційного періоду.

За допомогою ROC-аналізу розраховані граничні рівні (**cut-off**) наступних клініко-демографічних показників для прогнозування недостатньої ефективності стандартного мультимодального знеболення в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю: вік та ІМТ (AUROC 0,807; 95% ДІ 0,695-0,919 та AUROC 0,654; 95% ДІ 0,494-0,814 відповідно) при оптимальних точках розподілу $>63,5$ років та $>28,2$ кг/м², оцінка інтенсивності болю за шкалою NRS до операції (в спокої – AUROC 0,727; 95% ДІ 0,581-0,872 та при рухах AUROC 0,747; 95% ДІ 0,608-0,887 відповідно) при **cut-off** ≥ 9 балів, тривалість операції (AUROC 0,702; 95% ДІ 566-839) при пороговому значенні $>82,5$ хвилин, високий ідекс тяжкості безсоння, індекс катастрофізації та індекс соматизації (AUROC 0,867; 95% ДІ 0,764-0,96, AUROC 0,736; 95% ДІ 0,609-0,862 та AUROC 0,83; 95% ДІ 0,704-0,957 відповідно) при граничних рівнях $>17,5$, $>28,5$ та $>8,0$ балів відповідно.

З'ясовано, що достовірними предикторами недостатньої ефективності стандартного мультимодального знеболення в пацієнтів, яким було виконано травматологічні або ортопедичні хірургічні втручання є: вік $>63,5$ років, ІМТ $>28,2$ кг/м², оцінка інтенсивності болю за шкалою NRS до операції ≥ 9 балів,

хірургічне втручання МОС стегнової кістки або ендопротезування колінного суглобу, тривалість операції >82,5 хвилин, наявність хронічного болю, поганий сон, високий індекс катастрофізації >28,5 балів і високий індекс соматизації >8,0 балів.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікації:

1. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Опіоїдредукуючий ефект використання неопіїдних анагетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії. Лікар. справа. 2024;(4):60-4. doi.org/10.31640/LS-2024-4-07

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ БА БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ НЕФОПАМУ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДИЧНО-ТРАВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

5.1. Результати порівняльного аналізу груп на момент включення в дослідження

Після формування контрольної групи (n=60) базового мультимодального післяопераційного знеболення шляхом введення НПЗП та ацетамінофену та основної групи (n=60) додавання нефопаму до вище зазначеної схеми мультимодальної аналгезії, для підтвердження їх порівнянності проведено порівняльний аналіз основних демографічних і клінічних показників. З'ясовано, що виділені групи були співставними за статтю, середнім віком, масою та індексом маси тіла, частотою різних видів операцій та їх тривалістю, ступенем анестезіологічного ризику, а також середніми оцінками болю за NRS у спокої та при рухах, емоційних розладів, безсоння, індексу катастрофізації та соматизації за відповідними опитувальниками (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Окремі клініко-демографічні характеристики контрольної та основної груп (n=120)

Показник	Контрольна група (n=60)	Основна група (n=60)
Стать, n (%):		
чоловіча	27 (45%)	20 (33,3%)
жіноча	33 (55%)	40 (66,7%)
Вік, роки	52,45±20,76	59,48±18,24
Індекс маси тіла – кг/см ²	29,73±7,64	29,66±8,62

Продовження таблиці 5.1

Показник	Контрольна група (n=60)	Основна група (n=60)
Види оперативних втручань, n (%):		
остеометалосинтез	30 (50%)	40 (66,7%)
ендопротезування	30 (50%)	20 (33,3%)
Анестезіологічний ризик за ASA, n (%):		
I	26 (43,3%)	21 (35%)
II	13 (21,7%)	9 (15%)
III	21 (35%)	30 (50%)
Тривалість оперативних втручань, хв.	89,15±39,38	94,17±29,39
Оцінка болю за NRS до операції, бали:		
в спокої	8,25±1,23	8,48±1,07
при рухах	8,2±1,2	8,57±1,01
Оцінка рівня тривожності, бали		
HADS-T ≤10	10,97±5,8	9,7±5,59
HADS-T >10	31 (51,7%)	39 (65%)
	29 (48,3%)	21 (35%)
Оцінка рівня депресії, бали		
HADS-Д ≤10	5,67±3,23	6,68±3,49
HADS-Д >10	56 (93,3%)	51 (85%)
	4 (6,7%)	9 (15%)
Індекс тяжкості безсоння (ISI) – бали		
ISI <15	12,47±9,67	12,85±10,24
ISI ≥15	37 (61,7%)	34 (56,7%)
	23 (38,3%)	26 (43,3%)

Продовження таблиці 5.1

Показник	Контрольна група (n=60)	Основна група (n=60)
Індекс катастрофізації (PCS), бали	24,85±14,79	23,02±14,06
PCS ≤30	36 (60%)	36 (60%)
PCS >30	24 (40%)	24 (40%)
Індекс соматизації, бали	7,42±6,94	7,5±7,05
<8	42 (70%)	44 (73,3%)
≥8	18 (30%)	16 (26,7%)

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

В цих групах проведено порівняння показників динаміки інтенсивності больового синдрому, показників гемодинаміки та стрес-відповіді в післяопераційному періоді через 6, 12, 18 та 24 години після операції, а також оцінок післяопераційного відновлення за опитувальником якості відновлення пацієнта після анестезії.

5.2. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду в досліджуваних групах

В пацієнтів основної групи середні оцінки інтенсивності больового синдрому за NRS у спокої через 6 години після операції склали в середньому 5,23±0,81 балів, через 12 годин – 3,67±0,99 балів, через 18 годин – 1,73±0,94 балів і через 24 години – 0,63±0,66 балів. З'ясовано, що при рухах інтенсивність післяопераційного болю в пацієнтів основної групи була достовірно більшою, ніж у стані спокою на 22,1% через 6 годин після операції ($p<0,001$), на 23,8% через 12 годин після операції ($p<0,001$), на 35,9% через 18

годин після операції ($p<0,001$) та в 2 рази через 24 годин після операції ($p<0,001$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Середні оцінки інтенсивності больового синдрому
за шкалою NRS у пацієнтів основної групи (n=60)**

Етапи спостереження	Оцінки інтенсивності больового синдрому	
	NRS спокій, бали	NRS рух, бали
	$M \pm \sigma$ (мінімум – максимум)	$M \pm \sigma$ (мінімум – максимум)
До операції	$8,48 \pm 1,07$ (6 – 10)	$8,57 \pm 1,01$ (6 – 10)
6 годин після операції	$5,23 \pm 0,81^*$ (3 – 7)	$6,72 \pm 1,14^{\#*}$ (4 – 10)
12 годин після операції	$3,67 \pm 0,99^*$ (2 – 6)	$4,82 \pm 1,36^{\#*}$ (2 – 8)
18 годин після операції	$1,73 \pm 0,94^*$ (0 – 4)	$2,7 \pm 1,36^{* \#}$ (0 – 7)
24 години після операції	$0,63 \pm 0,66^*$ (0 – 2)	$1,22 \pm 1,25^{* \#}$ (0 – 4)

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); $\#$ – рівень значущості відмінностей оцінки болю в спокої порівняно з його оцінкою при рухах $p<0,05$; $*$ – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою до операції $p<0,05$.

Представлені в табл. 5.2 дані демонструють достовірне зниження в пацієнтів основної групи середніх оцінок інтенсивності післяопераційного болю за NRS при порівнянні з доопераційним показником (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок): у спокої через 6 годин ($|z| = -6,706$; $p<0,001$), через 12

годин ($|z| = -6,802$; $p < 0,001$), через 18 годин ($|z| = -6,788$; $p < 0,001$) та через 24 годин ($|z| = -6,822$; $p < 0,001$) та при рухах через 6 годин після операції $|z| = -6,475$; $p = 0,037$), через 12 годин ($|z| = -6,753$; $p < 0,001$), через 18 годин ($|z| = -6,777$; $p < 0,001$) та через 24 годин ($|z| = -6,812$; $p < 0,001$).

Динаміка середніх оцінок больового синдрому, наведена на рисунку 5.1, демонструє зниження інтенсивності болю порівняно з попереднім етапом спостереження як в спокої, так і під час рухів пацієнтів ($p < 0,05$).

На рис. 5.1 наведена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи

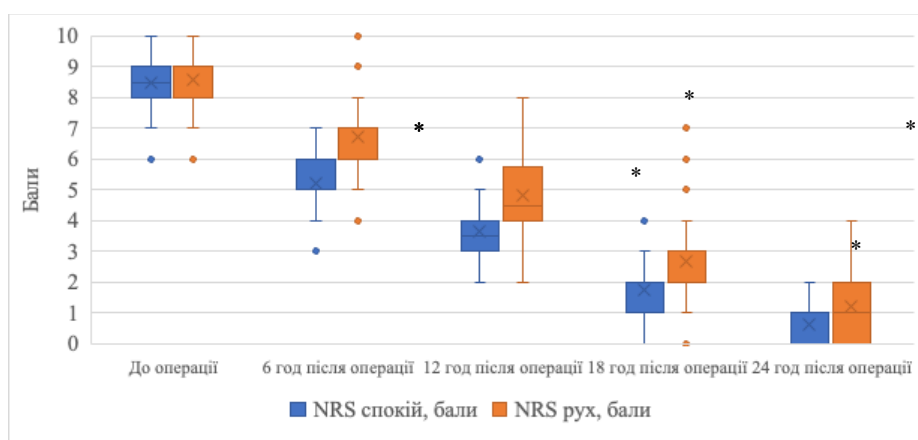


Рис. 5.1. Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи ($n=60$).

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квантилів (коробка) і 10 – 90-м – квантилів (вуса); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з попереднім етапом спостереження $p < 0,05$.

Так, у спокої у порівнянні з попереднім етапом спостереження інтенсивність болю через 6 годин після операції зменшилася в 1,6 рази ($p < 0,001$), через 12 годин – на 29,9% ($p < 0,001$), через через 18 годин – в 2,1 рази ($p < 0,001$), через 24 години – в 2,7 рази ($p < 0,001$) і меншою мірою при

рухах: через 6 годин після операції зменшилася на 21,6% ($p<0,001$), через 12 годин – на 28,3% ($p<0,001$), через 18 годин – в 1,8 рази ($p<0,001$), через 24 години – в 2,2 рази ($p<0,001$) (рис. 5.1).

Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Порівняння середніх оцінок інтенсивності болю після операції в пацієнтів досліджуваних груп з'ясувало, що пацієнти основної групи мали більш низькі показники шкали NRS у стані спокої, ніж хворі контрольної групи: через 6 години після операції на 10,5% ($5,23\pm0,81$ проти $5,85\pm1,36$ балів у контрольній групі; $p=0,003$), через 12 годин на 32,7% ($3,67\pm0,99$ проти $5,45\pm1,79$ бали відповідно; $p<0,001$), через 18 годин у 2,8 рази ($1,73\pm0,94$ проти $4,87\pm1,66$ бали відповідно; $p<0,001$), через 24 години у 3,6 рази ($0,63\pm0,66$ проти $2,3\pm1,01$ балів, $p<0,001$) (рис. 5.2).

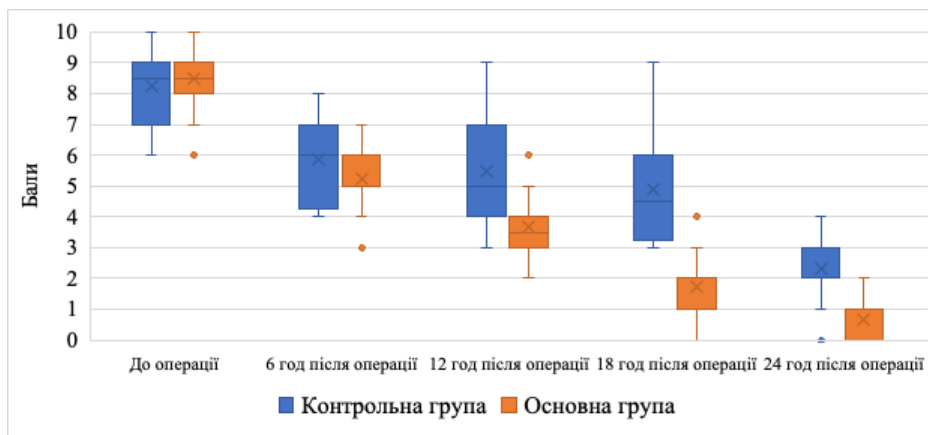


Рис. 5.2. Порівняння оцінок інтенсивності післяопераційного больового синдрому за NRS у спокої в пацієнтів контрольної ($n=60$) та основної ($n=60$) групи. Примітка: результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25 – 75-м квіртіль (коробка) і 10 – 90-м – квіртіль (вуса).

Подібну динаміку відмічено й щодо змін показників за шкали NRS при рухах пацієнтів, а саме: середні показники за цією шкалою при рухах були достовірно нижчими в основній групі, порівняно з контрольною: через 12 годин на 17,7% ($4,82 \pm 1,36$ проти $5,85 \pm 1,69$ балів; $p < 0,001$), через 18 годин в 2 рази ($2,7 \pm 1,36$ проти $5,83 \pm 1,67$ балів; $p < 0,001$), через 24 години в 2,8 рази ($1,22 \pm 1,25$ проти $3,47 \pm 1,42$ балів; $p < 0,001$), (рис. 5.3).

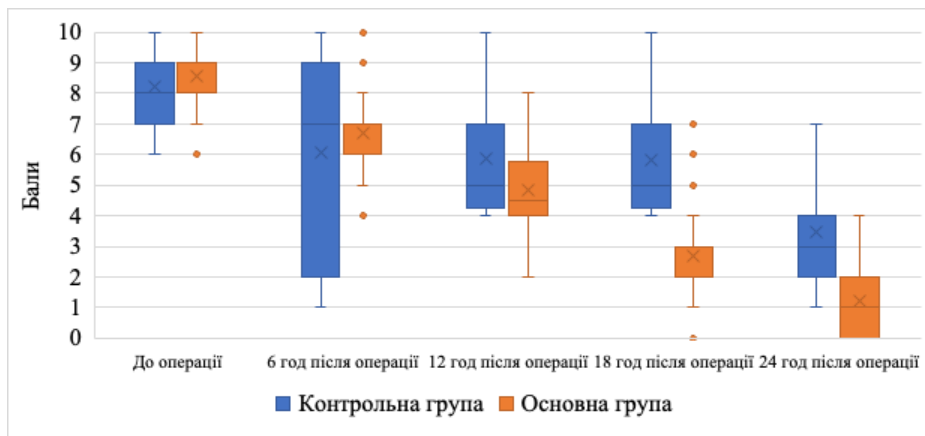


Рис. 5.3. Порівняння оцінок інтенсивності післяопераційного больового синдрому за NRS при рухах у пацієнтів контрольної ($n=60$) та основної ($n=60$) групи. Примітка: результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25 – 75-м квантилів (коробка) і 10 – 90-м – квантилів (вуса).

При порівнянні інтенсивності післяопераційного болю в аналізованих групах з'ясовано статистично значуще вищу кількість пацієнтів із відсутністю болю або легким больовим синдромом ($NRS \leq 3$ бали) в основній групі, порівняно з групою контролю: через 12 годин після операції в спокої (48,3% проти 10% відповідно; СШ: 8,42; 95% ДІ [3,15-22,5], $p < 0,001$) та при рухах (11,7% проти 1,7% відповідно; СШ: 7,79; 95% ДІ [1,02-65,4], $p = 0,028$); через 18 годин в спокої (80% проти 25%; СШ: 12,0; 95% ДІ [5,07-28,39], $p < 0,001$) та при рухах (80% проти 25%; СШ: 12,0; 95% ДІ [5,07-28,4], $p < 0,001$); через 24

години в спокої (98,3% проти 80%; СШ: 14,8; 95% ДІ [1,85-117,5], $p=0,001$) та при рухах (90% проти 78,3%; СШ: 2,49; 95% ДІ [0,88-7,07], $p=0,08$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняння частоти больового синдрому різної інтенсивності у пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) груп

Етапи спостереження після операції	Інтенсивність больового синдрому	Оцінка за NRS у спокої		Оцінка за NRS при рухах	
		Група контролю (n=60)	Основна група (n=60)	Група контролю (n=60)	Основна група (n=60)
		M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ
6 годин	відсутній/легкий	1 (1,7%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	0
	помірний	23 (38,3%)	56 (93,4%)	19 (31,7%)	31 (51,7%)
	сильний	36 (60%)	2 (3,3%)	40 (66,7%)	29 (48,3%)
12 годин	відсутній/легкий	6 (10%)	29 (48,3%)*	1 (1,7%)	7 (11,7%)*
	помірний	36 (60%)	31 (51,7%)	39 (65%)	43 (71,7%)
	сильний	18 (30%)	0	20 (33,3%)	10 (16,7%)
18 годин	відсутній/легкий	15 (25%)	48 (80%)*	15 (25%)	48 (80%)*
	помірний	34 (56,7%)	12 (20%)	23 (38,3%)	11 (18,3%)
	сильний	11 (18,3%)	0	20 (33,3%)	1 (1,7%)
24 годин	відсутній/легкий	48 (80%)	59 (98,3%)*	47 (78,3%)	54 (90%)
	помірний	9 (15%)	1 (1,7%)	8 (13,3%)	6 (10%)
	сильний	0	0	3 (5%)	0

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з іншою групою $p<0,05$.

Встановлено, що протягом перших шести годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі (СШ: 9,94; 95% ДІ [4,3-23,02], $p<0,001$), через 12 годин – 31 (51,7%) проти 9 (15%) відповідно (СШ: 6,06; 95% ДІ [2,54-14,47], $p<0,001$), через 18 годин – 20 (33,3%) проти 1 (1,7%) відповідно (СШ: 29,5; 95% ДІ [3,81-228,7], $p<0,001$), через 24 години – 2 (3,3%) проти 0 ($p=0,154$). У пацієнтів основної групи потреба в наркотичному анальгетику протягом першої доби після операції була достовірно меншою, ніж у хворих контрольної групи – медіана 10 мг/добу, P_{25} - P_{75} [10-17,5] мг/добу проти 20 [10-30] мг/добу відповідно ($p=0,002$).

Як видно з табл. 5.3, в основній групі адекватного знеболення в спокої (оцінка за NRS 3 і менше балів) вдалося досягнути в спокої в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю, через 12 годин після операції (СШ: 8,42; 95% ДІ [3,15-22,5]), через 18 годин (СШ: 12,0; 95% ДІ [5,07-28,39]) через 24 години (СШ: 14,8; 95% ДІ [1,85-117,5]), а також при рухах (зменшення інтенсивності болю за NRS ≤ 4 балів) через 12 годин після операції – 7 (11,7%) проти 1 (1,7%) відповідно (СШ: 7,79; 95% ДІ [1,02-65,42], $p=0,028$), через 18 годин – 53 (88,3%) проти 15 (25%) відповідно, (СШ: 22,7; 95% ДІ [8,52-60,59], $p<0,001$), через 24 години – 59 (83,3%) проти 49 (81,7%) відповідно (СШ: 13,2; 95% ДІ [1,65-106,2], $p=0,002$).

Отримані дані свідчать, що використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватного знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%) відповідно (СШ: 3,0; 95% ДІ [1,08-8,37], $p=0,031$). Натомість у 6 (10%) пацієнтів основної групи та 15 (25%) хворих контрольної групи виявлена недостатня ефективність післяопераційної аналгезії з оцінки інтенсивності болю за NRS >3 балів у

спокої та/або >4 балів при рухах протягом перших 24 годин післяопераційного періоду.

Порівняння середнього доопераційного показника ЧСС із післяопераційними в пацієнтів основної групи (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок) виявлено його достовірне зниження через 6 годин після операції на 8,8% ($|z| = -6,0$; $p < 0,001$), через 12 годин на 16,7% ($|z| = -6,72$; $p < 0,001$), через 18 годин на 17,6% ($|z| = -6,73$; $p < 0,001$) та через 24 години на 21,1% ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$). Достовірних відмінностей між групами щодо середніх показників ЧСС на етапах дослідження виявлено не було (рис. 5.4).

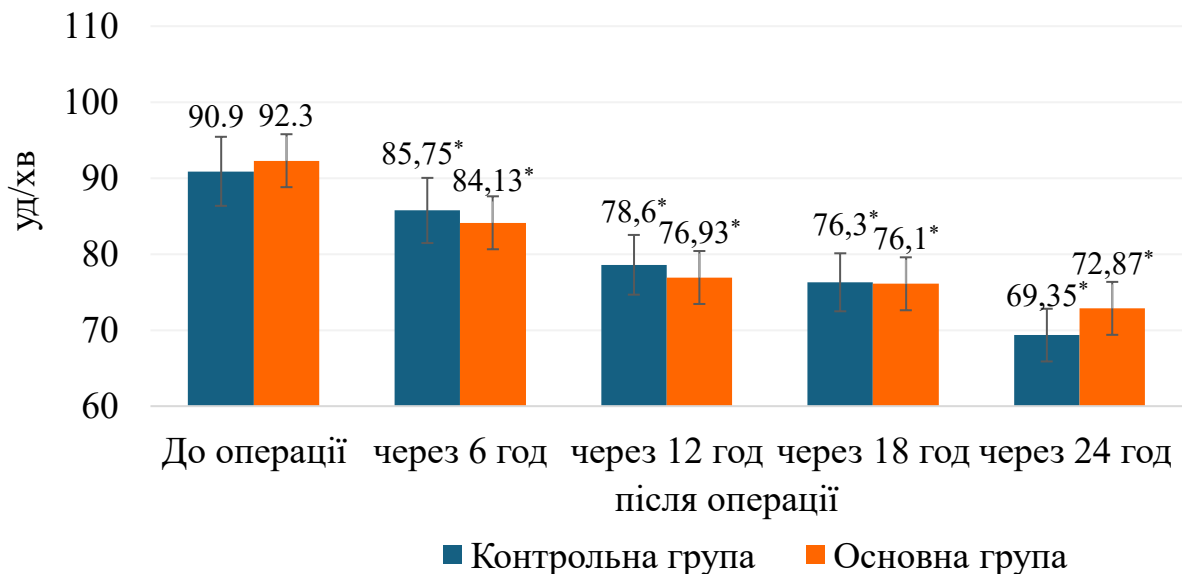


Рис. 5.4. Динаміка оцінки частоти серцевих скорочень на етапах спостереження в пацієнтів контрольної групи ($n=60$) та основної групи ($n=60$).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей ЧСС порівняно з його показником до операції $p < 0,05$.

Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через 6 годин після операції на 5,7% ($|z| = -5,86$; $p < 0,001$), через 12 годин на 11,5% ($|z| = -6,63$; $p < 0,001$), через 18 годин на 13,7% ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$) та через 24 години на 14,7% ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$) (рис. 5.5-А) та діастолічного АТ порівняно з

аналогічним доопераційним показником через 6 годин після операції на 8,0% ($|z| = -6,75$; $p < 0,001$), через 12 годин на 14,2% ($|z| = -6,75$; $p < 0,001$), через 18 годин на 19,7% ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$) та через 24 години на 25,2% ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$) (рис. 5.5-Б).

Як видно на рис. 5.5-А, середні значення систолічного на всіх етапах післяопераційного спостереження були достовірно нижчими в пацієнтів основної групи, ніж у хворих контрольної групи, а саме: через 6 годин після операції на 4,8% ($137,8 \pm 10,91$ проти $144,8 \pm 10,87$ мм рт. ст. відповідно, $p = 0,001$), через 12 годин після операції на 7,2% ($129,4 \pm 12,32$ проти $139,5 \pm 12,85$ мм рт. ст., $p < 0,001$), через 18 годин після операції на 4,6% ($126,1 \pm 11,13$ проти $132,2 \pm 12,78$ мм рт. ст., $p = 0,007$), через 24 годин після операції на 4% ($124,7 \pm 10,68$ мм рт. ст. проти $129,9 \pm 13,93$ мм рт. ст., $p = 0,024$).

Виявлена динаміка гемодинамічних показників в пацієнтів основної групи віддзеркалює більш ефективне зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому, ніж у хворих контрольної групи, що підтверджує й динаміка стресових маркерів на етапах післяопераційного спостереження (рис. 5.6, 5.7).

Як видно з рис. 5.6, у пацієнтів основної групи виявлено статистично значуще зменшення концентрації кортизолу в крові в порівнянні з його середнім значенням перед премедикацією і на 23,7% інтраопераційно ($|z| = -3,48$; $p < 0,001$), в 3 рази через 6 годин після операції ($|z| = -6,41$; $p < 0,001$), в 7,6 разів через 12 годин після операції ($|z| = -6,74$; $p < 0,001$), а згідно з даними рис. 5.7, подібну динаміку виявили й середні рівні глюкози крові, котрі порівняно з її середнім значенням перед премедикацією були достовірно нижчими на 13,9% інтраопераційно ($|z| = -6,13$; $p < 0,001$), на 20,5% через 6 годин після операції ($|z| = -6,5$; $p < 0,001$), на 21,3% через 12 годин ($|z| = -6,38$; $p < 0,001$), на 21,7% через 18 годин ($|z| = -6,22$; $p < 0,001$), на 22,6 % через 24 години ($|z| = -6,34$; $p < 0,001$).

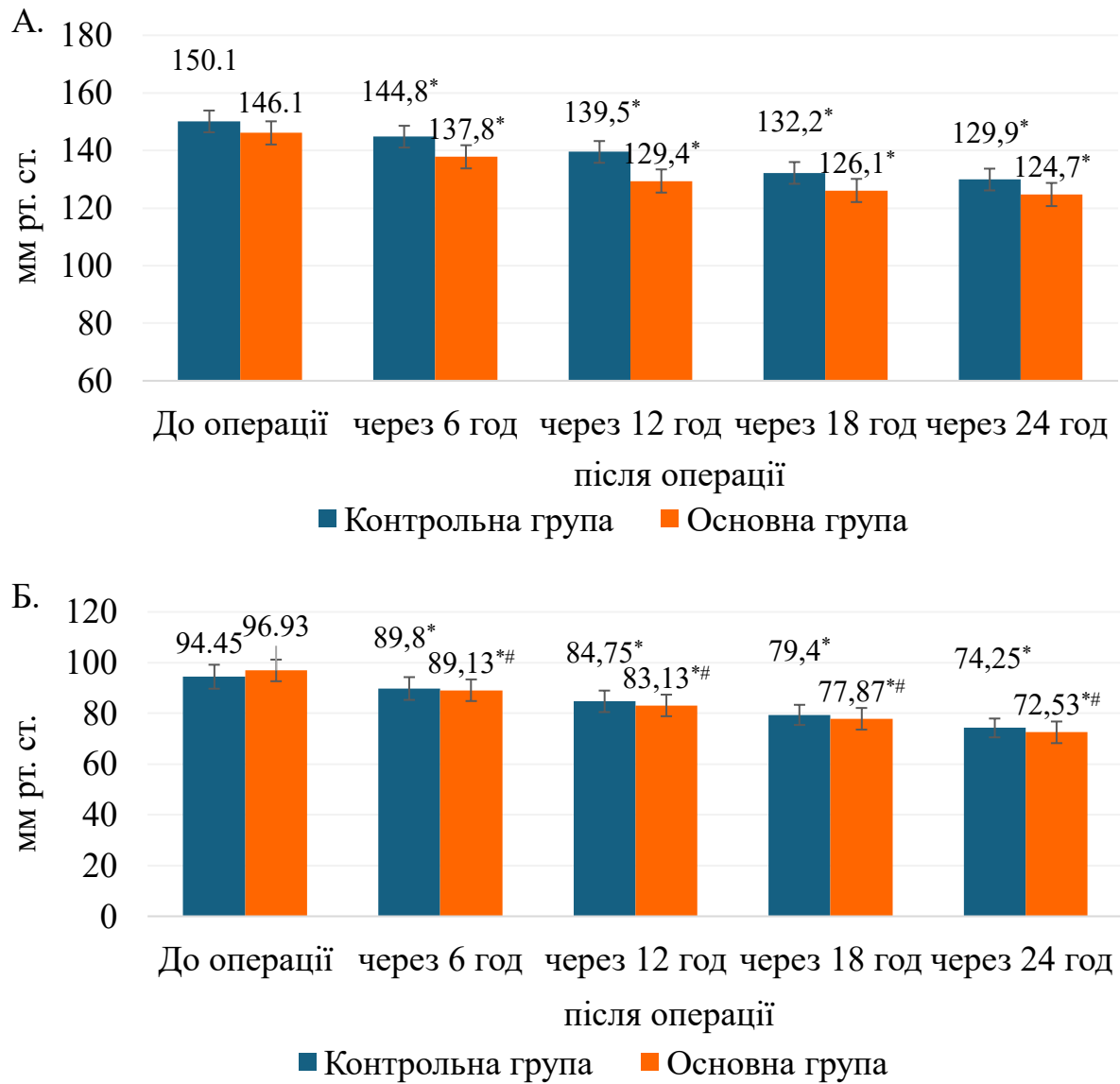


Рис. 5.5. Динаміка оцінки систолічного (А) та діастолічного (Б) артеріального тиску на етапах спостереження в пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) групи.

Примітка: * – рівень значущості відмінностей АТ порівняно з його показником до операції $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей АТ порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

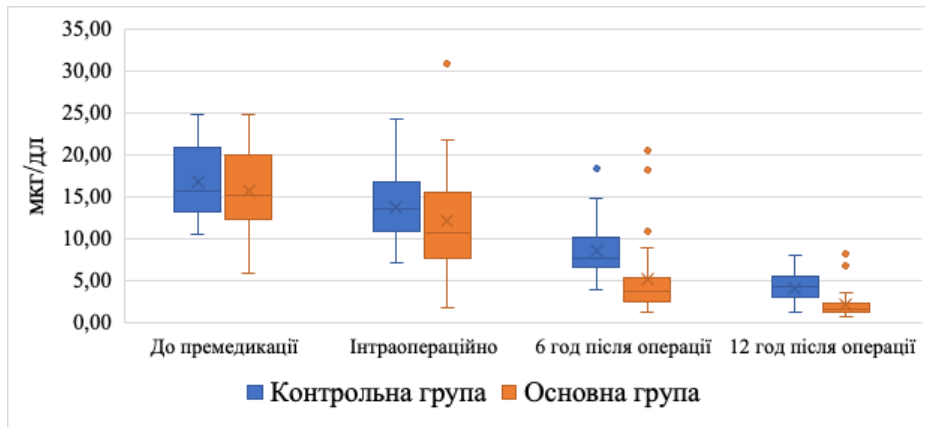


Рис. 5.6. Зміни рівнів кортизолу в сироватці крові на етапах спостереження в пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) групи.

Примітка: результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квартилів (коробка) і 10 – 90-м – квартилів (вуса); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з показником до премедикації $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей АТ порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

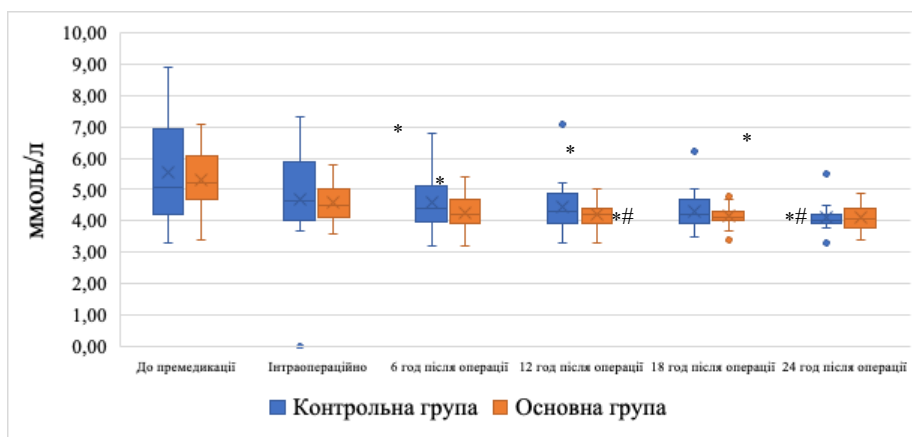


Рис. 5.7. Зміни рівнів глюкози в сироватці крові на етапах спостереження в пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) групи.

Примітка: Результати представлені у вигляді медіани (лінія), 25 – 75-м квартилів (коробка) і 10 – 90-м – квартилів (вуса); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з показником до премедикації $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей АТ порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Середні рівні кортизолу крові достовірно не відрізнялися між порівнюваними групами перед премедикацією та інтраопераційно (відповідно $16,66 \pm 4,2$ мкг/дл та $13,78 \pm 4,09$ мкг/дл в контрольній групі, $15,75 \pm 5,13$ мкг/дл і $12,01 \pm 5,89$ в основній групі, $p > 0,05$) (рис. 5.6), тоді як статистично значущі відмінності між цими групами встановлено в післяопераційному періоді, коли середні показники рівнів кортизолу в сироватці крові були достовірно нижчим у пацієнтів основної групи: через 6 годин після операції в 1,6 рази ($5,2 \pm 4,43$ мкг/дл проти $8,51 \pm 3,48$ мкг/дл у контрольній групі, $p < 0,001$) та через 12 годин після операції в 2 рази ($2,08 \pm 1,63$ мкг/дл $4,11 \pm 1,77$ мкг/дл відповідно, $p < 0,001$).

Щодо рівнів глюкози крові в періопераційному періоді, то її середні показники перед премедикацією та інтраопераційно між досліджуваними групами не відрізнялися (відповідно $5,56 \pm 1,51$ ммоль/л і $4,71 \pm 1,51$ ммоль/л в контрольній групі та $5,33 \pm 0,88$ ммоль/л і $4,59 \pm 0,53$ ммоль/л у пацієнтів основної групи; $p > 0,05$), проте середні показники концентрації глюкози в крові були достовірно нижчими в основній групі на 7,9% через 6 годин після операції ($4,23 \pm 0,52$ ммоль/л проти $4,6 \pm 0,86$ ммоль/л у хворих контрольної групи, $p = 0,006$) та на 5,8% після операції ($4,19 \pm 0,39$ ммоль/л проти $4,45 \pm 0,81$ ммоль/л відповідно, $p = 0,029$) (рис. 5.7).

Протягом післяопераційного спостереження у хворих основної групи також виявлено достовірне зниження середніх показників АлАТ на 8,6% (з $16,93 \pm 3,52$ Од/л до $15,47 \pm 2,76$ Од/л; $p = 0,003$), водночас достовірних змін АсАТ і креатиніну сироватки крові в післяопераційному періоді виявлено не було, як і статистично значущих відмінностей цих показників між порівнюваними групами пацієнтів ($p > 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Середні показники АлАТ, АсАТ і креатиніну в сироватці крові в пацієнтів контрольної та основної групи

Етапи спостереження	АлАТ, Од/л		АсАТ, Од/л		Креатинін, мкмоль/л	
	Група контролю (n=60)	Основна група (n=60)	Група контролю (n=60)	Основна група (n=60)	Група контролю (n=60)	Основна група (n=60)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
12 годин після операції	16,18± 2,33	16,93± 3,52	10,61± 1,63	10,08± 2,34	68,85± 14,76	71,63± 23,79
24 години після операції	14,53± 2,65	15,47± 2,76*	10,24± 2,07	9,92± 3,25	64,1± 12,32	70,177± 22,9

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості показника порівняно з попереднім етапом дослідження $p < 0,05$.

Загальна оцінка за опитувальником якості відновлення пацієнта QoR-15 була статистично значуще вищою в пацієнтів основної групи – $132,4 \pm 6,6$ балів, ніж у пацієнтів контрольної групи – $124,8 \pm 8,51$ балів ($p < 0,001$).

Якість відновлення пацієнтів після оперативного втручання була класифікована як відмінна (QoR-15 > 135 балів), добра (QoR-15 122-135 балів), помірна (QoR-15 90-121 балів) або погана (QoR-15 < 90 балів).

З'ясовано, що достовірно більша кількість пацієнтів основної групи відповідали критерію відмінного та доброго відновлення після операції – 57 (95%) проти 42 (70%) у контрольній групі (СШ: 8,14; 95% ДІ [2,25-29,45], $p < 0,001$) (рис. 5.8).

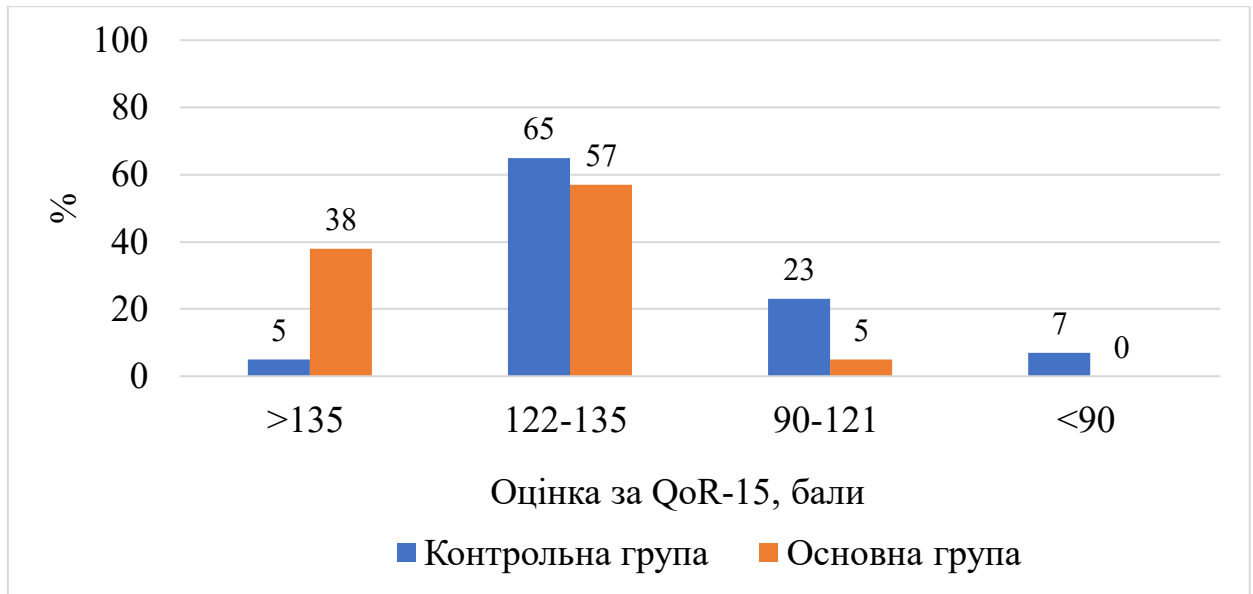


Рис. 5.8. Порівняння якості післяопераційного відновлення в пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) груп.

Для вивчення ефективності використання нефопаму гідрохлориду в пацієнтів віком ≤ 45 років, 46-65 років і > 65 років проведено порівняння показників інтенсивності болю, гемодинаміки та стресової відповіді в хворих основної та контрольної груп відповідної вікової категорії. З'ясовано, що середні оцінки болю за NRS були достовірно нижчими в пацієнтів основної групи в порівнянні з аналогічними показниками групи контролю в віковій категорії ≤ 45 років в спокої через 18 та 24 години після операції в 2 та 2,7 разів відповідно ($p < 0,01$), при рухах через 18 та 24 години в 1,7 рази ($p < 0,05$); у віковій категорії 46-65 років – у спокої через 6 годин після операції на 10% ($p = 0,014$), через 12 годин в 1,6 рази ($p < 0,001$), через 18 годин в 2,8 рази ($p < 0,001$), через 24 годин в 3,1 рази ($p < 0,001$), при рухах через 12 годин на 14,2% ($p = 0,032$), через 18 годин в 2 рази ($p < 0,001$), через 24 годин в 3 рази ($p < 0,001$); у віковій категорії > 65 років – у спокої через 6 годин після операції на 18,2% ($p = 0,002$), через 12 годин в 1,7 рази ($p < 0,001$), через 18 годин в 3,3 рази ($p < 0,001$), через 24 годин в 4,9 рази ($p < 0,001$), при рухах через 12 годин в 1,5 рази ($p < 0,001$), через 18 годин в 2,6 рази ($p < 0,001$), через 24 годин в 3,8 рази ($p < 0,001$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за шкалою NRS в залежності від віку пацієнтів
контрольної (n=60) та основної (n=60) груп**

Етапи спостереження	Групи	Оцінки інтенсивності больового синдрому					
		NRS спокій, бали			NRS рух, бали		
		≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)	≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)
		M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
До операції	контрольна	7,4±1,06	8,4±1,23	8,64±1,11	7,47±0,92	8,2±1,28	8,64±1,11
	основна	8,07±0,7	8,45±1,1	8,76±1,16	7,93±0,59	8,8±0,77	8,76±1,23
6 годин після операції	контрольна	4,8±1,21	6,0±0,79	6,36±1,5	5,6±2,06	6,3±2,79	7,12±2,7
	основна	5,07±0,88	5,4±0,68*	5,2±0,87*	6,8±1,32	6,75±1,02	6,64±1,15
12 годин після операції	контрольна	4,0±0,65	5,75±1,74	6,08±1,85	5,27±1,49	5,3±0,86	6,64±2,0
	основна	4,2±1,21	3,55±0,89*	3,44±0,82*	5,6±1,4	4,55±1,23*	4,56±1,29*
18 годин після операції	контрольна	4,33±1,5	4,35±0,88	5,6±1,98	5,27±1,49	5,3±0,45	6,6±1,98
	основна	2,13±1,13*	1,55±0,89*	1,64±0,81*	3,07±1,28*	2,6±1,31*	2,56±1,45*
24 години після операції	контрольна	1,6±1,06	2,5±0,69	2,56±1,04	2,73±1,03	3,45±1,1	3,92±1,68
	основна	0,6±0,74*	0,8±0,62*	0,52±0,65*	1,6±1,45*	1,15±0,99*	1,04±1,31*

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою в пацієнтів іншої групи в відповідній віковій категорії p<0,05.

В пацієнтів віком ≤ 45 років впливу нефопаму гідрохлориду на показники гемодинаміки після спинально-епідуральної анестезії виявлено не було. Натомість у віковій категорії 46-65 років встановлено статистично значуще нижчі середні показники систолічного АТ у пацієнтів основної групи порівняно з аналогічними показниками контрольної групи через 6 годин після операції на 4,4% ($p=0,031$), через 12 годин на 7% ($p=0,007$), через 18 годин на 5,7% ($p=0,039$), без достовірного впливу на показники ЧСС. А у віковій категорії >65 років на етапах післяопераційного спостереження в хворих основної групи були достовірно нижчими і середні показники систолічного АТ (через 6 годин після операції на 7,7% ($p<0,001$), через 12 годин на 11,4% ($p=0,001$), через 18 годин на 7,4% ($p<0,001$), через 24 години на 9,2% ($p<0,001$), і середні показники ЧСС (через 12 годин на 9,2% ($p<0,001$), через 18 годин на 5,4% ($p=0,016$) (табл. 5.6).

Також не було виявлено впливу нефопаму гідрохлориду й на середні показники концентрації кортизолу в крові в пацієнтів віком ≤ 45 років, за виключенням достовірно нижчих в 1,6 рази його концентрації через 12 годин після операції ($2,43 \pm 1,75$ мкг/дл в основній групі проти $3,8 \pm 1,79$ мкг/дл в групі контролю, $p=0,043$). Водночас, зареєстровані статистично значуще нижчі середні рівні цього показника у пацієнтів основної групи у вікових категоріях 46-65 років і >65 років через 6 годин після операції в 2 та 1,8 рази відповідно ($p<0,001$ та $p=0,001$) та через 12 годин після операції в 2 та 2,2 рази відповідно ($p<0,001$). Середні рівні глюкози крові між групами достовірно не відрізнялися в вікових категоріях ≤ 45 років та 46-65 років, але в пацієнтів >65 років зафіксовано статистично значуще нижчі концентрації цього показника через 6 та 12 годин після операції на 14,2% та 9,3% відповідно ($p=0,001$ та $p=0,022$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.6

Динаміка середніх показників гемодинаміки в залежності від віку пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) груп

Етапи спостереження	Групи	Показники гемодинаміки					
		Систолічний АТ, мм рт. ст.			Частота серцевих скорочень, уд./хв.		
		≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)	≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)
		M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
До операції	контрольна	139,0±6,11	149,6±12,91	157,2±14,99	86,8±11,97	92,0±12,2	92,48±7,48
	основна	139,8±11,37	146,7±17,37	149,5±15,38	92,73±9,35	93,95±7,33	90,72±6,44
6 годин після операції	контрольна	134,2±4,65	142,0±7,02	153,3±9,34	85,8±5,49	85,15±11,97	86,2±8,67
	основна	134,5±8,32	135,7±10,33*	141,5±11,96*	83,8±5,37	83,85±8,78	84,56±4,87
12 годин після операції	контрольна	126,2±5,45	136,4±8,68	149,8±9,94	76,4±6,47	72,85±11,93	84,52±7,14
	основна	127,3±9,26	126,8±12,2*	132,8±13,59*	77,13±8,57	77,0±9,66	76,76±7,45*
18 годин після операції	контрольна	119,0±5,59	132,4±11,66	139,9±10,25	72,2±4,83	74,5±11,39	80,2±5,29
	основна	121,9±10,96	124,9±10,39*	129,6±11,17*	76,7±8,05	76,0±8,66	75,88±6,89*
24 години після операції	контрольна	113,6±6,3	129,3±10,57	140,1±9,53	67,6±9,77	67,0±10,79	72,28±6,34
	основна	121,3±9,92*	124,0±10,48	127,2±11,03*	72,0±7,33	72,75±9,68	73,48±7,36

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою в пацієнтів іншої групи в відповідній віковій категорії p<0,05.

Таблиця 5.7

Динаміка середніх показників стресової відповіді в залежності від віку пацієнтів контрольної (n=60) та основної (n=60) груп

Етапи спостереження	Групи	Показники стресової відповіді					
		Кортизол, мкг/дл			Глюкоза, ммоль/л		
		≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)	≤45 років (n=15)	46-65 років (n=20)	>65 років (n=25)
		M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
Перед премедикацією	контрольна	14,29±4,22	17,18±3,42	17,67±4,36	5,62±2,1	4,88±1,12	6,07±1,16
	основна	16,82±5,25	16,86±4,78	14,21±5,13*	5,41±0,52	5,52±1,14	5,13±0,8*
Інтра-операційно	контрольна	14,61±5,71	13,22±2,92	13,71±3,82	5,06±1,09	4,52±0,79	4,66±2,07
	основна	11,5±3,77	11,12±4,84	13,03±7,53	4,69±0,63	4,48±0,55	4,61±0,44
6 годин після операції	контрольна	6,86±2,25	8,24±2,1	9,72±4,48	4,43±0,92	4,48±0,92	4,79±0,77
	основна	6,54±5,9	3,87±2,54*	5,45±4,49*	4,51±0,48	4,18±0,51	4,11±0,52*
12 годин після операції	контрольна	3,8±1,79	4,08±1,27	4,33±2,11	4,21±0,49	4,45±1,0	4,6±0,78
	основна	2,43±1,75*	1,95±1,35*	1,97±1,78*	4,41±0,32	4,06±0,29	4,17±0,45*

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з його оцінкою в пацієнтів іншої групи в відповідній віковій категорії p<0,05.

Дані, представлені на рис. 5.9, демонструють, що використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватного знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів віком 46-65 років – 19 (95%) проти 14 (70%) відповідно (СШ: 8,15; 95% ДІ [1,02-75,47], $p=0,037$), а також в достовірно більшій кількості пацієнтів віком >65 років – 23 (92%) проти 16 (64%) відповідно (СШ: 6,47; 95% ДІ [1,23-34,01], $p=0,017$) (рис. 5.9).

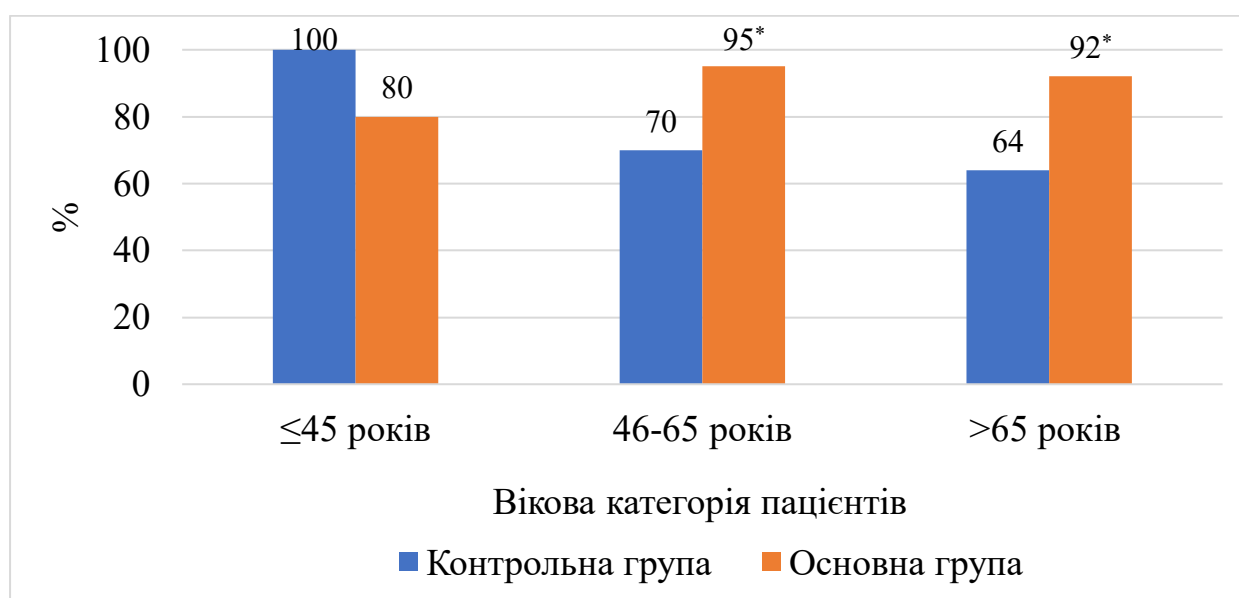


Рис. 5.9. Частота адекватного знеболення в спокої (NRS ≤ 3 балів) та при рухах (NRS ≤ 4 балів) в залежності від віку пацієнтів контрольної ($n=60$) та основної ($n=60$) груп: * – рівень значущості відмінностей показника порівняно з його оцінкою в пацієнтів іншої групи в відповідній віковій категорії $p<0,05$.

Загальна оцінка за опитувальником якості відновлення пацієнта QoR-15 була статистично значуще вищою в пацієнтів основної групи в усіх вікових категоріях: ≤ 45 років на 5,1% ($133,9 \pm 5,75$ балів проти $127,1 \pm 5,51$ балів у контрольній групі $p=0,002$), 46-65 років на 5,8% ($134,1 \pm 5,26$ балів

проти $126,3 \pm 7,97$ балів відповідно, $p=0,001$), >65 років $8,4\%$ ($128,6 \pm 10,7$ балів проти $117,8 \pm 16,4$ балів відповідно, $p=0,008$) (рис. 5.10).

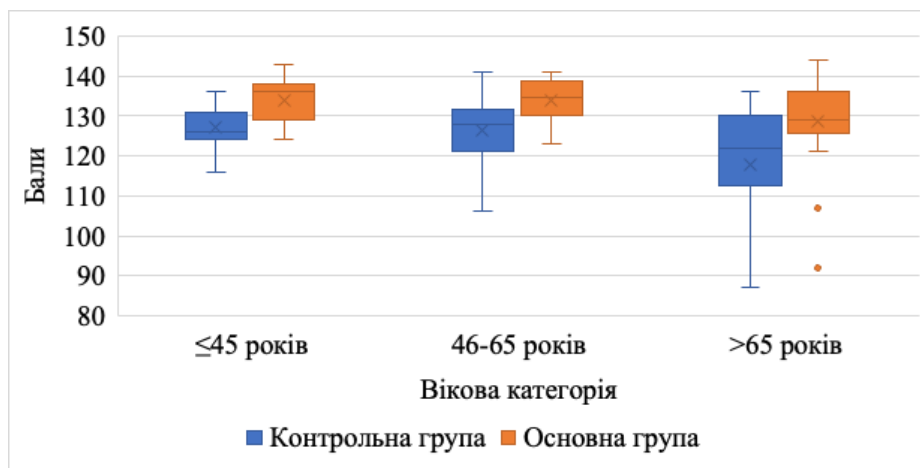


Рис. 5.10. Порівняння загальних оцінок якості післяопераційного відновлення в контрольній ($n=60$) та основній ($n=60$) групах у залежності від віку пацієнтів.

Встановлено, що достовірно більша кількість пацієнтів основної групи відповідали критерію відмінного відновлення після операції в віковій категорії ≤ 45 років – $53,5\%$ проти $6,6\%$ у контрольній групі (СШ $16,0$; 95% ДІ $[1,66-154,6]$, $p=0,005$), $46-65$ років – 40% проти 5% відповідно (СШ $12,67$; 95% ДІ $[1,4-114,4]$, $p=0,008$) та >65 років – 28% проти 4% відповідно (СШ $9,3$; 95% ДІ $[1,05-82,77]$, $p=0,021$) (табл. 5.8).

Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Таблиця 5.8

**Порівняння якості післяопераційного відновлення в
контрольній (n=60) та основній (n=60) групах у залежності від віку
пацієнтів**

QoR-15, бали	Групи	Вікова категорія		
		≤45 років	46-65 років	>65 років
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
>135	контрольна	1 (6,6%)	1 (5%)	1 (4%)
	основна	8 (53,3%)*	8 (40%)*	7 (28%)*
122-135	контрольна	11 (73,3%)	13 (65%)	11 (44%)
	основна	7 (46,7%)	12 (60%)	15 (60%)
90-121	контрольна	3 (20%)	6 (30%)	9 (36%)
	основна	0	0*	3 (12%)*
<90	контрольна	0	0	4 (16%)
	основна	0	0	0*

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показника порівняно з його оцінкою в пацієнтів іншої групи в відповідній віковій категорії $p < 0,05$.

Висновки до Розділу 5.

Встановлено, що протягом перших шести годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі (СШ: 9,94; 95% ДІ [4,3-23,02], $p < 0,001$), через 12 годин – 31 (51,7%) проти 9 (15%) відповідно (СШ: 6,06; 95% ДІ [2,54-14,47], $p < 0,001$), через 18 годин – 20 (33,3%) проти 1 (1,7%) відповідно (СШ: 29,5; 95% ДІ [3,81-228,7], $p < 0,001$), через 24 години – 2 (3,3%) проти 0 ($p = 0,154$). У пацієнтів основної групи потреба в наркотичному анальгетику протягом першої доби після операції була достовірно меншою, ніж у хворих

контрольної групи – медіана 10 мг/добу, P_{25} - P_{75} [10-17,5] мг/добу проти 20 [10-30] мг/добу відповідно ($p=0,002$).

Отримані дані свідчать, що використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватне знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%) відповідно (СШ: 3,0; 95% ДІ [1,08-8,37]), зокрема, в достовірно більшій кількості пацієнтів віком 46-65 років (СШ: 8,15; 95% ДІ [1,02-75,47]) та >65 років (СШ: 6,47; 95% ДІ [1,23-34,01]). А також отримані результати підтвердили ефективність застосування нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії для підвищення якості післяопераційної відновлення – критерію відмінного та доброго відновлення після операції згідно з QoR-15 відповідали достовірно більша кількість пацієнтів основної групи – 95% проти 70% у контрольній групі (СШ: 8,14; 95% ДІ [2,25-29,45]).

Результати досліджень даного розділу наведено в публікації:

1. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. Медицина невідклад. станів. 2025 Jan; 20(8):759–64. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813>.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЕННЯ

Як відомо, біль є одним із найпоширеніших проявів у післяопераційному періоді. Тому вкрай важливо розробити чіткі багатогранні рекомендації щодо лікування післяопераційного болю, які включатимуть індивідуальні фармакологічні та нефармакологічні втручання, щоб допомогти пацієнтам краще відновитися та бути задоволеними результатами операції. Неправильне лікування післяопераційного болю може сприяти медичним ускладненням, включаючи пневмонію, тромбоз глибоких вен, інфекцію та уповільнене загоєння, а також розвитку хронічного болю. Тому важливо, щоб усі пацієнти, які переносять операцію, отримували адекватне лікування болю. Однак останні дані свідчать, що наразі це не так [161,162].

Ефективне лікування болю є критично важливим для післяопераційного відновлення при захворюваннях та травмах опорно-рухового апарату, але часто залишається недостатнім, навіть враховуючи впровадження мультимодальної аналгезії. Незважаючи на багатообіцяючі інновації, зберігаються критичні прогалини в знаннях щодо порівняльної ефективності, оптимальних втручань та дозування, стратегій комбінування та впровадження, тому створення стандартизованих протоколів є важливими для впровадженням удосконалених мультимодальних режимів у клінічну практику [163-165].

Крім того, будь-яка операція є травмою для організму із розвитком стресової реакції [15,16]. При цьому, відбувається мобілізація сил пацієнта для забезпечення ефективного захисту від пошкодження та відновлення анатомічної цілісності та функцій ушкодженої тканини, органу чи системи органів [17,18,166]. Водночас, периопераційна неспецифічна адаптаційна реакція іноді може бути шкідливою та призвести до синдрому системної запальної відповіді, що характеризується стерильним запаленням, що

передуює метаболічній та нейроендокринній дисрегуляції.. Зроблено висновок, що належні передопераційні заходи, адекватні загальні анестетики, мультимодальна аналгезія знижують тягар хірургічної травми. Психонейроімунологія пропонує сьогодні глибоке розуміння зв'язку між емоційним стресом, імунітетом та результатами хірургічних втручань [167-169]..

Найвища інтенсивність болю зазвичай відчувається пацієнтом на 1-2 день після хірургічного втручання [4]. За оцінкою Coluzzi та співавт. (2019), поширеність сильного болю в перший день після операції досягає 39 %, а після деяких хірургічних втручань більше, ніж 75% пацієнтів відчувають помірний або сильний біль. При цьому, лише близько 10% пацієнтів з післяопераційним болем отримали адекватне лікування [23], Аналогічні дані наводять Petti та співавт. (2018): частота тривалого післяопераційного болю може досягати 85%, залежно від типу операції (ампутація кінцівки, повна заміна кульшового суглоба) [24]. Встановлено, що загальне середнє значення тяжкості болю та найсильнішого болю, який відчували пацієнти через 24 години, було вищим за середній загальний показник болю. Дослідження впливу болю на функції показало, що пацієнти відчували проблеми з фізичною активністю та сном. Найбільш вираженими побічними ефектами були нудота та сонливість, а найпоширенішими емоціями – тривога та безпорадність у післяопераційний період [170].

Отже, частота та наслідки післяопераційного болю зумовлюють підвищену увагу фахівців, оскільки ефективне післяопераційне знеболення здатне мінімізувати ризик розвитку післяопераційних ускладнень та витрат на ведення пацієнтів (тривалість перебування в стаціонарі, вартість лікування ускладнень тощо), пов'язаних з неконтрольованим болем [8,26]. Водночас, за узагальненими даними, менше половини всіх пацієнтів, які перенесли операцію, повідомляють про адекватне полегшення післяопераційного болю. Шкали оцінки болю зазвичай використовуються

для виявлення, контролю та відстеження інтенсивності болю. Зміни тяжкості та інтенсивності болю є ключовим показником післяопераційного лікування, який найкраще лікувати мультимодальним методом з використанням різноманітних знеболювальних препаратів та методів, що впливають на різні рецептори та механізми дії в периферичній та центральній нервовій системах [171,172].

Дані сучасної літератури демонструють, що біль як клінічна проблема була ретельно проаналізована: лікарі схильні класифікувати біль за тривалістю (гострий проти хронічний) та механізмом виникнення (ноцицептивний, нейропатичний та ноципластичний) [173]. Були розроблені протоколи лікування, засновані на наукових доказах, що обґрунтовують необхідність підвищення ефективності післяопераційного знеболення пацієнтів. Післяопераційне лікування болю забезпечує ефективне знеболення, підвищення комфорту пацієнта та сприяє швидкому одужанню, мінімізуючи при цьому небезпеки та побічні ефекти, пов'язані з знеболювальними препаратами [174-176]. Отже, мають бути проведені додаткові дослідження, які доведуть ефективність оцінки та лікування болю у пацієнтів з травмою нижніх кінцівок шляхом використання анальгетиків центральної дії із контролем інтенсивності болю та показників стресової відповіді прооперованих пацієнтів, що стало метою нашого дослідження.

Проведено порівняльний аналіз ефективності препаратів нефопаму гірохлориду, парацетамолу та кеторолаку, які використовувались в схемі мультимодального знеболення в періопераційному періоді при оперативних втручаннях у пацієнтів травматологічного профілю з травмою нижньої кінцівки. Виявленні переваги і недоліки базової мультимодальної методики анальгезії з використанням парацетамолу та кеторолаку в періопераційному періоді.

Для розв'язання виникаючих проблем нами були обстежено 120 пацієнтів віком від 19 до 94 років (в середньому ($M \pm \sigma$) – $55,97 \pm 19,78$ років),

яким були проведені оперативні втручання на нижніх кінцівках в умовах спинальної анестезії. Пацієнти (47 чоловіків, 73 жінки) були розділені на дві групи: до контрольної групи (n=60) увійшли пацієнти, яким проводилося базове мультимодальне знеболення (кеторолак, ацетамінофен), а пацієнтам основної групи (n=60), окрім базового мультимодального знеболення, отримували нефопам гідрохлорид (20 мг 4 рази на добу) внутрішньом'язово. Учасники в групах дослідження були порівнянні за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ), ступенем анестезіологічного ризику, видами та тривалістю оперативного втручання.

Ці призначення узгоджуються з даними Fletcher та співавт. (2008), які провели національне опитування щодо післяопераційного знеболення через 24 години після операції (n=1900 дорослих пацієнтів). Призначені неопіюїдні анальгетики включали ацетамінофен (90,3%), кетопрофен (48,5%) і нефопам (21,4%) [84]. Застосування нефопаму базується на світових даних, що нефопам використовується як альтернатива опіюїдам для знеболювання у пацієнтів із помірним або сильним болем, анальгетичний ефект якого визнано синергічним з ефектом кетопрофену та адитивним з ефектом парацетамолу [138,177].

Також оцінювали інтенсивність післяопераційного больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою (Numeric Rating Scale, NRS), частоту споживання наркотичних анальгетиків, концентрацію кортизолу в сироватки крові. Інтенсивність післяопераційного больового синдрому за NRS оцінювали в спокої та при рухах.

У межах кожної з груп пацієнтів поділили на 3 підгрупи за віковими категоріями. Таким чином, у контрольній групі було виділено 1К підгрупу – 15 пацієнти віком від 18 до 45 років, 2К – 20 пацієнтів віком від 46 до 65 років та 3К – 25 пацієнтів віком 66 і більше років. В основній групі було сформовано 1-О (n=24), 2-О (n=18) та 3-О (n=18) підгрупи відповідних вікових категорій.

Психогенні особливості пацієнтів вивчали за допомогою шкали катастрофізації болю (Pain Catastrophizing Scale, PCS)

Лабораторні дослідження до і після операції включали загальноклінічний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі, аналіз на групу крові та резус-фактор, визначення вмісту глюкози в крові, креатиніну, активності ферментів в крові – АлАт і АсАт, за показами – інші біохімічні показники: сечовина, вміст загального білірубіну та його фракцій, загального білка сироватки крові, натрію, калію, концентрація кортизолу в сировотці крові.

На першому етапі вивчення отриманих даних проведено аналіз динаміки інтенсивності больового синдрому в пацієнтів контрольної групи. Оцінка інтенсивності доопераційного больового синдрому варіювала від 6,0 до 10,0 балів, при рухах – 7-10 балів. Встановлено, що в передопераційному періоді переважна більшість пацієнтів контрольної групи (90%) мали сильний больовий синдром із оцінкою за NRS 7 і більше балів як в спокої, так і при рухах. Аналіз інтенсивності післяопераційного больового синдрому в пацієнтів контрольній групі показав, що через 6 годин після операції слабкий біль ($NRS \leq 3$ бали) в спокої мали 1 (1,7%), помірний ($NRS 4-6$ балів) – 23 (38,3%), сильний ($NRS \geq 7$ балів) – 36 (60%) осіб, а при рухах – 1 (1,7%), 19 (31,7%) та у 40 (66,7%) пацієнтів відповідно. Через 12 годин після хірургічного втручання в спокої слабкий біль був зареєстрований у 6 (10%), помірний – у 36 (60%), сильний – у 18 (30%) хворих, а при рухах – 1 (1,7%), 39 (65%) та 20 (33,3%) відповідно. Через 18 годин після операції в спокої слабкий біль мали 15 (25%), помірний – 34 (56,7%), 11 (18,3%) осіб, при рухах – 15 (25%), 23 (38,3%) та 20 (33,3%) відповідно. Нарешті, через 24 години після оперативного втручання на слабкий біль в спокої скаржилися 48 (80%) пацієнтів, на помірний – 9 (15%), а при рухах – 47 (78,3%), 8 (13,3%) та 3 (5%) хворих відповідно. В цілому отримані нами результати свідчать, що протягом 24 годин післяопераційного періоду в

контрольній групі обмежитись базовою мультимодальною схемою не вийшло, тому пацієнтам одноразово вводився морфін гідрохлорид (10 мг в/м). Порівняння середнього передопераційного показника ЧСС із післяопераційними в пацієнтів контрольної групи (тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок) виявлено його достовірне зниження через 6 годин після операції на 5,7%, через 12 годин на 13,5%, через 18 годин на 16,1% та через 24 години на 23,7% . Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через 6 годин після операції на 3,5% , через 12 годин на 7,1%, через 18 годин на 11,9% та через 24 години на 13,5%. та діастолічного АТ порівняно з аналогічним доопераційним показником через 6 годин після операції на 4,9% , через 12 годин на 10,3%, через 18 годин на 15,9% та через 24 години на 21,4% . Можна припустити, що виявлена динаміка гемодинамічних показників віддзеркалює зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому.

Зниження стресової відповіді організму в відповідь на зменшення інтенсивності больового синдрому доводить динаміка стресових маркерів на етапах моніторингу пацієнтів контрольної групи: рівнем кортизолу в сироватці крові, котрий у порівнянні з рівнем перед проведенням премедикації був інтраопераційно достовірно на 17,3% нижчим, а через 6 та 12 годин після операції – в 2 та 4,1 рази нижчим.

Пацієнтам основної групи (n=60) до базового мультимодального післяопераційного знеболення додавали нефопам. При цьому, середні оцінки інтенсивності больового синдрому за NRS у спокої через 6 години після операції склали в середньому $5,23 \pm 0,81$ балів, через 12 годин – $3,67 \pm 0,99$ балів, через 18 годин – $1,73 \pm 0,94$ балів і через 24 години – $0,63 \pm 0,66$ балів. З'ясовано, що при рухах інтенсивність післяопераційного болю в пацієнтів основної групи була достовірно більшою, ніж у стані

спокою на 22,1% через 6 годин після операції ($p<0,001$), на 23,8% через 12 годин після операції ($p<0,001$), на 35,9% через 18 годин після операції ($p<0,001$) та в 2 рази через 24 годин після операції ($p<0,001$) Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Порівняння середніх оцінок інтенсивності болю після операції в пацієнтів досліджуваних груп з'ясувало, що пацієнти основної групи мали більш низькі показники шкали NRS у стані спокої, ніж хворі контрольної групи: через 6 години після операції на 10,5% ($5,23\pm0,81$ проти $5,85\pm1,36$ балів у контрольній групі; $p=0,003$), через 12 годин на 32,7% ($3,67\pm0,99$ проти $5,45\pm1,79$ бали відповідно; $p<0,001$), через 18 годин у 2,8 рази ($1,73\pm0,94$ проти $4,87\pm1,66$ бали відповідно; $p<0,001$), через 24 години у 3,6 рази ($0,63\pm0,66$ проти $2,3\pm1,01$ балів, $p<0,001$).

Аналогічні результати було продемонстровано На та співавт. (2016), які оцінювали післяопераційний біль за допомогою NRS, а невідкладний анальгетик призначали, коли NRS був >5 . За NRS показник післяопераційного болю був значно нижчим у групі нефопаму, ($4,5\pm2,2$ проти $5,7\pm1,5$, відповідно), через 6 годин ($3,0\pm1,6$ проти $4,5\pm1,3$, відповідно) і через 24 години після операції ($3,1\pm1,1$ проти $3,8\pm1,5$) зі зниженням використанням невідкладних анальгетиків. Наприкінці 3 місяців після операції значно менше пацієток, які отримували нефопам, мали хронічний біль (36,6 проти 59,5 %) [146].

Подібну динаміку відмічено й щодо змін показників за шкали NRS при рухах пацієнтів, обґрунтовуючи основні методології ефективного лікування післяопераційного болю, зосереджуючись на необхідності використання ретельних інструментів оцінки болю, як це підкреслюється в існуючих рекомендаціях [178-180]. У нашому дослідженні за оцінкою NRS

середні показники при рухах були достовірно нижчими в основній групі, порівняно з контрольною: через 12 годин на 17,7% ($4,82 \pm 1,36$ проти $5,85 \pm 1,69$ балів; $p < 0,001$), через 18 годин в 2 рази ($2,7 \pm 1,36$ проти $5,83 \pm 1,67$ балів; $p < 0,001$), через 24 години в 2,8 рази ($1,22 \pm 1,25$ проти $3,47 \pm 1,42$ балів; $p < 0,001$).

Особливої уваги заслуговує встановлений асоціативний зв'язок, згідно з яким Sharma та співавт., проаналізував 25 досліджень, у яких досліджували вплив НПЗП або ацетамінофену та прийому опіоїдів у схемах післяопераційного знеболення. Автори повідомили, що переважна більшість цих досліджень показала, що ці аналгетики значно покращили лікування болю у перший і другий післяопераційний день і зменшили післяопераційне споживання морфіну [114]. Нами виявлено, що зниження споживання морфіну було найбільшим при комбінації двох аналгетиків (ацетамінофен + нефопам, ацетамінофен + НПЗП і трамадол + метамізол): - 23,9, -22,8 і -19,8 мг на 24 години, відповідно [147].

Нами встановлено, що протягом перших шести годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі.

Отримані нами дані свідчать, що використання нефопаму в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватного знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%), відповідно.

Аналогічну динаміку до зниження продемонстрували й середні показники систолічного та діастолічного АТ, а саме: достовірне зниження систолічного АТ порівняно з його доопераційним значенням через 6 годин після операції на 5,7% , через 12 годин - на 11,5%, через 18 годин - на 13,7%

та через 24 години - на 14,7%. Також ми спостерігали зниження діастолічного АТ порівняно з аналогічним передопераційним показником через 6 годин після операції на 8,0%, через 12 годин - на 14,2% , через 18 годин - на 19,7%) та через 24 години на 25,2%. Виявлена динаміка гемодинамічних показників в пацієнтів основної групи віддзеркалює більш ефективне зниження стресової відповіді організму в умовах зменшення інтенсивності больового синдрому, ніж у хворих контрольної групи, що підтверджує й динаміка стресових маркерів на етапах післяопераційного спостереження.

Отримані нами результати узгоджуються з даними більшості оглядового дослідження [76,104,181,182].

За концентрацією кортизолу в сировотці крові у пацієнтів основної групи виявлено статистично значуще зменшення в порівнянні з середнім значенням кортизолу перед премедикацією та на 23,7% інтраопераційно, в 3 рази - через 6 годин після операції, в 7,6 разів - через 12 годин після операції , подібну динаміку виявили й середні рівні глюкози крові.

На нашу думку, достовірно більша кількість пацієнтів основної групи відповідали критерію відмінного відновлення після операції.

Виявлена динаміка середніх оцінок інтенсивності больового синдрому за NRS у пацієнтів основної групи свідчить про ефективність використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань.

Багато досліджень продемонстрували схожі з отриманими нами результати [141,146]. Крім того, нефопам не викликає седації та не призводить до пригнічення дихання, не має антитромбоцитарної дії та може безпечно застосовуватися у пацієнтів літнього віку [139], що обґрунтувало використання нами препарату в 44 пацієнтів віком старше 65 років

Встановлено, що протягом перших 6 годин після операції достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового

знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі (СШ: 9,94; 95% ДІ [4,3-23,02], $p<0,001$), через 12 годин – 31 (51,7%) проти 9 (15%), відповідно (СШ: 6,06; 95% ДІ [2,54-14,47], $p<0,001$), через 18 годин – 20 (33,3%) проти 1 (1,7%), відповідно (СШ: 29,5; 95% ДІ [3,81-228,7], $p<0,001$), через 24 години – 2 (3,3%) проти 0 ($p=0,154$). У пацієнтів основної групи потреба в наркотичному анальгетику протягом першої доби після операції була достовірно меншою, ніж у хворих контрольної групи – медіана 10 мг/добу, P25-P75 [10-17,5] мг/добу проти 20 [10-30] мг/добу відповідно ($p=0,002$).

Отримані дані свідчать, що використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватне знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%) відповідно (СШ: 3,0; 95% ДІ [1,08-8,37]), зокрема, в достовірно більшій кількості пацієнтів віком 46-65 років (СШ: 8,15; 95% ДІ [1,02-75,47]) та >65 років (СШ: 6,47; 95% ДІ [1,23-34,01]). А також отримані результати підтвердили ефективність застосування нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії для підвищення якості післяопераційної відновлення – критерію відмінного та доброго відновлення після операції згідно з QoR-15 відповідали достовірно більша кількість пацієнтів основної групи – 95% проти 70% у контрольній групі.

ВИСНОВКИ

У сучасному медичному просторі, зокрема в травматології та ортопедії, проблема ефективного періопераційного знеболення залишається однією з ключових для забезпечення швидкого відновлення пацієнтів, попередження розвитку хронічного больового синдрому та покращення загальної якості життя. Ефективна аналгезія не лише сприяє комфорту пацієнта, але й є невід'ємною складовою успішної реабілітації, дозволяючи раніше розпочинати фізіотерапевтичні процедури та мобілізацію.

1. Проаналізувавши сучасні традиційні підходи до періопераційного знеболення в пацієнтів травматичного профілю, що часто базуються на використанні опіоїдних анальгетиків, мають свої обмеження, пов'язані з ризиком швидкого розвитку побічних ефектів, таких як нудота, блювота, седація, запори, а також потенціал для залежності та зловживання. Стандартні мультимодальні схеми на основі ацетамінофену та НПЗЗ не завжди ефективно впоруються із поставленими зачачами. Сучасний тренд – використання регіональних методик знеболення ефективно допомагає у вирішенні поставлених задач, однак досить часто пацієнти категорично відмовляються від проведення такого знеболення, також потрібно відмітити можливі скриті полівалентні алергічні реакції до місцевих анестетиків про які пацієнти не завжди знають і які можуть призвести до вкрай негативних наслідків. Це спонукає до пошуку та впровадження нових, безпечніших та ефективніших стратегій, зокрема в рамках мультимодального підходу, який передбачає комбіноване використання анальгетиків з різними механізмами дії.
2. Отримані нами результати продемонстрували, що застосування стандартного мультимодального знеболення на основі ацетамінофену та НПЗЗ в періопераційному періоді в пацієнтів травматологічно-

ортопедичного профілю показали недостатню ефективність аналгезії для досягнення цільових оцінок болю в спокої (за шкалою NRS ≤ 3 бали) та/або при рухах (за шкалою NRS ≤ 4 бали) протягом перших 24 годин періопераційного періоду. З'ясовано, що такі хворі в якості додаткового анальгетичного компонента потребували опіоїдів, зокрема в нашому випадку морфіну гідрохлориду.

3. Порівнявши ефективність традиційної мультимодальної схеми знеболення яка включала в себе ацетамінофен та НПЗЗ (контрольна група) і мультимодальну схему запропоновану нами з додаванням ненаркотичного анальгетика центральної дії нефопаму гідрохлориду (основна група) було встановлено, що протягом перших шести годин після оперативного втручання достовірно більша частка пацієнтів контрольної групи потребувала додаткового знеболення морфіну гідрохлоридом – 47 (78,3%) проти 16 (10%) в основній групі, через 12 годин – 31 (51,7%) проти 9 (15%) відповідно, через 18 годин – 20 (33,3%) проти 1 (1,7%) відповідно, через 24 години – 2 (3,3%) проти 0. Отримані дані свідчать, що використання нефопаму гідрохлориду в схемі мультимодальної аналгезії після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань дозволяє забезпечити протягом 24 годин післяопераційного періоду адекватне знеболення в спокої та при рухах (оцінка за NRS ≤ 3 та ≤ 4 бали, відповідно) в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж у групі контролю – 54 (90%) проти 45 (75%) відповідно.
4. Вивчили вплив анальгетика центрального механізму дії, нефопаму гідрохлориду як невідомого компонента в запропонованій нами мультимодальній схемі періопераційного знеболення на гемодинаміку та показники стресової відповіді пацієнтів після травматологічних і ортопедичних хірургічних втручань в умовах спинальної анестезії. З'ясували, що в пацієнтів віком ≤ 45 років впливу

нефопаму гідрохлориду на показники гемодинаміки після спинальної анестезії виявлено не було. Натомість у віковій категорії 46-65 років встановлено статистично значуще нижчі середні показники систолічного та діастолічного АТ у пацієнтів основної групи порівняно з аналогічними показниками контрольної групи через 6 годин після операції на 4,4% ($p=0,031$), через 12 годин на 7% ($p=0,007$), через 18 годин на 5,7% ($p=0,039$), без достовірного впливу на показники ЧСС. У віковій категорії >65 років на етапах періопераційного спостереження в хворих основної групи були достовірно нижчими середні показники систолічного та діастолічного АТ через 6 годин після операції на 7,7%, через 12 годин на 11,4%, через 18 годин на 7,4%, через 24 години на 9,2%, і середні показники ЧСС (через 12 годин на 9,2%, через 18 годин на 5,4%. Також не було виявлено впливу нефопаму гідрохлориду й на середні показники концентрації кортизолу в крові в пацієнтів віком ≤ 45 років, за виключенням достовірно нижчих в 1,6 рази його концентрації через 12 годин після операції ($2,43 \pm 1,75$ мкг/дл в основній групі проти $3,8 \pm 1,79$ мкг/дл в групі контролю, $p=0,043$). Водночас, зареєстровані статистично значуще нижчі середні рівні цього показника у пацієнтів основної групи у вікових категоріях 46-65 років і >65 років через 6 годин після операції в 2 та 1,8 рази відповідно та через 12 годин після операції в 2 та 2,2 рази відповідно. Середні рівні глюкози крові між групами достовірно не відрізнялися в вікових категоріях ≤ 45 років та 46-65 років, але в пацієнтів >65 років зафіксовано статистично значуще нижчі концентрації цього показника через 6 та 12 годин після операції на 14,2% та 9,3% відповідно.

5. Оцінивши якість періопераційного відновлення пацієнтів після травматологічних і ортопедичних оперативних втручань на нижній кінцівці після застосування нефопаму гідрохлориду як компоненту

програми раннього періопераційного відновлення, встановлено, що достовірно більша кількість пацієнтів основної групи відповідали критерію відмінного відновлення після операції в віковій категорії ≤ 45 років – 53,5% проти 6,6% у контрольній групі (СШ 16,0; 95% ДІ [1,66-154,6], $p=0,005$), 46-65 років – 40% проти 5% відповідно (СШ 12,67; 95% ДІ [1,4-114,4], $p=0,008$) та >65 років – 28% проти 4% відповідно (СШ 9,3; 95% ДІ [1,05-82,77], $p=0,021$)

Отже, інтеграція нефопаму гідрохлориду до схеми мультимодальної аналгезії після травматологічних та ортопедичних операцій на нижніх кінцівках представляє собою перспективний напрямок для оптимізації післяопераційного знеболення. Його ефективність у зменшенні інтенсивності болю та значне зниження потреби в наркотичних анальгетиках підкреслюють його цінність як важливого компонента сучасних протоколів мультимодальної аналгезії. Ці дані мають пряме практичне застосування та можуть бути рекомендовані для впровадження в клінічну практику з метою покращення результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів у періопераційному періоді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При плануванні ефективного періопераційного знеболення пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю з травмою нижньої кінцівки слід враховувати підвищений ризик виникнення гострого періопераційного болю який в свою чергу з часом може хронізуватись, розладів показників гемодинаміки як наслідок - подовжений період відновлення і збільшення матеріальних затрат для лікувального закладу на повноцінне відновлення пацієнта.

1. Для забезпечення ефективного періопераційного знеболення пацієнтів ортопедо - травматологічно профілю ми рекомендуємо в якості премедикації вводити ацетомінофен 1000 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно та нефопам гідрохлорид 20 мг внутрішньом'язово. Оперативне втручання проводити в умовах унілатеральної спинномозкової анестезії (СМА) з використанням 0,5% гіпербаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду, дозування якого розраховувати в залежності від ІМТ та зросту пацієнта, що становить від 12,5 до 15 мг. СМА виконувати на рівні L2-L3 в положенні лежачи на боці враженої кінцівки, після чого витримувався час 10 - 15 хв для того, щоб розвинувся ефективний сенсорний блок. При виникненні

2. СМА-індуковану гіпотензію - корекцію проводити внутрішньовенним введенням розчину норадреналіну, контрольованими болюсами по 5-10 мкг та/або постінфузією збалансованого кристалоїдного розчину. Періопераційне мультимодальне знеболення до складу якого входить ацетамінофен, кеторолак та нефопам гідрохлорид вводити кожні 6-8 годин із моменту премедикації: ацетамінофен 1000 мг кожні 6 годин, кеторолак 30 мг кожні 8 годин, нефопам гідрохлорид 20 мг кожні 6 годин.

3. Інтенсивність періопераційного больового синдрому оцінювати в спокої

та при рухах за числовою рейтинговою шкалою (Individualized Numeric Rating Scale – NRS) з подальшою реєстрацією пацієнтом/лікарем в завчасно підготовлений опитувальник.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Blichfeldt-Eckhardt MR, Jensen JM, Møller JF. Treating post-operative pain. *Ugeskr Laeger*. 2017 Jun 26;179(26):V02170090.
2. Khalkhali Rad T, Sayad S, Baghaei M, Mola Hossini S, Salahshorian A, Zare M. A study of patients and nurses' perception of the quality of pain management in the patients undergoing surgery in the Departments of Surgery of Rasht Hospitals in 2013. *Glob J Health Sci*. 2015 Mar 26;7(7 Spec No):55-61. doi: 10.5539/gjhs.v7n7p55.
3. Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. 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. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
4. Tocher J, Rodgers S, Smith MA, Watt D, Dickson L. Pain management and satisfaction in postsurgical patients. *J Clin Nurs*. 2012 Dec;21(23-24):3361-71. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04253.x.
5. Lewandowska A, Filip R, Mucha M. Postoperative pain combating and evaluation of patient's satisfaction from analgesic treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;Spec no. 1:48-51.
6. Lovasi O, Lám J, Schutzmann R, Gaál P. Acute Pain Service in Hungarian hospitals. *PLoS One*. 2021 Sep 22;16(9):e0257585. doi: 10.1371/journal.pone.0257585.
7. Rockett M, Vanstone R, Chand J, Waeland D. A survey of acute pain services in the UK. *Anaesthesia*. 2017 Oct;72(10):1237-42. doi: 10.1111/anae.14007.
8. Pozek JJ, De Ruyter M, Khan TW. Comprehensive acute pain management in the perioperative surgical home. *Anesthesiol Clin*. 2018 Jun;36(2):295-307. doi: 10.1016/j.anclin.2018.01.007.

9. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am.* 2015 Apr;95(2):301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002.
10. Bergh I, Gunnarsson M, Allwood J, Odén A, Sjöström B, Steen B. Descriptions of pain in elderly patients following orthopaedic surgery. *Scand J Caring Sci.* 2005 Jun;19(2):110-8. doi: 10.1111/j.1471-6712.2005.00331.x.
11. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology.* 2013 Apr;118(4):934-44. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
12. Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019 Dec;35(12):2129-36. doi: 10.1080/03007995.2019.1646001.
13. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016 Mar;33(3):160-71. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366.
14. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016 Jan;43(1):3-12. doi: 10.1111/1440-1681.12506.
15. Niraj G, Rowbotham DJ. Persistent postoperative pain: where are we now? *Br J Anaesth.* 2011 Jul;107(1):25-9. doi: 10.1093/bja/aer116.
16. Wood S. Postoperative pain 1: understanding the factors affecting patients' experiences of pain. *Nurs Times.* 2010 Nov 16-22;106(45):10-3.
17. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *Pain.* 2018 Sep;159 Suppl 1:S11-6. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001243.
18. Nett MP. Postoperative pain management. *Orthopedics.* 2010 Sep;33(9 Suppl):23-6. doi: 10.3928/01477447-20100722-60.
19. Ræder J. Postoperative pain--underestimated and undertreated. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011 Sep 20;131(18):1740. doi: 10.4045/tidsskr.11.0849. **91**

20. Møiniche S, Dahl JB, Erichsen CJ, Jensen LM, Kehlet H. Time course of subjective pain ratings, and wound and leg tenderness after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jun;41(6):785-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04784.x.
21. Ilfeld BM, Mariano ER, Girard PJ, Loland VJ, Meyer SR, Donovan JF, et al. A multicenter, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial of the effect of ambulatory continuous femoral nerve blocks on discharge-readiness following total knee arthroplasty in patients on general orthopaedic wards. *Pain*. 2010 Sep;150(3):477-84. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.028.
22. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S33-40. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.005.
23. Coluzzi F, Mattia C, Savoia G, Clemenzi P, Melotti R, Raffa RB, et al. Postoperative pain surveys in Italy from 2006 and 2012: (POPSI and POPSI-2). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Nov;19(22):4261-9.
24. Petti E, Scher C, Meador L, Van Cleave JH, Reid MC. Can multidimensional pain assessment tools help improve pain outcomes in the perianesthesia setting? *J Perianesth Nurs*. 2018 Oct;33(5):767-72. doi: 10.1016/j.jopan.2018.07.010.
25. Gupta K, Nalin S, Dogra S, Dar PM. Optimizing acute pain management in trauma care: the role, structure and core principles of acute trauma pain services. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025 Feb 13;51(1):103. doi: 10.1007/s00068-025-02778-x.
26. Duncan F, Day R, Haigh C, Gill S, Nightingale J, O'Neill O, et al. First steps toward understanding the variability in acute pain service provision and the quality of pain relief in everyday practice across the United Kingdom. *Pain Med*. 2014 Jan;15(1):142-53. doi: 10.1111/pme.12284.
27. Nasir D, Howard JE, Joshi GP, Hill GE. A survey of acute pain service structure and function in United States hospitals. *Pain Res Treat*. 2011;2011:934932. doi: 10.1155/2011/934932.

28. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
29. Howard PK, Allison P, Proud M, Forman J. Pain, perceptions, and perceived conflicts: improving the patient's experience. *Nurs Clin North Am*. 2014 Mar;49(1):53-60. doi: 10.1016/j.cnur.2013.11.002.
30. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017 Mar 15;2(2):e588. doi: 10.1097/PR9.0000000000000588.
31. Meissner W, Huygen F, Neugebauer EAM, Osterbrink J, Benhamou D, Betteridge N, et al. Management of acute pain in the postoperative setting: the importance of quality indicators. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jan;34(1):187-96. doi: 10.1080/03007995.2017.1391081.
32. Cura Della Redazione A. WHO analgesic pain ladder and weak opioids. *Assist Inferm Ric*. 2016 Jan-Mar;35(1):36-42. doi: 10.1702/2228.24020. **9**
33. Imani F. Postoperative pain management. *Anesth Pain Med*. 2011 Jul;1(1):6-7. doi: 10.5812/kowsar.22287523.1810.
34. Joshi GP, Kehlet H. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):703-6. doi: 10.1093/bja/aex304.
35. Allegri M, Clark MR, De Andrés J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Feb;78(2):222-35.
36. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 5;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8.
37. Ettrich U, Seifert J, Scharnagel R, Günther KP. A multimodal and multidisciplinary postoperative pain management concept. *Orthopade*. 2007 Jun;36(6):544, 546-51. doi: 10.1007/s00132-007-1103-6.

38. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e70-80. doi: 10.1002/bjs.11477.
39. Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Wu CL, Sluka KA, Brennan TJ, Chou R. Research gaps in practice guidelines for acute postoperative pain management in adults: findings from a review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):158-66. doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.023.
40. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1537-46. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
41. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005 Mar;23(1):21-36. doi: 10.1016/j.atc.2004.11.013.
42. Baratta JL, Schwenk ES, Viscusi ER. Clinical consequences of inadequate pain relief: barriers to optimal pain management. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct;134(4 Suppl 2):15S-21S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000681.
43. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
44. Cachemaille M, Blanc C. Chronic postoperative pain. *Rev Med Suisse*. 2016 Jun 22;12(524):1225-6, 1228-9.
45. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg*. 2017 Jul 1;152(7):691-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
46. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Kříkava I, et al. Postoperative pain management. Prague, Czech Republic: Mladá fronta. 2017;1(1):102-11.

47. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):259-67. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.016.
48. Leykin Y, Pellis T, Ambrosio C. Highlights in postoperative pain treatment. *Expert Rev Neurother.* 2007 May;7(5):533-45. doi: 10.1586/14737175.7.5.533.
49. Nelson ER, Gan TJ, Urman RD. Predicting postoperative pain: A complex interplay of multiple factors. *Anesth Analg.* 2021 Mar 1;132(3):652-5. doi: 10.1213/ANE.0000000000005200.
50. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain.* 2017 Apr;158 Suppl 1(Suppl 1):S11-8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000775.
51. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.
52. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, et al. Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways. *Medicina (Kaunas).* 2018 Apr 23;54(2):20. doi: 10.3390/medicina54020020.
53. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain.* 2007 Jun;8(6):460-6. doi: 10.1016/j.jpain.2006.12.005.
54. Chou LB, Wagner D, Witten DM, Martinez-Diaz GJ, Brook NS, Toussaint M, et al. Postoperative pain following foot and ankle surgery: a prospective study. *Foot Ankle Int.* 2008 Nov;29(11):1063-8. doi: 10.3113/FAI.2008.1063.
55. Brown CA, Seymour B, Boyle Y, El-Dereby W, Jones AKP. Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain.* 2008 Apr;135(3):240-50. doi: 10.1016/j.pain.2007.05.022.

56. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006 Oct;19(5):551-5. doi: 10.1097/01.aco.0000245283.45529.f9.
57. McCarberg BH, Nicholson BD, Todd KH, Palmer T, Penles L. The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: results from pain sufferers and physicians participating in an Internet survey. *Am J Ther.* 2008 Jul-Aug;15(4):312-20. doi: 10.1097/MJT.0b013e31818164f2.
58. Jin MY, Everett ES, Abd-Elsayed A. Microbiological and physiological effects of pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Jun;27(6):165-73. doi: 10.1007/s11916-023-01114-5.
59. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain.* 2021 Nov 1;162(11):2629-34. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324.
60. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010 Nov;120(11):3742-4. doi: 10.1172/JCI45178.
61. Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med.* 1991 May;58(3):217-20.
62. Dafny N. Pain Principles Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences |Department of Neurobiology and Anatomy [Internen].- Houston: The University of Texas Medical School at Houston. [cited on 2022 31 Oct]. Chapter 6. Available from: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter06.html>.
63. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD. Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J.* 2010 Mar;69(3):70-1.
64. Lundborg C. Why postoperative pain remains a problem. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015 Sep;29(3):300-2. doi: 10.3109/15360288.2015.1065940. **94**

65. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2204-5. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
66. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):807-19. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
67. Phillips WJ, Currier BL. Analgesic pharmacology: I. Neurophysiology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Jul-Aug;12(4):213-20. doi: 10.5435/00124635-200407000-00002.
68. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):77-92. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.021.
69. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, et al. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and Future. *J Clin Med*. 2021 Jul 21;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203.
70. Fernández-de-Las-Peñas C, Nijs J, Neblett R, Polli A, Moens M, Goudman L, et al. Phenotyping post-COVID pain as a nociceptive, neuropathic, or nociceptive pain condition. *Biomedicines*. 2022 Oct 13;10(10):2562. doi: 10.3390/biomedicines10102562.
71. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jan;30(1):149-60. doi: 10.1185/03007995.2013.860019.
72. Cabedo N, Valero R, Alcón A, Gomar C. Prevalence and characterization of postoperative pain in the Postanaesthesia Care Unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Aug-Sep;64(7):375-83. doi: 10.1016/j.redar.2016.11.006.
73. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009 Sep;111(3):657-77. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae87a.

74. Prempeh ABA, Duys R, De Vaal A, Parker R. Pain assessment and management: An audit of practice at a tertiary hospital. *Health SA*. 2020 Jan 20;25:1281. doi: 10.4102/hsag.v25i0.1281.
75. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, Van Wijck AJ, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology*. 2014 May;120(5):1237-45. doi: 10.1097/ALN.0000000000000108.
76. Thijssen M, Timmerman L, Koning NJ, Rinia M, Van Dijk JFM, Cheuk-Alam J, et al. Multimodal analgesia practices for knee and hip arthroplasties in the Netherlands. A prospective observational study from the PAIN OUT registry. *PLoS One*. 2022 Dec 22;17(12):e0279606. doi: 10.1371/journal.pone.0279606.
77. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 1997 Oct;85(4):808-16. doi: 10.1097/00000539-199710000-00017.
78. McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B, King S. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth*. 2004 Nov;51(9):886-91. doi: 10.1007/BF03018885.
79. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Apr-Jun;52(2):184-9. doi: 10.4415/ANN_16_02_09..
80. Pereira MP, Pogatzki-Zahn E. Gender aspects in postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Oct;28(5):546-58. doi: 10.1097/ACO.0000000000000226.
81. Palada V, Kaunisto MA, Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):569-74. doi: 10.1097/ACO.0000000000000633.
82. De Gregori M, Diatchenko L, Ingelmo PM, Napolioni V, Klepstad P, Belfer I, et al. Human genetic variability contributes to postoperative morphine consumption. *J Pain*. 2016 May;17(5):628-36. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.003.

83. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008 Jul;101(1):77-86. doi: 10.1093/bja/aen099.
84. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008 Jul 15;137(2):441-51. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.026.
85. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016 Jan;71 Suppl 1:64-71. doi: 10.1111/anae.13306.
86. Meissner W, Zaslansky R. A survey of postoperative pain treatments and unmet needs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):269-86. doi: 10.1016/j.bpa.2019.10.003.
87. Admiraal M, Hermanides J, Meinsma SL, Wartenberg HCH, Rutten MVH, Ward-van der Stam VMC, et al. Current multidisciplinary approaches to preventing chronic postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2021 Sep;127(3):331-5. doi: 10.1016/j.bja.2021.04.018.
88. Байсов ЄО, Холявко МВ. Мультиmodalьне знеболення в післяопераційному періоді. In: The 9th International scientific and practical conference Modern research in world science; 2022 Nov 28-30; Lviv, Ukraine. Lviv; 2022. p. 228.
89. O'Neill A, Lirk P. Multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022 Sep;40(3):455-68. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.
90. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: Methods to decrease opioid use postoperatively. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1749-60. doi: 10.1213/ANE.0000000000002497.
91. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 4;2015(11):CD010794. doi: 10.1002/14651858.CD010794.pub2.

92. Pozek JP, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The acute to chronic pain transition: can chronic pain be prevented? *Med Clin North Am.* 2016 Jan;100(1):17-30. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.005.
93. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017 Jun;35(2):e115-43. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018.
94. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997 May;78(5):606-17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.
95. Bhatia A, Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control-multimodal anesthesia protocol. *J Spine Surg.* 2019 Sep;5(Suppl 2):S160-S165. doi: 10.21037/jss.2019.09.33.
96. Tan M, Law LS, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anaesth.* 2015 Feb;62(2):203-18. doi: 10.1007/s12630-014-0275-x.
97. Andersen KV, Bak M, Christensen BV, Harazuk J, Pedersen NA, Søballe K. A randomized, controlled trial comparing local infiltration analgesia with epidural infusion for total knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010 Oct;81(5):606-10. doi: 10.3109/17453674.2010.519165.
98. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4 Suppl 2):85S-93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
99. Fabi DW. multimodal analgesia in the hip fracture patient. *J Orthop Trauma.* 2016 May;30 Suppl 1:S6-11. doi: 10.1097/BOT.0000000000000561. **80**
100. Dunkman WJ, Manning MW. Enhanced recovery after surgery and multimodal strategies for analgesia. *Surg Clin North Am.* 2018 Dec;98(6):1171-84. doi: 10.1016/j.suc.2018.07.005.
101. Shariat A, Marcus B, Latmore M. High turnover for ambulatory orthopedic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021 Oct 1;34(5):659-65. doi: 10.1097/ACO.0000000000001045.

102. Ladha KS, Patorno E, Huybrechts KF, Liu J, Rathmell JP, Bateman BT. Variations in the use of perioperative multimodal analgesic therapy. *Anesthesiology*. 2016 Apr;124(4):837-45. doi: 10.1097/ALN.0000000000001034.
103. Machado FC, Vieira JE, De Orange FA, Ashmawi HA. Intraoperative methadone reduces pain and opioid consumption in acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019 Dec;129(6):1723-32. doi: 10.1213/ANE.0000000000004404.
104. Dinges HC, Otto S, Stay DK, Bäumlein S, Waldmann S, Kranke P, et al. Side effect rates of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: A systematic review and network Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019 Oct;129(4):1153-62. doi: 10.1213/ANE.0000000000003887.
105. Yue Y. Mechanisms of postoperative pain. *Chin Med J*. 2007 Nov 20;120(22):1949-50.
106. Kaye AD, Urman RD, Rappaport Y, Siddaiah H, Cornett EM, Belani K, et al. Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr;35(Suppl 1):S40-5. doi: 10.4103/joacp.JOACP_51_18.
107. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
108. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Boyd-Carson H, Carrick L, Mandalia R, et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 14;6(6):CD012978. doi: 10.1002/14651858.CD012978.pub2.
109. Chen WH, Liu K, Tan PH, Chia YY. Effects of postoperative background PCA morphine infusion on pain management and related side effects in patients undergoing abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth*. 2011 Mar;23(2):124-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2010.08.008.

110. Weisman S. Naproxen for post-operative pain. *J Pharm Pharm Sci.* 2021;24:62-70. doi: 10.18433/jpps31629.
111. Assadeck H, Toudou Daouda M, Hassane Djibo F, Douma Maiga D, Adehossi Omar E. Prevalence and characteristics of chronic pain: Experience of Niger. *Scand J Pain.* 2017 Oct;17:252-5. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.07.008.
112. Temesgen MH, Brihanu A, Teshome ZB. Post-operative pain assessment, management compliance with WHO guidelines and its barriers in hospitals of West Shoa zone, central of Ethiopia, 2021. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Nov 24;84:104901. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104901.
113. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):588-93. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
114. Sharma S, Balireddy RK, Vorenkamp KE, Durieux ME. Beyond opioid patient-controlled analgesia: a systematic review of analgesia after major spine surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2012 Jan-Feb;37(1):79-98. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182340869.
115. Murphy PB, Kasotakis G, Haut ER, Miller A, Harvey E, Hasenboehler E, et al. Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of acute pain after orthopedic trauma: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Orthopedic Trauma Association. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2023 Feb 21;8(1):e001056. doi: 10.1136/tsaco-2022-001056.
116. Naik BI, Tsang S, Knisely A, Yerra S, Durieux ME. Retrospective case-control non-inferiority analysis of intravenous lidocaine in a colorectal surgery enhanced recovery program. *BMC Anesthesiol.* 2017 Jan 31;17(1):16. doi: 10.1186/s12871-017-0306-6.
117. Hamilton TW, Strickland LH, Pandit HG. A Meta-analysis on the use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following total knee

arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Aug 17;98(16):1340-50. doi: 10.2106/JBJS.15.01202.

118. Macintyre PE, Quinlan J, Levy N, Lobo DN. Current issues in the use of opioids for the management of postoperative pain: A review. *JAMA Surg.* 2022 Feb 1;157(2):158-66. doi: 10.1001/jamasurg.2021.6210.

119. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1921-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14966-5.

120. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain.* 2014 Apr;27(2):103-11. doi: 10.3344/kjp.2014.27.2.103.

121. Chunduri A, Aggarwal AK. Multimodal pain management in orthopedic surgery. *J Clin Med.* 2022 Oct 28;11(21):6386. doi: 10.3390/jcm11216386. **47**

122. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010 Jan;112(1):220-5. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c6316e.

123. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012 Feb;116(2):248-73. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.

124. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):534-40. doi: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.

125. Bernard SA, Chelminski PR, Ives TJ, Ranapurwala SI. Management of pain in the United States - a brief history and implications for the opioid epidemic. *Health Serv Insights.* 2018 Dec 26;11:1178632918819440. doi: 10.1177/1178632918819440.

126. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New persistent opioid use after minor and major surgical procedures in US adults. *JAMA Surg.* 2017 Jun 21;152(6):e170504. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0504.
127. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Dec 30;65(50-51):1445-52. doi: 10.15585/mmwr.mm655051e1.
128. Fricová J. Non-opioid analgesics. *Cas Lek Cesk.* 2018 Spring;157(2):74-78.
129. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative opioid administration. *Anesthesiology.* 2021 Apr 1;134(4):645-59. doi: 10.1097/ALN.0000000000003572.
130. Dunn LK, Durieux ME, Nemergut EC. Non-opioid analgesics: Novel approaches to perioperative analgesia for major spine surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016 Mar;30(1):79-89. doi: 10.1016/j.bpa.2015.11.002.
131. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, McCarthy RJ. Single-dose systemic acetaminophen to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain.* 2015 Jan;31(1):86-93. doi: 10.1097/AJP.0000000000000081.
132. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth.* 2013 Jun;23(6):475-95. doi: 10.1111/pan.12163.
133. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2011 Mar;106(3):292-7. doi: 10.1093/bja/aeq406.
134. Mitlehner W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Aug 22;119(33-34):566. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0183.
135. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal

complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.

136. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.

137. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2017 Jan;118(1):22-31. doi: 10.1093/bja/aew391.

138. Remérand F, Le Tendre C, Rosset P, Peru R, Favard L, Pourrat X, et al. Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Apr;99(2):169-74. doi: 10.1016/j.otsr.2012.08.007.

139. Nair AS. Nefopam: another pragmatic analgesic in managing chronic neuropathic Pain. *Indian J Palliat Care.* 2019 Jul-Sep;25(3):482-3. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_215_18.

140. Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg.* 2004 Feb;98(2):395-400. doi: 10.1213/01.ANE.0000093780.67532.95.

141. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008 Nov;101(5):610-7. doi: 10.1093/bja/aen267.

142. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1980 Apr;19(4):249-67. doi: 10.2165/00003495-198019040-00001.

143. Klohs MW, Draper MD, Petracek FJ, Ginzel KH, Ré ON. Benzoxazocines: a new chemical class of centrally acting skeletal muscle relaxants. *Arzneimittelforschung*. 1972 Jan;22(1):132-3.
144. Yoon JU, Byeon GJ, Cheon JH, Choi YM, Ri HS, Baik SW. Post-operative intravenous patient-controlled analgesic efficacy of morphine with ketorolac versus nefopam after laparoscopic gynecologic surgery: a randomized non-inferiority trial. *Korean J Anesthesiol*. 2016 Apr;69(2):161-6. doi: 10.4097/kjae.2016.69.2.161.
145. Schulz T, Lalande L, Aubrun F, Dziadzko M. Nefopam prescribing preferences in French hospitals: results of a survey. *Pan Afr Med J*. 2022 Mar 15;41:213. doi: 10.11604/pamj.2022.41.213.33365.
146. Na HS, Oh AY, Koo BW, Lim DJ, Ryu JH, Han JW. Preventive analgesic efficacy of nefopam in acute and chronic pain after breast cancer surgery: A prospective, double-blind, and randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3705. doi: 10.1097/MD.0000000000003705.
147. Richebé P, Picard W, Rivat C, Jelacic S, Branchard O, Leproust S, et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Jun;27(3):427-35. doi: 10.1053/j.jvca.2012.08.015.
148. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, Le Guern ME, Alquier C, Chauvin M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):836-41. doi: 10.1093/bja/aeg264.
149. Aymard G, Warot D, Démolis P, Giudicelli JF, Lechat P, Le Guern ME, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Jun;92(6):279-86. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920605.x.

150. Girard P, Verniers D, Coppé MC, Pansart Y, Gillardin JM. Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception. *Eur J Pharmacol.* 2008 Apr 28;584(2-3):263-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.012.
151. Beloeil H, Albaladejo P, Sion A, Durand M, Martinez V, Lasocki S, et al. Multicentre, prospective, double-blind, randomised controlled clinical trial comparing different non-opioid analgesic combinations with morphine for postoperative analgesia: the OCTOPUS study. *Br J Anaesth.* 2019 Jun;122(6):e98-106. doi: 10.1016/j.bja.2018.10.058.
152. Jung KT, So KY, Kim SC, Kim SH. 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. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 27;57(4):316. doi: 10.3390/medicina57040316.
153. Myles PS. Structural validity of the 15-item quality of recovery scale. *Br J Anaesth.* 2021 Oct;127(4):e138-9. doi: 10.1016/j.bja.2021.07.006.
154. Eriksson K, Wikström L, Årestedt K, Fridlund B, Broström A. Numeric rating scale: patients' perceptions of its use in postoperative pain assessments. *Appl Nurs Res.* 2014 Feb;27(1):41-6. doi: 10.1016/j.apnr.2013.10.006.
155. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess.* 1995;7:524–32.
156. Gierk B, Kohlmann S, Kroenke K, Spangenberg L, Zenger M, Brähler E, et al. The Somatic Symptom Scale–8 (SSS-8): A brief measure of somatic symptom burden. *JAMA Internal Medicine.* 2014;174(3):399–407.
157. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
158. Morin M, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011 May 1;34(5):601-8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601.

159. Мазур ЛП, Марущак МІ, Батюх ОВ. Опитувальники як основні інструменти в діагностиці розладів сну. Вісн. мед. і біол. досліджень. 2021;3(9):96-100. Doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12575.
160. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4.
161. Alqaisi OM, Al-Ghabeesh S. Quality of postoperative pain management in orthopedic patients and its impact on sleep quality and patient satisfaction: An integrative review. *Cureus.* 2024 Jul 31;16(7):e65872. doi: 10.7759/cureus.65872.
162. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E, Montes A, Pergolizzi J. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin.* 2015 Nov;31(11):2131-43. doi: 10.1185/03007995.2015.1092122..
163. Aldanyowi SN. Novel Techniques for musculoskeletal pain management after orthopedic surgical procedures: A systematic review. *Life (Basel).* 2023 Dec 15;13(12):2351. doi: 10.3390/life13122351.
164. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain Ther.* 2021 Jun;10(1):181-209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2..
165. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic trauma association musculoskeletal pain task force. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. *J Orthop Trauma.* 2019 May;33(5):e158-82. doi: 10.1097/BOT.0000000000001430.
166. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: A narrative review. *J Clin Med.* 2024 May 20;13(10):3017. doi: 10.3390/jcm13103017.

167. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020 Sep;20(9):321-8. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006.
168. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019 Nov;123(5):570-83. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.011.
169. Reza T, Grezenko H, Barker C, Bakht D, Faran N, Abdullah Yahya N, Affaf M, et al. Emotional Stress And Immune Response In Surgery: A Psychoneuroimmunological Perspective. *Cureus.* 2023 Nov 13;15(11):e48727. doi: 10.7759/cureus.48727.
170. Akire SC, Bayraktar N. Outcomes of pain management among postoperative patients: A cross-sectional study. *J Perianesth Nurs.* 2024 Apr;39(2):240-5. doi: 10.1016/j.jopan.2023.07.022.
171. Saffari TM, Saffari S, Brower KI, Janis JE. Management of acute surgical pain in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2024 Apr 1;153(4):838e-49e. doi: 10.1097/PRS.00000000000010694.
172. Hyland SJ, Brockhaus KK, Vincent WR, Spence NZ, Lucki MM, Howkins MJ, et al. Perioperative pain management and opioid stewardship: A Practical Guide. *Healthcare (Basel).* 2021 Mar 16;9(3):333. doi: 10.3390/healthcare9030333.
173. Chen Y, Wang E, Sites BD, Cohen SP. Integrating mechanistic-based and classification-based concepts into perioperative pain management: an educational guide for acute pain physicians. *Reg Anesth Pain Med.* 2024 Aug 5;49(8):581-601. doi: 10.1136/rapm-2022-104203.
174. Zakeri H, Mahtosh P, Radmehr M, Rahbani R, Montazeri L, Moalemi S, et al. Pain management strategies in intensive care unit: Challenges and Best Practice. *Galen Med J.* 2024 Apr 29;13:e3264. doi: 10.31661/gmj.v12i.3264.
175. Jain Y, Lanjewar R, Lamture Y, Bawiskar D. Evaluation of Different Approaches for Pain Management in Postoperative General Surgery Patients: A

Comprehensive Review. *Cureus*. 2023 Nov 9;15(11):e48573. doi: 10.7759/cureus.48573.

176. Jin Z, Lee C, Zhang K, Gan TJ, Bergese SD. Safety of treatment options available for postoperative pain. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 May;20(5):549-559. doi: 10.1080/14740338.2021.1898583.

177. Buitrago ST, Ribero OFG, Ortiz AG. Nefopam useful for neuropathic pain? *Rev. Chil. Anest*. 2004;53(5):475-9. doi: 10.25237/revchilanestv53n5-06.

178. Choi S, Yoon SH, Lee HJ. Beyond measurement: a deep dive into the commonly used pain scales for postoperative pain assessment. *Korean J Pain*. 2024 Jul 1;37(3):188-200. doi: 10.3344/kjp.24069.

179. Kim BR, Yoon SH, Lee HJ. Practical strategies for the prevention and management of chronic postsurgical pain. *Korean J Pain*. 2023 Apr 1;36(2):149-62. doi: 10.3344/kjp.23080.

180. Robinson CL, Phung A, Dominguez M, Remotti E, Ricciardelli R, Momah DU, et al. Pain scales: what are they and what do they mean. *Curr Pain Headache Rep*. 2024 Jan;28(1):11-25. doi: 10.1007/s11916-023-01195-2.

181. Harless M, Depp C, Collins S, Hewer I. Role of esmolol in perioperative analgesia and anesthesia: A literature review. *AANA J*. 2015 Jun;83(3):167-77.

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

183. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Застосування анальгетиків центральної дії в післяопераційному знеболенні пацієнтів з наслідками тяжкої мінно-вибухової травми нижніх кінцівок. *Періопераційна медицина (Perioperative Medicine)*. 2023 Jan;5(2):27-31. doi: <https://doi.org/10.31636/prmd.v5i2.4>.

184. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Опіоїдредукуючий ефект використання неопіоїдних аналгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії. Лікар. справа. 2024;(4):60-4. doi.org/10.31640/LS-2024-4-07
185. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. Медицина невідклад. станів. 2025 Jan; 20(8):759–64. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813>.
186. Шостак МА, Крижевський ВВ, Доморацький ОЕ, Гладких ВЮ, Якубець ОА. Перспектива застосування сучасних анальгетиків центральної дії для лікування гострого післяопераційного болю в пацієнтів травматологічного профілю. Медицина невідклад. станів. .2022;18(2):87-90. doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1480> .

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шостак МА, Крижевський ВВ, Доморацький ОЕ, Гладких ВЮ, Якубець ОА. Перспектива застосування сучасних анальгетиків центральної дії для лікування гострого післяопераційного болю в пацієнтів травматологічного профілю. Медицина невідклад. станів. 2022 April;18(2):87-90. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1480> (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку)
2. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Застосування анальгетиків центральної дії в післяопераційному знеболенні пацієнтів з наслідками тяжкої мінно-вибухової травми нижніх кінцівок. Періопераційна медицина (Perioperative Medicine). 2023 Jan;5(2):27-31. doi: <https://doi.org/10.31636/prmd.v5i2.4>. (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку)
3. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. Медицина невідклад. станів. 2025 Jan; 20(8):759–64. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813>. (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку)
4. Шостак МА, Доморацький ОЕ. Опіоїдредукуючий ефект використання неопіоїдних анальгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії. Лікар. справа. 2024;(4):60-4. doi.org/10.31640/LS-2024-4-07 (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав усі розділи статті та підготував публікацію до друку)

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Молодіжна наукова конференція МАК-VII «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії.» (м. Київ, 18 грудня 2022р.)
Формат участі - усна доповідь

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, та представив результати у вигляді усної доповіді на конференції, здобувши I призове місце за кращу наукову доповідь.)



2. Британо-Український симпозіум (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія - протоколи та практика» (м.Київ, 16-17 травня 2024р.). Формат участі -усна доповідь

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, та представив результати у вигляді усної доповіді на симпозіумі)



Запрошуємо вас взяти участь у Британо-Українському симпозіумі (БУС-16)
«Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика»,
гібридний формат проведення

Sixteenth British-Ukrainian Symposium (BUS 16)
Anaesthesiology and Intensive Care – protocols and practice
in hybrid format

www.anaesthesiaconference.kyiv.ua

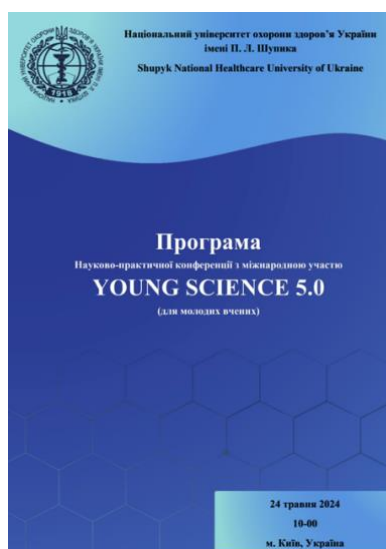
Київ, 16 – 17 травня 2024 р.

ЗАЛ А Фармакологія в анестезіології та ІТ МОДЕРАТОРИ: Лісний І.І., Хоменко О.Ю.		
16:15 -16:30	Концепція «Fluid stewardship». В чому вона полягає?	Хоменко О.Ю.
16:30 -16:45	Вплив диналбуфіну себакату на інтенсивність післяопераційного болю після мінно-вибухової травми	Дмитрієв Д. В.
16:45 -17:00	Дексметомідин як компонент сучасної мультимодальної аналгезії	Лісний І.І.
17:00 -17:15	Місце Рофітіса в сучасній періопераційній інфузійній терапії	Петриченко В.В.
17:15 -17:30	Ад'юванти і спінальна анестезія. Що саме додаємо і для чого?	Гріжимальський Є.В.
17:30 -17:45	Медичний канабіс для лікування болю: pro et contra	Недашківський С.М.
17:45 -18:00	Місце неопіїдних анальгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії	Шостак М.А.
18:00 -18:15	Off-label застосування ліків - дилема дитячого анестезіолога	Кисельова І.В.
18:00 -18:30	Обговорення доповідей	

ЗАЛ В Менеджмент травми МОДЕРАТОРИ: Черній В.І., Недашківський С.М.		
14:00 -14:15	Актуальні питання лікування черепно-мозкової травми. Бойова травма голови	Черній В.І.
14:15 -14:30	Тяжка травма - рекомендації та практика Великобританії	Alex Wickham(UK)
14:30 -14:45	Клінічна ефективність дискретної гемодіафільтрації при політравмі з гострим пошкодженням нирок	Дубина В.М. Кравець О.В.
14:45 -15:00	Гострий синдром роздавлювання тканин. Патолофізіологічні зміни. Принципи лікування	Недашківський С.М.
15:00 -15:15	Надання невідкладної допомоги при бойовій травмі кінцівок або що змінилось за рік від БУС-15 до БУС-16?	Артеменко В.Ю. Ситнік П.О.
15:15 -15:30	Рідинне навантаження та розвантаження у критичних пацієнтів згідно концепції ROSE	Дзюба Д.О.
15:30 -16:00	Ресусcitaція при травмах - що можна зробити простими засобами?	Peter Paal (AUS)

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» НУОЗ України імені П.Л. Шупика, (м.Київ, 24 травня 2024р) **Формат участі** -усна доповідь в online форматі.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, та представив результати у вигляді усної доповіді на конференції)



12 ³⁰	Завертиленко Яків Сергійович	Особливості ендопротезування кульшового суглоба у пацієнтів із наслідками перелому кульшової западини
12 ⁴⁰	Трушик Карен Ігорович	Сучасні можливості та перспективи хірургічної профілактики та лікування синдрому фантомного болю
12 ⁵⁰	Титаренко Олена Валентинівна	Покращення якості хірургічних консультацій у воєнний час
13 ⁰⁰	Супрунюк Катерина Вікторівна	Особливості проведення кесаревого розтину з консервативною міомектомією у вагітних з лейоміомою матки
13 ¹⁰	Огороднік Назарій Анатолійович	Використання індексу анальгезії/ноцицепції (ANI) для оцінки післяопераційного болю у пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії
13 ²⁰	Бесараба Оріся Василівна	Лапароскопічне лікування генітального пролапсу. Достигнення в малоінвазивній хірургії
13 ³⁰	Шостак Максим Анатолійович	Оптимізація післяопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки шляхом використання ненаркотичних анальгетиків центральної дії
13 ⁴⁰	Богдельнікова Катерина Ігорівна	Диференційний підхід до лікування стресового нетримання сечі у жінок
Постерні доповіді:		
13 ⁴⁰	Фролов Сергій Володимирович Serhii Frolov	The effect of cognitive-behavioral therapy on sleep disturbances and melatonin levels in a cohort of pregnant women
13 ⁵⁰	Зайцев Дмитро Валерійович	Неспецифічні адаптаційні реакції у комбатантів з соматичними захворюваннями в післягострому періоді стаціонарної медико-психологічної реабілітації

Додаток В

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
України імені П.Л. Шупика
Наталія САВИЧУК

» 05 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Вплив анальгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії на ефективне періопераційне знеболення.

2. Установа, її адреса, виконавці.

Установа-розробник: кафедра анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Розробник: Шостак Максим Анатолійович, аспірант кафедри анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

3. Джерело інформації:Shostak, M., & Domoratskyi, O. (2025). Optimization of acute postoperative pain management in trauma and orthopedic patients. *EMERGENCY MEDICINE*, 20(8), 759–764. doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813**4. Де і коли було впроваджено:**

В практичну діяльність кафедри анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика з березня 2025 р.

5. Результат впровадження:

Результати наукових досліджень використано при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу на кафедрі анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

6. Ефективність впровадження:

Підвищення рівня знань майбутніх фахівців щодо ефективності використання анальгетиків центральної дії в схемі мультимодальної аналгезії для періопераційного знеболення, порівняно зі стандартними мультимодальними підходами.

7. Зауваження та пропозиції: Не має.Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анестезіології та ІТ
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,

д.мед.н., професор

Олег ЛОСКУТОВ

Додаток Г

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП «Київська міська клінічна лікарня №6»
Микола Знаєвський



« 09 » _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Використання нефопаму гідрохлориду як невідомого компонента в схемі мультимодальної анальгезії для пацієнтів з травмою нижньої кінцівки в періопераційному періоді.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Розробники: Доморацький Олексій Едуардович, к.мед.н., доцент, кафедри анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика;

Шостак Максим Анатолійович, аспірант кафедри анестезіології та ІТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

3. Джерело інформації:

Оптимізація лікування гострого післяопераційного болю у пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю. Emergency Medicine (Ukraine). 2024; 20 (8) : 759-764. doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.1813

4. Де і коли було впроваджено:

Введено в практичну діяльність у відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії з травня 2024 р.

5. Результат впровадження:

Використання анальгетиків центральної дії (нефопаму гідрохлориду) в схемі мультимодальної анальгезії для періопераційного знеболення у пацієнтів травматологічного профілю з травмою нижньої кінцівки.

6. Ефективність впровадження:

Додавання анальгетиків центральної дії (нефопаму гідрохлориду) до схеми мультимодальної анальгезії при знеболенні пацієнтів травматологічного профілю з травмою нижньої кінцівки, показало значно кращі результати ніж стандартні мультимодальні методики без анальгетиків центральної дії, тим самим дозволило ефективно знеболити пацієнтів не використовуючі додаткові методики знеболення та наркотичні анальгетики.

7. Зауваження та пропозиції: Не має.**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач відділенням анестезіології та ІТ
КНП Київська міська клінічна лікарня №6



Віктор Строкоус