

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертацію Шостак Максима Анатолійовича на тему: «Оптимізація післяопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки шляхом використання анальгетиків центральної дії» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань спеціальність: 222 медицина (наукова спеціальність «анестезіологія та інтенсивна терапія»).
Галузь знань: 22 охорона здоров'я

Актуальність теми. 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. 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. Хоча певні хірургічні втручання є методом полегшення болю, спричиненого хворобою, вони також зумовлюють розвиток болю як побічного ефекту самої інвазивної процедури. 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. 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 післяопераційноюї аналгезії. 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. 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. 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. Комбінація нефопаму з різними аналгетиками (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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій, сформульованих в роботі, їх достовірність. У процесі виконання дослідження було опрацьовано великий обсяг інформаційних джерел, що вимагало як ґрунтовних базових знань, так і додаткових зусиль для аналізу, інтерпретації та узагальнення матеріалу. З цим завданням дисертант впорався успішно, про що свідчить чітко структурована програма дослідження з логічним поетапним поділом. Кожен етап забезпечено належним обсягом емпіричних даних і відповідними методами дослідження, що дало змогу отримати достовірні результати й сформулювати обґрунтовані наукові положення, висновки та рекомендації.

У науковій роботі застосовано системний підхід та комплекс методів аналізу, а саме:

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 ».

Дисертантом самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено структуровану програму. 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.

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 ($NRS \leq 3$ 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 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% ($5,23\pm0,81$ 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 разів ($1,73\pm0,94$ 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, $p<0,001$).

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% ($4,82\pm1,36$ проти $5,85\pm1,69$ балів; $p<0,001$), через 18 годин - в 2 рази ($2,7\pm1,36$ проти $5,83\pm1,67$ балів; $p<0,001$), через 24 години - в 2,8 рази ($1,22\pm1,25$ проти $3,47\pm1,42$ 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 автором 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.

Задіяний в роботі широкий спектр класичних методів дослідження, стандартні засоби статистичного опрацювання значного масиву клініко-статистичного матеріалу, вірно згрупованого і системно представленого, в своїй сукупності є запорукою достовірних висновків, положень та рекомендацій, які зроблені автором.

Такий підхід обумовив обґрунтовані положення **наукової новизни**, що чітко та змістовно сформульовані в дисертації. До основних слід віднести:

вперше в Україні:

- проведено аналіз та представлено сучасну проблематику питання щодо ефективності періопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки.

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

- проведено вивчення впливу аналгетика 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.

- 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.

Теоретичне значення 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.

Практичне значення 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.

Повнота представлення результатів у друкованих працях.

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). Додатково за темою дисертації оприлюднено доповіді на міжнародних наукових конференціях.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація є завершеною науковою роботою з типовою класичною структурою, яка узгоджується з вимогами МОН України. 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 джерел, з них 6 кирилицею та 180 латиницею. Робота проілюстрована 25 таблицями та 27 рисунками.

Перший розділ «Оптимізація післяопераційного знеболення пацієнтів травматологічного профілю (огляд літератури)» присвячений аналізу стану проблеми післяопераційного знеболення у сучасній хірургічній практиці; висвітленню міжнародної статистики ефективності лікування післяопераційного болю; літературному огляду щодо видів болю, класифікації, категорій, сучасних методів оцінки болю, а також контролю болю у періопераційному періоді в травматологічно-ортопедичній практиці; огляду сучасних компонентів мультимодальної анальгезії у періопераційному періоді.

Показано, що 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. Мультиmodalна анальгезія передбачає використання адитивних або синергічних комбінацій анальгетиків для досягнення клінічно необхідної анальгезії при мінімізації значних побічних ефектів, пов'язаних із більшою дозою одного еквіаналгетика, такого як опіоїдний анальгетик, і збереження використання опіоїдів для лікування дуже сильного болю.. Стратегії мультиmodalної 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 мультиmodalної 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 мультиmodalної анальгезії, але кожен має власні переваги та специфічний профіль безпеки, що підкреслює важливість вибору відповідних анальгетиків для кожного пацієнта. Мультиmodalні анальгетичні техніки постійно вдосконалюються, однак, післяопераційний біль продовжує бути недостатньо контролюваним. Крім того, постійним викликом мультиmodalного знеболення є визначення відносної важливості будь-якого компонента анальгезії.

Другий розділ «Матеріал та методи дослідження». Зазначено, що 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.

Було виконано включення 120 пацієнтів віком від 18 років з травмами нижньої 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.

Розподіл пацієнтів на дві клінічні групи (контрольну та основну) по 60 осіб у кожній дозволило визначити контрольну групу з базовим мультимодальним знеболенням (НПЗП та ацетамінофен) та основну групу – у якій пацієнтам на додаток методу знеболення пацієнтів контрольної групи додавався нефопам. Групи 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 використана 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 проводились лабораторні дослідження, включаючи загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники (глюкоза, креатинін, АлАт, АсАт, кортизол тощо).

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

У третьому розділі «Вивчення ефективності стандартного мультимодального післяопераційного знеболення в пацієнтів контрольної

групи» Автором продемонстровано, 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. 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; $p=0,041$.

Доведено, що 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.

У четвертому розділі «Вивчення предикторів недостатньої ефективності стандартного мультимодального знеболення в пацієнтів травматологічно-ортопедичного профілю» автором проведено за допомогою ROC-аналізу і 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 0,566-0,839) при пороговому значенні >82,5 хвилин, високий індекс 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.

П'ятий розділ «Вивчення ефективності та безпеки використання нефопаму для післяопераційного знеболення пацієнтів ортопедично-травматологічного профілю» проведеним 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 ($p = 0,002$).

Наведено, що 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]).

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» акцентовано увагу, що на основі результатів дослідження 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.

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.

Крім того, будь-яка операція є травмою для організму із розвитком стресової реакції. При цьому, відбувається мобілізація сил пацієнта для забезпечення ефективного захисту від пошкодження та відновлення анатомічної цілісності та функцій ушкодженої тканини, органу чи системи органів. 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.

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.

Встановлено, що частота та наслідки післяопераційного болю зумовлюють підвищену увагу фахівців, оскільки ефективно 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. 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.

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% ($5,23 \pm 0,81$ 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 рази ($1,73 \pm 0,94$ 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, $p<0,001$). 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, ($4,5 \pm 2,2$ 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 зниженням використання невідкладних анальгетиків. Наприкінці 3 місяців після операції значно менше пацієток, які отримували нефопам, мали хронічний біль (36,6 проти 59,5 %). 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.

Автором виявлено, що зниження споживання морфіну було найбільшим при комбінації двох анальгетиків (ацетамінофен + нефопам, ацетамінофен + НПЗП і трамадол + метамізол): -23,9, -22,8 і -19,8 мг на 24 години, відповідно [147].

Отримані результати 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. Отримані автором результати узгоджуються з даними більшості оглядового дослідження.

Чисельні дослідження продемонстрували схожі з отриманими автором результати. Крім того, нефопам не викликає седації та не призводить до пригнічення дихання, не має антитромбоцитарної дії та може безпечно застосовуватися у пацієнтів літнього віку, що обґрунтувало використання автором препарату в 44 пацієнтів віком старше 65 років.

Питання:

1. Які існують методики регіонарної анестезії, при травматологічно – ортопедичних оперативних втручаннях у пацієнтів на нижніх кінцівках?
2. Чому Ви не застосовували методики регіонарної анестезії для післяопераційного знеболення у пацієнтів, хоча б однієї із груп?
3. Чим обумовлено введення певних препаратів у пацієнтів груп порівняння в/м? Чи були альтернативи даному способу введення, враховуючи його дискомфорт і побічні явища для пацієнта?

Зауваження:

1. Висновки необхідно структурувати у відповідності до завдань наукового дослідження.
2. Визначити адекватну назву для знеболення у пацієнтів в контрольній групі.

Дисертація Шостака Максима Анатолійовича на тему: «Оптимізація післяопераційного знеболення пацієнтів з травмою нижньої кінцівки шляхом використання анальгетиків центральної дії» на здобуття наукового ступеня

доктора філософії в галузі знань спеціальність: 222 медицина (наукова спеціальність «анестезіологія та інтенсивна терапія»). Галузь знань: 22 охорона здоров'я повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:

**Заступник головного лікаря
К.м.н., Доцент кафедри
анестезіології та інтенсивної
терапії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика**



Андрій СТРОКАНЬ