

## ДИТЯЧА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ / PEDIATRIC ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

УДК: 616-084+616.8-009.621+613.95+615.211  
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.10

СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ  
У ДІТЕЙ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ  
МЕТОДИК ЗНЕБОЛЕННЯ

*Я.В. Семкович<sup>1</sup>, Д.В. Дмитрієв<sup>2</sup>*

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна  
лікарня Івано-Франківської обласної ради»  
(м. Івано-Франківськ, Україна)<sup>1</sup>  
Вінницький національний медичний університет  
імені В.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)<sup>2</sup>

### Резюме

**Вступ.** Гіпералгезія, спричинена опіоїдами характеризується парадоксальною реакцією, за якої пацієнт, який отримує опіоїди для лікування болю, насправді може стати більш чутливим до певних больових подразників. Регіонарна анестезія також може впливати на центральну сенсibiliзацію та зменшувати гіпералгезію після операції.

**Метою дослідження** було встановити спосіб профілактики гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді при різних схемах знеболення у дітей з операціями на передній черевній стінці.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 87 дітей віком 7-18 років, яким проводилось оперативне втручання на передній черевній стінці із різними варіантами анестезіологічного знеболення. I групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням фентанілу. II групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). III групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB) в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (QLB-4) із одного уколу.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження». Відповідно до чинного законодавства перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписав детальну форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Стаття пройшла комісію з питань етики на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня ІФОР», що підтверджується витягом з протоколу комісії №2 від 24.02.2022 року.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з застосуванням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, критерію Стьюдента. Вірогідними вважалися відмінності при  $p < 0,05$ . Порівняння часток здійснювалось за допомогою z-критерія.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика», номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

**Результати дослідження.** В більшості пацієнтів I групи (48,5 %) реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 8 та 10 г, а рухова реакція була на подразнення з силою 8 г з оцінкою по шкалі FLACC 5,1±0,3 бали, що свідчило про недостатній больовий поріг та можливий розвиток опіоїд-індукованої гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів II та III груп реакція на подразнення з силою 8 г та оцінка по шкалі FLACC склали 2,9±0,27 і 2,4±0,32 балів відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Отримані результати підтверджують переваги застосування регіонарних методик знеболення в комплексі із традиційною аналгезією.

**Ключові слова:** гіпералгезія; діти; регіонарна аналгезія; міофасціальний блок.

### Вступ

Гіпералгезія, спричинена опіоїдами (опіоїд-індукована гіпералгезія – ОІГ) – ноцицептивна сенсibiliзація після гострого або хронічного впливу опіоїдів. ОІГ характеризується парадоксальною реакцією, за якої пацієнт, який отримує опіоїди для лікування болю, насправді може стати більш чутливим до певних больових подразників [1, 2]. Точний молекулярний механізм ОІГ до цього часу продовжує вивчатись. Вважають, що даний процес є результатом нейропластичних змін у периферичній і центральній нервовій системі, які призводять до сенсibiliзації проноцицептивних шляхів. Основні механізми розвитку

ОІГ пов'язані із центральною глутамінергічною системою, спінальними динорфінами, фасилітацією низхідного руху, генетичними механізмами, а також зниженням зворотного захоплення та посиленням ноцицептивної відповіді. Проте, центральна глутамінергічна система вважається найпоширенішим механізмом розвитку ОІГ. Інша гіпотеза полягає в тому, що рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA) включають активацію/інгібування транспортної системи глутамату, зміни регульованої кальцієм внутрішньоклітинної протейнінази С, перехресні зв'язки нейронних механізмів болю та толерантності. Запідозрити ОІГ варто при зниженні ефекту від лікування опіоїда-

ми, за відсутності прогресування захворювання, особливо в контексті неопоясеного болю чи дифузної аллодинії не пов'язаної з первинним болем або підвищення рівня болю при збільшенні дози опіюду [3].

Результати клінічної поширеності ОІГ відсутні. Кілька досліджень, які вивчали розвиток ОІГ у періопераційному періоді, обмежуються використанням фенілпіперидину короткої дії та піперидиновими опіюдами (реміфентаніл, альфентаніл та фентаніл) з меншою увагою до фенантронових опіюдів (морфіну та гідроморфону) [4-7]. Клінічна диференціація ОІГ і толерантності до опіюдів залишається складною без зменшення дози опіюдів. Кілька клінічних досліджень продемонстрували покращення знеболення при зменшенні дози опіюдів, при тому гіпералгезію часто описують як результат хронічного лікування опіюдами [8].

Вважають, що центральні фактори, включаючи регуляцію центральної глутамінергічної системи та рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) і [9] активацію мікроглії [10], є важливими чинниками ОІГ. На периферії активація опіюдних рецепторів призводить до гіпералгезії, праймування простагландину і змін у функції транзитного рецепторного потенційованого каналу. Цікавим є факт, що ті самі шляхи, залучені до ОІГ, беруть участь в розвитку опіюдної толерантності, опіюдної аналгезії та хронічного болю [11].

ОІГ слід диференціювати із синдромом толерантності до опіюдів, синдромом відміни та вживання опіюдів [12]. У той час як ОІГ є станом посиленої ноцицепції, пов'язаної з гострим або хронічним впливом опіюдів, «толерантність до опіюдів» є фармакологічним ефектом, при якому потрібна більш висока доза опіюду для досягнення певного знеболюючого ефекту. Синдром «відміни» опіюдів – набір клінічних симптомів, які розвиваються внаслідок припинення прийому опіюдів [13, 14]. Найкращим лікуванням ОІГ є профілактика. Періопераційний період пов'язаний з високим рівнем впливу опіюдів. Стратегія профілактики ОІГ може бути реалізована в передопераційному, інтраопераційному та післяопераційному періодах [15-18]. Ретроспективне дослідження виявило, що більш високі дози інтраопераційного фентанілу (>3 г/кг) були пов'язані з прискореною появою післяопераційного болю порівняно з нижчими дозами, що свідчить про гострий ОІГ [19].

Регіонарна анестезія також може впливати на центральну сенсibiliзацію та зменшувати гіпералгезію після операції. Окрім зменшення гострого післяопераційного болю, місцеві анестетики зменшують гостре запалення, ранню продукцію цитокінів і центральні маркери больової сенсibiliзації [20, 21]. Дослідження показують, що регіональну анестезію слід використовувати перед хірургічним втручанням для інтраопераційного знеболення та інтраопераційного зниження використання опіюдів, що зменшує ризик центральної сенсibiliзації та ОІГ [22]. Деякі автори припускають, що час проведення регіонарної анестезії до, інтра- чи післяопераційного періоду є менш значущим, ніж застосування регіонарної аналгезії в гострому післяопераційному періоді [23, 24]. Встановлено, що місцеві анестетики можуть також діяти як антагоністи NMDA, тому їх викорис-

тання при регіональній анестезії може сприяти лікуванню та профілактиці ОІГ [25-31].

**Мета дослідження.** Встановити спосіб профілактики гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді при різних схемах знеболення у дітей з операціями на передній черевній стінці.

### Матеріал та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 87 дітей (46 хлопчиків і 41 дівчинка) віком від 7 до 18 років, яким проводилось оперативне втручання на передній черевній стінці із різними варіантами анестезіологічного знеболення. Діти перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна у 2020-2022 рр. Критеріями включення були діти віком 7-18 років з апендицитом за шкалою АСА I-II ступенів, за обов'язкової згоди батьків на залучення дитини до клінічного дослідження. Пацієнти обиралися рандомно при відповідності критеріям включення. Оперативне лікування здійснювалось відкритим шляхом, з розрізом передньої черевної стінки. Критеріями виключення стали: діти віком до 7 років; АСА вище III ступеню, психічні розлади, новоутворення або пухлини, сепсис, шок; ті, хто раніше переніс операцію на нижній частині живота; ті, хто відчував біль протягом 6 місяців до операції; ті, хто відмовився від участі в дослідженні; діти, батьки яких відмовилися дати згоду, та діти, які не дали згоди. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: I групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням фентанілу. II групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). III групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB), в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (QLB-4) із одного уколу. Загальне знеболення включало або інгаляційний наркоз або інфузію пропофолу.

Для діагностики гіпералгезії стандартно виконують визначення больового порогу за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів Вон-Фрея (VFMs), якими здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4г (39.216 mN) до 300г (2941.176 mN), що сприймається досліджуваним як больове відчуття (Touch-TestSensoryEvaluatior, NorthCoastMedicalInc., CA, USA), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до верхньої шкіри під кутом 90°, доки останній не зігнеться, на 1-1,5сек. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал в 10 секунд [30]. Оцінка якості знеболення та наявності гострого болю проводилась за допомогою шкали FLACC (обличчя, позиція ніг в ліжку, активність, плач, емоційний стан). Визначення показників FLACC проводилось при виписці у всіх дітей.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи

медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження». Відповідно до чинного законодавства перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписав детальну форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Стаття пройшла комісію з питань етики на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня ІФОР», що підтверджується витягом з протоколу комісії №2 від 24.02.2022 року.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, критерію Стьюдента. Вірогідними вважалися відмінності при  $p < 0,05$ . Порівняння часток здійснювалось за допомогою z-критерія.

Робота є фрагментом науково-дослідної робо-

ти кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика», номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Загальний аналіз розподілу груп встановив, що середній вік дітей I групи становив  $12,78 \pm 0,22$  років, II групи -  $11,29 \pm 0,29$  років та III групи -  $11,8 \pm 0,11$ . Щодо маси тіла дітей, то в першій групі вона склала  $39,03 \pm 1,44$  кг, в другій -  $37,28 \pm 2,99$  кг, в третій -  $38,14 \pm 1,83$  кг відповідно. Оцінюючи гендерні особливості, встановлено переважання захворюваності у хлопчиків усіх груп (Табл. 1).

**Таблиця 1**

**Розподіл пацієнтів за віком, масою та гендерною приналежністю**

Показник	I група n=33	II група n=27	III група n=27
	M±m	M±m	M±m
Вік	12,78±0,22	11,29±0,29	11,8±0,11
Вага	39,03±1,44	37,28±2,99	38,14±1,83
Хлопчики %	51,4±0,84	62,11±1,22	56,21±2,31
Дівчатка %	48,6±1,24	37,89±2,77	43,79±3,17

Визначення механічного порогу больової чутливості в ділянці післяопераційної рани в групі пацієнтів, яким використовували інтраопераційну інфузію фентанілу виявило, що лише у 5 пацієнтів (15,1%) реакція на подразнення виникала при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, а рухова реакція була на подразнення з силою 100 г. Оцінка по шкалі FLACC (обличчя, позиція ніг в ліжку, активність, плач, емоційний стан) становила  $3,1 \pm 0,2$  бали, що свідчило про достатній больовий поріг. 12 (36,4%) пацієнтів вимагали силу тиску 26 або 60 грам, а рухова реакція була на подразнення з силою 26 г при оцінці по шкалі FLACC -  $4,0 \pm 0,4$  бали, що свідчить про недостатній больовий поріг. Особливістю переважної більшості пацієнтів 16 (48,5%), яким вико-

ристовували інфузію фентанілу було те, що реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 8 та 10 г, а рухова реакція була на подразнення з силою 8 г з оцінкою по шкалі FLACC -  $5,1 \pm 0,3$  бали, що свідчило про недостатній больовий поріг та можливий розвиток опіоїд-індукованої гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів, які отримували дози фентанілу в діапазоні від 300 - 450 мкг/добу (10-15 мкг/кг/добу), середня доза фентанілу для адекватного знеболення склала  $10,2 \pm 0,4$  мкг/кг/годину (Табл.2). При оцінці кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнту Спірмена було виявлено сильний зворотній зв'язок між добовою дозою фентанілу та силою тиску, що викликала подразнення ( $r = -0,69, p < 0,05$ ).

**Таблиця 2**

**Поширеність гіпералгезії у пацієнтів із різними методиками знеболення**

Сила тиску, г	Кількість пацієнтів абс./%	FLACC/ бали	Добова доза фентанілу/ мкг/ добу	Середня доза фен- танілу мкг/кг/добу
I група				
100-180	5 /15,1%	3,1±0,2	300	10.2±0.4* ,**
26-60	12/36,4%	4,0± 0,4	350	
8-10	16/48,5%	5,1±0,3	450	
II група				
100-180	14/52%	2,01±0,11	150	7,6±0,5
26-60	7 /26%	2,6±0,13*	200	
8-10	6 /22%	2,9±0,27*	250	
III група				
100-180	18/67%	1,52±0,2**	100	4,2±1,4
26-60	6 /22 %	2,2±0,2**	150	
8-10	3 /11%	2,4±0,32**	200	

**Примітка:**

\* - достовірна різниця між групою 1 та 2 ( $p < 0,05$ )

\*\* - достовірна різниця між групою 1 та 3 ( $p < 0,05$ )

Дослідження механічного больового порогу у дітей при операціях на передній черевній стінці в ранньому післяопераційному періоді, яким проводили знеболення міофасціальним регіонарним блоком TFPB шляхом введення розчину бупівакаїну під контролем УЗД з дробним введенням фентанілу, встановило підвищення мінімального механічного больового порогу у дітей в післяопераційному періоді порівняно з групою дітей при традиційному знеболенні. Слід зазначити, що визначення механічного порогу больової чутливості в ділянці післяопераційної рани в групі пацієнтів, яким використовували введення фентанілу та регіонарну аналгезію виявило, що у переважної більшості пацієнтів (14 (52%)) реакція на подразнення виникала при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, а рухова реакція, яка виникала на подразнення з силою 100 г співпадала з оцінкою по шкалі FLACC в середньому  $2,01 \pm 0,11$  бали, що свідчило про достатній больовий поріг та адекватне знеболення. У 7 (26 %) пацієнтів була потрібна сила тиску 26 або 60 г, а рухова реакція яка виникала на подразнення з силою 26 г та співпадала з больової поведінкою по шкалі FLACC –  $2,6 \pm 0,13$  бали, що свідчило про достатній больовий поріг та адекватний аналгетичний ефект для попередження гіпералгезії. Слід зазначити, що у групі пацієнтів, яким використовували регіонарну аналгезію, виявлено реакцію на подразнення, яка виникала при застосуванні сили тиску 8 та 10 г у 6 (22%) дітей, що в 2,6 рази менше, порівняно із дітьми, яким використовували традиційне знеболення. Рухова реакція на подразнення з силою 8 г та оцінка по шкалі FLACC склала  $2,9 \pm 0,27$  балів, що свідчить про достатній больовий поріг та виражений клінічний ефект даного виду знеболення для попередження гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді. Застосування TFPB блоку дозволили зменшити використання фентанілу (150 – 250 мкг/добу), що не перевищує 7-10 мкг/кг/добу, а середня доза фентанілу для адекватного знеболення склала  $7,6 \pm 0,5$  мкг/кг/годину, що в 2,4 рази менше, ніж при традиційному знеболення. Дослідження механічного больового поріг у дітей при операціях на передній черевній стінці в ранньому післяопераційному періоді, яким проводили знеболення комбінованим міофасціальним регіонарним блоком QLB+TFPB шляхом введення

розчину бупівакаїну під контролем УЗД з дробним введенням фентанілу, встановило підвищення мінімального механічного больового порогу у дітей в післяопераційному періоді порівняно з групою дітей при традиційному знеболенні. Слід зазначити, що визначення механічного порогу больової чутливості в ділянці післяопераційної рани в групі пацієнтів, яким використовували введення фентанілу та комбінованої регіонарної аналгезії виявило, що у переважної більшості пацієнтів (18 (67%)) реакція на подразнення виникала при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, а рухова реакція, яка виникала на подразнення з силою 100 г співпадала з оцінкою по шкалі FLACC та склала в середньому  $1,52 \pm 0,2$  бали, що свідчило про достатній больовий поріг та адекватне знеболення. У 6 (22 %) пацієнтів була потрібна сила тиску 26 або 60 грам, а рухова реакція яка виникала на подразнення з силою 26 г та співпадала з больової поведінкою по шкалі FLACC становила  $2,2 \pm 0,2$  бали, що свідчило про достатній больовий поріг та адекватний аналгетичний ефект попередження гіпералгезії. Слід зазначити, що у групі пацієнтів, яким використовували комбіновану регіонарну аналгезію, виявлено лише у незначної кількості пацієнтів (3 (11%)) реакцію на подразнення, яка виникала при застосуванні сили тиску 8 та 10 г. Рухова реакція на подразнення з силою 8 г та оцінка по шкалі FLACC –  $2,4 \pm 0,32$  балів свідчить про достатній больовий поріг та виражений клінічний ефект даного виду знеболення для попередження гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді. Впровадження комбінованої регіонарної аналгезії дозволили зменшити використання фентанілу (100 – 200 мкг/добу), що не перевищує 3-5 мкг/кг/добу, а середня доза фентанілу для адекватного знеболення склала  $4,2 \pm 1,4$  мкг/кг/годину, що в 2,4 рази менше, ніж при традиційному знеболення.

Післяопераційне знеболення проводилось відповідно до принципів мультимодальної анальгезії. Встановлено, що діти, яким проводилось традиційне опіоїдне знеболення вимагають більших об'ємів знеболюючих препаратів в післяопераційному періоді (парацетамол для ін'єкцій –  $366,93 \pm 69,46$  мл) порівняно із дітьми, яким проводилась регіонарна анальгезія (парацетамол для ін'єкцій –  $366,93 \pm 69,46$  мл в II групі та  $166,63 \pm 20,05$  мл в III групі,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

Післяопераційне знеболення пацієнтів

Показник	I група n=33	II група n=27	III група n=27
	M±m	M±m	M±m
Парацетамол, мл, в/в	$366,93 \pm 69,46$	$209,38 \pm 47,12^*$	$166,63 \pm 20,05^{**}$

Примітка:

\* $p < 0,05$  - достовірна різниця у дітей між групами 1 та 2 групи.

\*\* $p < 0,05$  - достовірна різниця у дітей між групами 1 та 3 групи.

**Висновки.** Таким чином, високі дози фентанілу асоціюються зі зниженим больовим порогом, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної опіоїд-індукованої гіпералгезії. Використання регіонарного моноблоку TFPB та комбінованого міофасціального регіонарного блоку QLB+TFPB

шляхом введення розчину бупівакаїну під контролем УЗД зменшує больові відчуття у дітей при операціях на передній черевній стінці, зменшує необхідність у використанні опіоїдів для періопераційного знеболення та попереджує розвиток гіпералгезії. Отримані результати підтверджують



переваги саме комбінованого регіонарного блоку порівняно із використанням моноблоку.

### Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення впливу регіонарних методик знеболення на процеси гіпералгезії та тригери розвитку хронічного післяопераційного болю.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей При-

карпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика», номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### Література

1. Treister R, Eisenberg E, Lawental E, Pud D. Is opioid-induced hyperalgesia reversible? A study on active and former opioid addicts and drug naïve controls. *J Opioid Manag.* 2012;8(6):343-9. doi: 10.5055/jom.2012.0134
2. Samuelsen PJ, Nielsen CS, Wilsgaard T, Stubhaug A, Svendsen K, Eggen AE. Pain sensitivity and analgesic use among 10,486 adults: the Tromsø study. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017[cited 2023 May 23];18(1):45. Available from: <https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40360-017-0149-2.pdf> doi: 10.1186/s40360-017-0149-2
3. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-61.
4. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019[cited 2023 May 23];122(6):e114-26. Available from: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(18\)30763-3/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(18)30763-3/fulltext) doi: 10.1016/j.bja.2018.09.019
5. Virani F, Miller M, Gilmour J. Opioid-induced hyperalgesia from alfentanil. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10(3):310-1. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001901
6. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991-1004. doi: 10.1093/bja/aeu137
7. van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, et al. Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth.* 2012;109(4):616-22. doi: 10.1093/bja/aes247
8. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):608-16. doi: 10.1053/j.jvca.2009.10.006
9. Crisostomo RA, Schmidt JE, Hooten WM, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Withdrawal of analgesic medication for chronic low-back pain patients: improvement in outcomes of multidisciplinary rehabilitation regardless of surgical history. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(7):527-36. doi: 10.1097/PHM.0b013e31817c124f
10. Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith AL, Nakata T, et al. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat Commun* [Internet]. 2016[cited 2023 May 23];7:11697. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms11697.pdf> doi: 10.1038/ncomms11697
11. Araldi D, Ferrari LF, Levine JD. Repeated Mu-Opioid Exposure Induces a Novel Form of the Hyperalgesic Priming Model for Transition to Chronic Pain. *J Neurosci.* 2015;35(36):12502-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1673-15.2015
12. Lima LV, DeSantana JM, Rasmussen LA, Sluka KA. Short-duration physical activity prevents the development of activity-induced hyperalgesia through opioid and serotonergic mechanisms. *Pain.* 2017;158(9):1697-710. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000967
13. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019;393(10180):1558-68. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1
14. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep* [Internet]. 2016[cited 2023 May 23];1(2):e570. Available from: [https://journals.lww.com/painrpts/Fulltext/2016/08300/The\\_dark\\_side\\_of\\_opioids\\_in\\_pain\\_management\\_\\_basic.3.aspx](https://journals.lww.com/painrpts/Fulltext/2016/08300/The_dark_side_of_opioids_in_pain_management__basic.3.aspx) doi: 10.1097/PR9.0000000000000570
15. Beauchamp GA, Nelson LS, Perrone J, Lyons MS. A theoretical framework and nomenclature to characterize the iatrogenic contribution of therapeutic opioid exposure to opioid induced hyperalgesia, physical dependence, and opioid use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2020;46(6):671-83. doi: 10.1080/00952990.2020.1778713
16. Syed UAM, Aleem AW, Wowkanec C, Weekes D, Freedman M, Tjoumakaris F, et al. Neer Award 2018: the effect of preoperative education on opioid consumption in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair: a prospective, randomized clinical trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(6):962-7. doi: 10.1016/j.jse.2018.02.039
17. Khorfan R, Shallcross ML, Yu B, Sanchez N, Parilla S, Coughlin JM, et al. Pre-operative patient education and patient preparedness are associated with less postoperative use of opioids. *Surgery.* 2020;167(5):852-8. doi: 10.1016/j.surg.2020.01.002
18. Farley KX, Anastasio AT, Kumar A, Premkumar A, Gottschalk MB, Xerogeanes J. Association Between Quantity of Opioids Prescribed After Surgery or Preoperative Opioid Use Education With Opioid Consumption. *JAMA.* 2019;321(24):2465-7. doi: 10.1001/jama.2019.6125
19. Brock JL, Jain N, Phillips FM, Malik AT, Khan SN. Postoperative opioid cessation rates based on preoperative opioid use: analysis of common orthopaedic procedures. *Bone Joint J.* 2019;101-B(12):1570-7. doi: 10.1302/0301-620X.101B12.BJJ-2019-0080.R2
20. Rupniewska-Ladyko A, Malec-Milewska M. A High Dose of Fentanyl May Accelerate the Onset of Acute Postoperative Pain. *Anesth Pain Med* [Internet]. 2019[cited 2023 May 23];9(5):e94498. Available from: <https://brieflands.com/articles/aapm-94498.pdf> doi: 10.5812/aapm.94498
21. Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. *Anesthesiology.* 2006;105(1):128-38. doi: 10.1097/0000542-200607000-00022
22. Beloeil H, Ji RR, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw

inflammation in rats (Part 2): cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. *Anesthesiology*. 2006;105(1):139-45. doi: 10.1097/00000542-200607000-00023

23. Gomez-Brouchet A, Blaes N, Mouldous L, Fourcade O, Tack I, Francès B, et al. Beneficial effects of levobupivacaine regional anaesthesia on postoperative opioid induced hyperalgesia in diabetic mice. *J Transl Med* [Internet]. 2015[cited 2023 May 23];13:208. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12967-015-0575-0.pdf> doi: 10.1186/s12967-015-0575-0

24. Barrevelde A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg*. 2013;116(5):1141-61. doi: 10.1213/ANE.0b013e318277a270

25. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, Peshaud JL, Molinari N, Dadure C, et al. Effectiveness of Epidural Analgesia, Continuous Surgical Site Analgesia, and Patient-Controlled Analgesic Morphine for Postoperative Pain Management and Hyperalgesia, Rehabilitation, and Health-Related Quality of Life After Open Nephrectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Anesth Analg*. 2017;124(1):336-45. doi: 10.1213/ANE.0000000000001688

26. Furutani K, Ikoma M, Ishii H, Baba H, Kohno T. Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology*. 2010;112(1):138-43. doi: 10.1097/01.anes.0000365964.97138.9a

27. Paganelli MA, Popescu GK. Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses. *J Neurosci*. 2015;35(2):831-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3578-14.2015

28. Keizer D. Quantifying allodynia with Von Frey monofilaments: a diagnostic tool in pain research [dissertation on the internet]. Groningen, the Netherlands: University of Groningen; 2009. [cited 2023 May 21]. Available from: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/14639396/ch9.pdf>

29. Semkovich Y, Dmytriiev D. Elevated serum TLR4 level as a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2023 May 23];9:897533. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.897533/full> doi: 10.3389/fmed.2022.897533

30. Semkovich Y, Dmytriiev D. Genetic influences on pain mechanisms. *Wiad Lek*. 2022;75(7):1776-80. doi: 10.36740/WLek202207130

31. Semkovich Ya. Changes in the indicators of abdominal arterial circulation when applying various anesthetic techniques in children. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2023;1(47):18-24. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.3

## PREVENTION OF HYPERALGESIA IN CHILDREN WHEN USING VARIOUS ANESTHESIA TECHNIQUES

*Ya. V. Semkovich<sup>1</sup>, D. V. Dmytriiev<sup>2</sup>*

Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council" (Ivano-Frankivsk, Ukraine)<sup>1</sup>  
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)<sup>2</sup>

### Summary

**Introduction.** Opioid-induced hyperalgesia is characterized by a paradoxical response whereby a patient receiving opioids for pain management could actually become more sensitive to certain painful stimuli. Regional anesthesia can also impact central sensitization and reduce hyperalgesia after surgery.

**The objective of the study** was to determine the method of preventing hyperalgesia in the early postoperative period when using different analgesic regimens in children after anterior abdominal wall surgery.

**Materials and Methods.** The study included 87 children at the age of 7-18 years who underwent anterior abdominal wall surgery using different analgesic techniques. Group I included 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using fentanyl. Group II comprised 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB). Group III involved 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB, combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection.

All clinical and laboratory studies were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". According to the Law, prior to a subject's participation in the study, a written informed consent form was signed by each subject (parents/adult guardians). The manuscript was approved by the Ethics Committee of the Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", as evidenced by an Excerpt from the Minute of the Committee Meeting No. 2 dated February 24, 2022.

The results obtained were statistically processed using statistical measures of variation, correlation analysis, Student's t-test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The proportions were statistically compared by a z-test.

The study is a fragment of the research project of the Department of Children Diseases of Postgraduate Medical Education Faculty, Ivano-Frankivsk National Medical University "Health Status and Adaption of Children from the Pre-Carpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" 2021-2026, state registration number 0121U11129; the author is a co-researcher.

**Results.** In most (48.5 %) patients of Group I, the response to stimulation occurred only when applying pressure forces of 8 and 10 g, while the motor response was observed to stimulation with a pressure force of 8 g, with the FLACC scale score of  $5.1 \pm 0.3$ , indicating insufficient pain threshold and potential development of opioid-induced hyperalgesia in the early postoperative period. In patients of Group II and Group III, the response to stimulation occurred when applying a pressure force of 8 g and the FLACC scale scores were  $2.9 \pm 0.27$  and  $2.4 \pm 0.32$ , respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The results obtained confirmed the benefits of using regional anesthesia techniques in combination with conventional analgesia.

**Keywords:** Hyperalgesia; Children; Regional Anesthesia; Myofascial Block.

**Контактна інформація:**

**Семкович Ярослав Васильович** – кандидат медичних наук, медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», доцент, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** semkovych.doc@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

**Researcher ID:** <https://www.researchrid.com/rid/AA-7049-2020>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>

**Дмитрієв Дмитро Валерійович** – доктор медичних наук, медичний директор КНП «Подільський регіональний центр онкології», професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та МНС Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** dmytrodmytriiev@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/M-6885-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>

**Contact Information:**

**Yaroslav Semkovych** – Candidate of Medical Science, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Docent, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

**e-mail:** semkovych.doc@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

**Researcher ID:** <https://www.researchrid.com/rid/AA-7049-2020>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>

**Dmytro Dmytriiev** – Doctor of Medical Science, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise "Podilsky Regional Oncological Hospital of Vinnitsa Regional Council", Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Vinnitsa National Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

**e-mail:** dmytrodmytriiev@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/M-6885-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>

Надійшло до редакції 12.02.2023 р.

Підписано до друку 15.05.2023 р.

