



№ 1
2024

Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки 2024, 1 (73). <https://doi.org/10.25040/ntsh>

www.msps.org.ua

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.08

Огляд

Адреса для листування: вулиця Марія Литвиненко-Вольгемут, 46, кв.100, 21018, Вінниця, Україна
Е-пошта: zaluzhna.katia@gmail.com

Хронічний біль і нейроімунні можливі прогностичні фактори: огляд

Катерина Ксенчина^{1,2*}, Наталія Матолінець^{3,4}, Олександр Назарчук¹, Олена Іванюшко⁴, Дмитро Дмитрієв^{1,2}

Надійшла до редакції: 14.02.2024
Прийнята до друку: 04.03.2024
Опублікована: 28.06.2024

¹ Центр дослідження болю «Прометей», Вінниця, Україна

ORCID IDs

² Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Катерина Ксенчина:

<https://orcid.org/0009-0008-1506-2673>

³ Коомунальне некомерційне підприємство «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивної терапії та швидкої медичної допомоги» (МНП «Перше львівське територіальне медичне об'єднання»), Львів, Україна

Наталія Матолінець:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

⁴ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Олександр Назарчук:

<https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Олена Іванюшко:

<https://orcid.org/0000-0002-7700-075X>

Дмитро Дмитрієв:

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

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Дмитро Дмитрієв, Олександр Назарчук;

Написання: Катерина Ксенчина, Олександр Назарчук, Олена Іванюшко, Наталія Матолінець;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Дмитро Дмитрієв, Катерина Ксенчина, Олександр Назарчук.

Дозвіл комісії з питань біоетики: для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2024

Вторинний посттравматичний та післяопераційний біль – це проблема, з якою в умовах війни все частіше стикаються медичні працівники в Україні. Хронічний біль є самостійною нозологічною одиницею, яка є серйозним ускладненням багатьох проведених хірургічних процедур. Хронічний післяопераційний біль вражає до 10% пацієнтів. Особливо часто він розвивається після ампутацій (50-85%), торакотомії (5-65%), кардіохірургічних втручань (30-55%) та операцій на грудній клітині (20-50%). Тривалий післяопераційний біль – значна і недостатньо вивчена клінічна проблема.

Вищі ризики розвитку вторинного хронічного болю мають пацієнти, у яких не відбувається вчасне загоєння рани. Тривалий процес загоєння ранової поверхні безпосередньо пов'язаний з такими особливостями: мікробіоти рани, резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, групи антибактеріальних засобів, обраних для лікування та тривалості експозиції препарату.

Безперечно, розуміння взаємодії між мікроорганізмами та чутливими системами нейронів може розкрити більше інформації для кращого пізнання ймовірних механізмів болю.

Багато досліджень за останні роки відображають, що запалення та ушкодження нервів призводять до тривалої синаптичної пластичності, яка посилює та підтримує сигналізацію болю. Саме це явище і називають больовою сенсibiliзацією, що є критичним фактором для розвитку стійкого післяопераційного болю шляхом стимуляції ранової гіпералгезії.

Серед ключових проблемних факторів, що сприяють появі віддаленої периферичної нейропатії можна виділити тривалість прийому, підвищене дозування та можливі комбінації антимікробних препаратів, персистенцію і поглиблення проявів місцевого запалення за участю стійких умовно-патогенних бактерій, які колонізують вогнище ураження та здатні продукувати безпосередньо метаболіти життєдіяльності, фактори патогенності з прозапальними властивостями. Це дає змогу припустити вагому роль антибіотикотерапії як опосередкованого ятрогенного фактора і персистенції в первинному вогнищі ураження антибіотикорезистентних опортуністичних бактерій як предикторів формування хронічного больового синдрому у поранених.

Ключові слова: Хронічний біль, післяопераційний біль, антибіотикорезистентність, периферична нейропатія.

Вступ

Хронічний біль – домінуюча хвороба людства в сучасному світі, що призводить до обмеження мобільності та щоденної діяльності. Різка зміна способу виконання повсякденних функцій ініціює розвиток і зміну психосоціального статусу пацієнта, тривогу та депресію, зниження якості життя, що також є фактором ризику передчасної смерті.

Хронічний біль – це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний з фактичним або потенційним пошкодженням тканин, який зберігається більше 3 місяців [1, 2].

Понад 230 мільйонів людей щорічно проходять хірургічне лікування в усьому світі, і їхня кількість щорічно зростає [3].

Вторинний посттравматичний та післяопераційний біль – це проблема, з якою все частіше стикаються сьогодні в умовах війни медичні працівники в Україні. Хронічний біль є самостійною нозологічною одиницею, яка є серйозним ускладненням багатьох проведених хірургічних процедур. Насправді вважається, що до 80% пацієнтів відчувають післяопераційний біль різної інтенсивності. Гострий післяопераційний біль виникає у 10–50% осіб після звичайних операцій, тоді як хронічний післяопераційний біль вражає до 10% пацієнтів. Особливо часто розвивається після ампутації (50-85%), торакотомії (5-65%), кардіохірургічних втручань (30-55%) та операцій на грудях (20-50%). Тривалий післяопераційний біль – основна нерозпізнана клінічна проблема [4].

Виявлено понад 20 хірургічних, психосоціальних, генетичних і екологічних факторів ризику. До них належать такі передопераційні фактори: тривога, депресія, порушення модуляції болю, генетичні фактори, розлади сну та катастрофічність. Під час інтраопераційної та післяопераційної фази загоєння факторами, які треба враховувати, є хірургічна техніка, пошкодження нерва та ішемія тканин. У пізньому післяопераційному періоді важливими факторами є гіпералгезія післяопераційного болю, хіміотерапія або променева терапія, повторна операція та різноманітні психосоціальні фактори. Враховуючи безліч нейромедіаторів і механізмів болю, залучених у процес трансформації гострого болю у хронічний, не дивно, що немає остаточних фармакологічних втручань для попередження або лікування післяопераційного болю. Здавалося б логічно, що комбінація механізмів має бути націлена різними підходами для пригнічення центральної сенсibiliзації. Габапентиноїди вважаються доцільним класом препаратів через їх пригнічуючий вплив на нейропатичний біль, а також їх анксиолітичну дію. Однак дані літератури суперечливі. Систематичний огляд 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) виявив, що габапентин знижує частоту післяопераційного болю, тоді як останній Кокранівський огляд і мета-аналіз це заперечують [5].

Це означає, що не всі фактори ризику формування вторинного хронічного болю, що виникає після хірургічних втручань, достатньо вивчені.

Однак можна припустити, що вищі ризики розвитку вторинного хронічного болю мають пацієнти, у яких не відбувається вчасне загоєння рани. Тривалий процес загоєння ранової поверхні безпосередньо пов'язаний з такими особливостями: мікробіоти рани, резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, групи антибактеріальних засобів, обраних для лікування та тривалості експозиції препарату (Рис. 1).

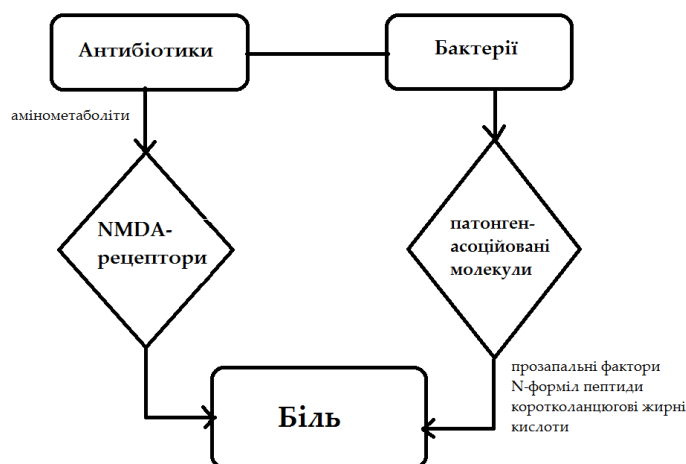


Рисунок 1. Нейроімунні фактори формування болю у хворого з активним запальним процесом

Клінічно бактеріальні інфекції викликають запалення та біль, що є нейроімунною відповіддю організму. Під час запалення активні імунні клітини в тканинах виділяють молекулярні медіатори, які діють на периферичні нервові закінчення ноцицепторних нейронів, викликаючи больову сенсibiliзацію [6].

Безперечно, розуміння взаємодії між мікроорганізмами та чутливими системами нейронів може розкрити більше інформації для кращого пізнання ймовірних механізмів болю. Є дослідження, результати яких описують, що ноцицерецептори сигналізують та активуються у відповідь на речовини життєдіяльності патогенних бактерій. Цей процес індукує біль, що також стимулює нейрогенне запалення і нейроімунні процеси, як захисні реакції тіла людини. Основу будови клітинної стінки грам негативних бактерій становлять ліпополісахариди, що асоціюються з патогенними структурами та виділяються бактеріями в оточуючі тканини під час інфекційного процесу [7].

Також фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), ключовий прозапальний цитокін, який стимулює цитокіновий шторм і стимулює каскад інших цитокінів, пов'язаних з больовими шляхами. В результаті відбувається індукція та модуляція нейропатичного болю, що сприяє периферичній (первинним аферентам) і центральній (спинний мозок) сенсibiliзації. Ноцицепторні нейрони також сенсibiliзуються під дією інтерлейкінів IL-1 β та IL-6, що вирбляються тучними клітинами, макрофагами та нейтрофілами. Також активуються Toll-like рецептори, що підтримують каскад імунної відповіді [8].

Відомо, що з виникненням болю пов'язані бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції. Мікроорганізми впливають на механізми формування болю безпосередньо й опосередковано. В першому випадку патогенні чинники декретують фактори вірулентності (токсини) та в підсмку пошкоджують тканини. Рецептори розпізнавання патогенів імунної системи господаря активуються та виявляють шкідливі фактори. Доведено, що токсини та патогенно-асоційовані речовини можуть впливати на сенсорні структури, викликаючи біль. Також біль виникає безпосередньо через саме пошкодження тканин [9].

Ми провели аналіз опублікованих робіт за період 2014-2024 роки у таких медичних базах даних: Pub Med, Google Scholar, Medline, Cochrane Library. Всі дослідження стосувались пошуку відповідей на питання щодо додаткових можливих факторів формування вторинного хронічного післяопераційного та посттравматичного болю. До уваги прийняли такі можливі чинники, як нейротоксична дія антибіотиків та вплив мікробіоти рани. Групу виключення становили клінічні випадки, абстракти, книги, монографії незалежно від року публікації та дослідження, опубліковані до 2014 року. Пошук проводили за такими ключовими словами: «chronic postsurgical pain», «antibiotics neurotoxicity», «peripheral neuropathy», «NMDA-receptors».

Антибіотикотерапія: проблеми сучасності

Відкриття антибіотиків – це одне із найзначущіших відкриттів не тільки для практичної сфери медицини, а й для людства загалом. Перші дослідження в цьому напрямі проводили ще з початку 1900-х років. Перший антибіотик був відкритий у 1920 році і мав назву салварсан, хоча початком ери антибіотиків вважається відкриття Флемінгом, Флорі та Чейном у 1945 році пеніциліну. Справді, це була своєрідна революція у сфері медицини, оскільки це безпосередньо допомогло зменшити рівень ускладнень і смертності від інфекційних захворювань. Безліч медичних маніпуляцій та процедур стали можливими. Сьогодні у XXI столітті ми опинилися на порозі «пост антибіотичної» ери. Зловживання застосуванням антибіотиків сформувало нові ризики повернутись у період неефективності антимікробних препаратів, бо кількість резистентних збудників зростає. Людство знову може натрапити на таку ж проблему, що і понад 100 років тому. Наприклад, відповідно до прогнозів уряду Великої Британії в умовах відсутності прийняття негайних рішень та дій до 2050 року щорічно помиратиме 10 мільйонів людей від стійких до ліків інфекцій [10].

Традиційний підхід оцінки ефективності досліджує зв'язок між часом експозиції антибіотика та відповіді на них клінічно значущих мікроорганізмів, що прогнозує ефективність терапії у пацієнтів. Фармакокінетика може сильно відрізнятись в різних групах пацієнтів, враховуючи певні індивідуальні особливості. Наприклад, тяжкість інфекції, функція нирок, функція печінки, маса тіла й анатомічні особливості можуть суттєво змінити кліренс препаратів, їхній об'єм розподілу, і зв'язування з білками. Важливим у розробці оптимального режиму лікування є врахування впливу антибіотиків на мікробіоту пацієнта, враховуючи, що питання розвитку резистентності бактерій-коменсалів є прогностично негативним фактором [11-13].

Також наслідки комбінованої антибіотикотерапії важких інфекцій, викликаних грам негативними бактеріями (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Enterobacteriaceae*) є дискусійною темою. Звичайно, не можна заперечити

можливі переваги комбінації антимікробних засобів порівняно з їх монотерапією. Бажаними очікуваними ефектами є більш широкий антибактеріальний спектр, синергічна дія, зниження ризику появи резистентності під час лікування. Водночас варто уникати надмірного застосування комбінацій антимікробних засобів, оскільки це може стати фактором ризику прояву токсичності, суперінфекції, появи резистентних штамів і вищих затрат на забезпечення медичної допомоги [14, 15].

Та проблема подолання резистентності до антибіотиків це не єдине питання, пов'язане з їх застосуванням, на яке необхідно знайти відповіді сучасній медицині. Проблемою антибіотикотерапії, як і будь-яких інших лікарських засобів, є виникнення багатьох можливих побічних реакцій, які пов'язані з їхнім прийомом. Побічна реакція на препарат це поняття, що розглядається як очікуваний, небажаний, шкідливий або неприємний ефект, який виникає під час його звичайного клінічного застосування. Побічні реакції з'являються в амбулаторних і у госпіталізованих пацієнтів.

Притаманним є прояв широким спектром клінічних симптомів, починаючи від легких і закінчуючи небезпечними для життя розладами. За даними літератури побічні реакції виникають у 5–10% випадків госпіталізації та до 0,1–0,3% побічних реакцій, можуть бути серйозними та стати причиною смерті [16].

За оцінками, антибіотики найбільш широко використовувані ліки у клінічних умовах. Незважаючи на беззаперечну користь антибактеріальних засобів, одна із серйозних небажаних шкідливих дій – це нейротоксичність. Це той фактор, що може призвести до тяжких ускладнень і навіть смерті. Судоми, енцефалопатія, нейропатія зорового нерва, периферична нейропатія (ПН) та загострення міастенії гравіс є важливими прикладами нейротоксичних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків. Серед всіх груп антибіотиків найбільш часто з нейротоксичними побічними ефектами асоціюються хіноліни та бета-лактами. Однак варто зауважити, що інші групи антибіотиків, такі як аміноглікозиди, тетрацикліни, кліндаміцин, еритроміцин, поліміксини, етамбутол, ізоніазид і хлорамфенікол, також можуть викликати серйозну нейротоксичність [17].

Порівняння стану вивчення питання резистентності та нейротоксичності антибіотиків

Ми провели порівняльний аналіз активності вивчення таких проблем антибіотикотерапії, як резистентність і нейротоксичність.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз активності вивчення проблем резистентності та нейротоксичності антибіотиків

Ключове слово	«antibiotic resistance»		«antibiotic neurotoxicity»	
База даних	2003-2013pp.	2014-2024pp.	2003-2013pp.	2014-2024pp.
Pub Med	2666	8787	24	58
GoogleScholar	49500	47700	17700	17200

Пошук провели у медичних наукометричних базах Pub Med, GoogleScholar, порівнюючи кількість публікацій за період 2014-2024 роки та попередні 10 років, тобто у період 2003-2013 роки. Використовували однакові ключові слова у кожній науко метричній базі: «antibiotic resistance» та «antibiotic neurotoxicity» (Табл. 1).

У медичній національній бібліотеці Medline порівняли кількість публікацій в цілому, оскільки в цій базі є можливості розподілу за різними критеріями. Використовували ці самі ключові слова «antibiotic resistance» та «antibiotic neurotoxicity», результати пошуку, відповідно, – 1678 та 34.

N-метил-D-аспаратат рецептори

Незважаючи на невелику кількість інформації щодо механізму виникнення нейропатичного болю, є докази дисфункції в опіоїдній (μ -опіоїдний рецептор – MOR) і глутаматергічній системах (рецептор N-метил-D-аспартату – NMDA). Глутаматні рецептори типу N-метил-D-аспаратат (NMDA) є важливою ланкою у роботі нервової системи, що охоплюють основи збудження нейротрансмісії до складнощів синаптичної пластичності, навчання та пам'яті. Рецептори NMDA протягом тривалого часу були об'єктом досліджень ініціації і підтримання

центральної сенсibiлізації після ноцицептивної стимуляції. Процес передачі збуджувальних вхідних сигналів відбувається від первинних сенсорних нейронів до головного мозку через спинний мозок [18, 19].

Специфічні катіони, які можуть проходити через мембрану NMDA рецепторів, досі невідомі. У випадку хронічного запального болю та нейропатичного болю активація NMDA рецепторів сприяє центральній сенсibiлізації. Глутамат є швидким збуджуючим передавачем перших сенсорних синапсів. Периферичні шкідливі подразники активують ноцицептивні аферентні волокна (волокна Aδ і C) і вхідні потенціали дії викликають вивільнення глутамату в спинному мозку. За нормальних фізіологічних умов субодиниці NR2B розташовані постсинаптично. Активація субодиниць NR2B призводить до відділення іонів від NR2B, що змінює іонну проникність. Активація субодиниці NR2B відбувається через пресинаптичне вивільнення глутамату.

Збільшення збудливості постсинаптичного потенціалу додатково призводить до відділення Mg^{2+} від субодиниці NR2B, підвищуючи рівень збудливості цього потенціалу, і як наслідок біль посилюється. Крім того, деякі нейропептиди, такі як речовина P і нейрокінін A також вивільняються в спинному мозку. Глутамат і нейропептиди активують нейрони спинного мозку, враховуючи ті, що посилають сигнали до супраспинальних структур. Як захисна реакція на шкідливі подразники, ендогенні системи модуляції болю також активуються. Центральна сенсibiлізація є різновидом довготривалої адаптивної нейропластичності, яка посилює сигналізацію болю, впливаючи на нейрони спинного мозку, що призводить до формування «пам'яті болю» [20, 21].

Магній і кетамін є двома основними антагоністами рецепторів NMDA. Позаяк магній може регулювати надходження кальцію в клітин, цим самим антагонізуючи рецептори NMDA, багато досліджень досліджували його використання як ад'юванта знеболюючих препаратів. Останні дослідження свідчать про можливість використовувати антагоністи рецепторів NMDA для лікування післяопераційного болю і різних гострих та хронічних больових станів [22].

Багато досліджень за останні роки відображають, що запалення та пошкодження нервів призводять до тривалої синаптичної пластичності, яка посилює та підтримує сигналізацію болю. Саме це явище і називають больовою сенсibiлізацією, що є критичним фактором для розвитку стійкого післяопераційного болю шляхом стимуляції ранової гіпералгезії [23].

Периферична нейропатія

Поширеність периферичної нейропатії в загальній популяції коливається від 1% до 7%, з вищими показниками серед осіб старше 50 років. Поширені відомі причини охоплюють цукровий діабет, здавлення або пошкодження нерва, вживання алкоголю, вплив токсинів, ліків, спадкові захворювання та дефіцит харчування. Периферична нейропатія є ідіопатичною у 25-46% випадків. Діагноз потребує детального збору анамнезу, фізичного огляду й обґрунтованого лабораторного дослідження [24-26].

Біль, що є проявом периферичної нейропатії, очевидно є наслідком ураженням нерва, достатнього для формування невриноми або індукування іншим способом пошкоджених аксонів для хронічного генерування потенціалів дії. Спотворена нейронна активність є серйозним механічним чинником, що обґрунтовується зниженням невропатичного болю шляхом застосування місцевого анестетика до пошкодженої ділянки нерва, що усуває нейропатичний біль.

Залежно від тривалості симптомів ПН поділяють на гостру та хронічну. Якщо гостра нейропатія зазвичай тотожна невідкладним станам, то хронічна розвивається протягом кількох місяців. Найбільш поширеними причинами периферичної нейропатії є діабет, зловживання алкоголем, ВЛ-інфекція та ліки. Також залежно від проявів та пошкодженої структури ПН буває сенсорною (ПСН) та моторною (ПМН). ПНС формується порушенням роботи соматичної нервової системи та вегетативної нервової системи. Простими словами, ПСН – це порушене сприйняття органами чуття інформації з навколишнього середовища, та/або порушена передача інформації від органів чуття до головного мозку. У пацієнта з'являються різні симптоми залежно від того, який тип нервового волокна найбільше пошкоджений. Основні прояви ПСН характеризується позитивними (наприклад, алодинія, гіпералгезія, біль, парестезія, дизестезія та гіперпатія) або негативними ознаками (втрата чутливості, гіпестезія, гіпоалгезія та знижене потовиділення). Симптоми характерні для ПМН – це прогресуюча м'язова слабкість, фасцикуляції або судоми. Також частими вторинними наслідками є розлади сну, депресії або тривога. Нейропатичний біль, що часто є проявом розвитку периферичної нейропатії,

відповідно до Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) визначається як «біль, спричинений ураженням або захворюванням сомато-сенсорної нервової системи». ПН також можна класифікувати як захворювання або клінічний стан асоційоване з хронічним болем [27].

Якісні ознаки нейропатичного болю, що виникає внаслідок ушкодження периферичного сенсорного нерва, охоплюють відчуття пощипування, печіння, поколювання або удару електричним струмом. Такі симптоми відповідають клінічним критеріям, що використовуються в опитувальниках для діагностики нейропатичного болю [28].

Дослідження, проведені Barbosa et al., підтверджує, що біль є поширеним симптомом серед населення Європи віком 65 років і старше. Особи похилого віку часто мають коморбідні стани, і ризик поліпрагмазії у них зростає, а отже, і побічних дій, ятрогеній та можливих госпіталізацій. Однак дослідження засвідчують, що певні симптоми, наприклад, біль, також сприяють збільшенню вживання лікарських засобів. Крім того, оцінка ефективності знеболюючого лікування обмежена, оскільки це стосується літніх людей, а вони часто виключаються з клінічних випробувань. Седація, підвищена частота падінь, когнітивні порушення, перераховані серед побічних ефектів препаратів для лікування невропатичного болю, які можуть бути ризикованими для літнього пацієнта [29].

Антибіотикотерапія та нейротоксичність: можливі зв'язки

За оцінками, антибіотики найбільш широко використовувані ліки у клінічних умовах серед усіх вікових груп. Водночас метронідазол зазвичай викликає лише легкі або помірні побічні ефекти, такі як нудота, біль у животі і діарея. Серйозна нейротоксичність, нейропатія зорового нерва, периферична нейропатія та енцефалопатія повідомлялися в рідкісних випадках. Зв'язок між застосуванням метронідазолу та як наслідком нейротоксичністю повністю не з'ясований. Рао та його колеги припустили, що вільні радикали завдають шкоди структурі нерва, тоді як Алстон запропонував можливе утворення хімічного компонента – аналогу тіаміну, що утворюється з метронідазолу та може призвести до нейропатії, подібної при дефіциті харчування. З іншого боку, деякі вчені вважають, що спільно метронідазол і його метаболіти провокують гальмування синтезу РНК білка і аксональну дегенерацію нервового волокна.

Периферична нейропатія при короткому терміні застосування метронідазолу (4 тижні) розвивається нечасто, хоча ризик периферичної нейропатії посилюється при сумарно отриманій дозі вище 42 г; однак цей ефект є оборотним після припинення терапії препаратом. Мозочкова дисфункція, порушення зору, вестибулотоксичність, кохлеотоксичність, атактична хода, дизартрія та судоми є можливими побічними ефектами, що розвиваються внаслідок застосування метронідазолу. Метронідазол є ефективним проти анаеробних бактерій (наприклад, *Bacteroides fragilis*) особливо у комбінації з іншими антибіотиками, такими як цефазолін, цефуроксим, цефтриаксон, хінолон, цефтазидим, цефепім, карбапенеми, піперацилін.. Дозування метронідазолу змінюється при анаеробних інфекціях; однак 500 мг вводять внутрішньовенно кожні 8 годин, бо це найбільш поширена доза. Майже у всіх пацієнтів симптоми повністю зникли. Підсумовуючи, периферична нейропатія рідко трапляється у пацієнтів, які отримують ≤ 42 г загальної дози метронідазолу. Пацієнти, які отримують вищі загальні дози, можуть мати вищий ризик розвитку периферичної нейропатії, але у більшості пацієнтів симптоми зникають після припинення терапії [30-31].

Однак метронідазол, на думку деяких експертів, має бути включений до великого списку потенційно нейротоксичних засобів і за його використання можливість його адміністрування пам'ятати про можливі ризики [32-34].

За даними іншого дослідження, в якому взяли участь 5357 пацієнтів із випадковою периферичною нейропатією та 17 285 пацієнтів контрольної групи, пероральне застосування фторхінолонів було пов'язане зі збільшенням відносної частоти периферичної нейропатії. Ризик збільшувався приблизно на 3% з кожним додатковим днем поточного впливу фторхінолонів і зберігався протягом 180 днів після закінчення їх прийому. Не спостерігалось істотного підвищення ризику при пероральному застосуванні амоксициліну та клавуланату. Абсолютний ризик при поточному пероральному застосуванні фторхінолонів становив 2,4 (95% ДІ, 1,8-3,1) на 10 000 пацієнтів на рік. Кількість пацієнтів зі шкідливими проявами після 10-денного курсу становила 152 083 (95% ДІ, 117 742-202 778) і була найбільшою серед чоловіків і пацієнтів старше 60 років. Нещодавно Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) вимагало внести зміни до інструкції препаратів, щоб наголосити на цьому несприятливому ефекті фторхінолонів [35].

У липні 2016 року FDA надало рекомендації, що фторхінолони повинні бути використані виключно для пацієнтів, які не мають інших варіантів лікування гострого бактеріального синуситу, гострого загострення хронічного бронхіту і неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів через високий ризик серйозних побічних ефектів. У Європі огляд безпеки проводив Комітет з оцінки ризиків фармаконагляду Європейського агентства з лікарських засобів. Незважаючи на визнання ризику периферичної нейропатії, є обмежені дані щодо кількісної оцінки відносного та абсолютного ризику від впливу фторхінолонів. Наскільки нам відомо, на цю тему було проведено лише 1 обсерваційне дослідження, дослідження типу «випадок-контроль» з використанням даних адміністративних претензій США, яке повідомляло про підвищений ризик периферичної нейропатії у тих, хто зараз приймає фторхінолони. Мета цього дослідження – кількісно визначити відносний і абсолютний ризик периферичної нейропатії, які пов'язані з впливом фторхінолонів, і дослідити потенційні фактори, пов'язані з цим ризиком. Одночасний прийом інших препаратів може збільшити ризик периферичної нейропатії.

Точний механізм дії фторхінолонів як причини периферичної нейропатії невідомий. Регулярно проводяться дослідження фторхінолонів з приводу безпеки та можливих ризиків розвитку хронічних ефектів на м'язи і нервову систему. Morales та інші в результатах власного дослідження типу випадок-контроль вказали на зв'язок між застосуванням фторхінолонів та підвищеною відносною частотою нейропатії порівняно з пацієнтами, які не лікувалися фторхінолонами. Найвищий ризик виникає у чоловіків старше 60 років. Перевагою цього дослідження було те, що у контрольній групі використовували інші різні антибіотики, які не підвищували ризик нейропатії [36-38].

У висновках: травматичні пошкодження, що потребують хірургічного лікування, супроводжуються появою багатьох факторів, які створюють передумови формування післяопераційного больового синдрому та потребують якнайшвидшої корекції. Вторинний післяопераційний хронічний біль є важливим питанням сьогодення, особливо в українській популяції, адже суттєво обмежує функціональну здатність, погіршує якість життя пацієнта та позначається на зміні його соціального статусу. Антимікробна терапія, як невід'ємна складова лікувальної тактики поранених впродовж гострого посттравматичного періоду, водночас із терапевтичною ефективністю має багато негативних віддалених наслідків, особливо у випадках тривалого системного застосування та потреби використання кількох засобів різних фармакологічних груп. Нейротоксичність один з основних маловивчених побічних наслідків тривалої багатокомпонентної антибіотикотерапії, що достеменно не вивчена сьогодні. Серед ключових проблемних факторів, що сприяють появі віддаленої периферичної нейропатії можна виділити тривалість прийому, підвищене дозування та можливі комбінації антимікробних препаратів, персистенцію і поглиблення проявів місцевого запалення за участю стійких умовно-патогенних бактерій, які колонізують вогнище ураження та здатні продукувати безпосередньо метаболіти життєдіяльності, фактори патогенності з прозапальними властивостями. Це дає змогу припустити вагому роль персистенції в первинному вогнищі ураження антибіотикорезистентних опортуністичних бактерій, а також арнтибіотикотерапії як опосередкованого ятрогенного фактора як предикторів формування хронічного больового синдрому у поранених.

Список літератури

1. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13; 93:284-290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004724; PMCID: PMC6538291.
2. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14; 67(36):1001-1006. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2. PMID: 30212442; PMCID: PMC6146950.
3. 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. PMID: 29392204; PMCID: PMC5770176.
4. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug; 123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Epub 2019 May 10. PMID: 31079836; PMCID: PMC6676152.

5. Rawal, Narinder. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*. March 2016. 33(3):160-171, | DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366.
6. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793571; PMCID: PMC5205568.
7. Baral, P., Udit, S. & Chiu, I.M. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*. (2019); 19:433–447 <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.
8. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- α -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 28;23(13):7191. doi: 10.3390/ijms23137191. PMID: 35806192; PMCID: PMC9266916.
9. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiol Pain*. 2020 Dec 11; 9:100056. doi: 10.1016/j.ynpai.2020.100056. PMID: 33392418; PMCID: PMC7772816.
10. Walsh CT, Wencewicz TA: Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *J Antibiot*. 2014, 67:7-22. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct; 51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401.
11. Bulman ZP, Wicha SG, Nielsen EI, Lenhard JR, Nation RL, Theuretzbacher U, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infectives Study Group; International Society of Antimicrobial Chemotherapy Anti-Infective Pharmacology Working Group. Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e795-e802. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00121-5. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777386.
12. Bulitta JB, Jiao Y, Drescher SK, et al. Four decades of β -lactam antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 143–56.
13. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3081–86.
14. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci*. 2014 May; 119(2): 149-53. doi: 10.3109/03009734.2014.899279. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24666223; PMCID: PMC4034552.
15. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Nazarchuk HH, Zaletskiy BV. Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiad Lek*. 2018; 71(9):1784-1792. PMID: 30737942.
16. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*. 2021 Dec 9; 26(24): 7456. doi: 10.3390/molecules26247456. PMID: 34946536; PMCID: PMC8708917.
17. Rezaei, Naghme Javanshir; Bazzazi, Amir Mohammad; Naseri Alavi. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurology India*. Nov-Dec 2018; 66(6): 1732-1740.
18. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, et al Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*. 2018; 150: 1081–1105.
19. Stroebel D, and Paoletti P (2021). Architecture and function of NMDA receptors: an evolutionary perspective. *J Physiol* 599, 2615–2638.
20. Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res*. 2019 Mar; 44(3): 531-538. doi: 10.1007/s11064-018-2614-8. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30109556; PMCID: PMC6420414.
21. Meng Y, Shen HL. Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR2B Subunit in Inflammatory Arthritis-Induced Chronic Pain and Peripheral Sensitized Neuropathic Pain: A Systematic Review. *J Pain Res*. 2022 Jul 18; 15: 2005-2013. doi: 10.2147/JPR.S367982. PMID: 35880050; PMCID: PMC9307865.
22. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020 Jul 23; 12(8): 2184. doi: 10.3390/nu12082184. PMID: 32718032; PMCID: PMC7468697.

23. Philippe Richebé, Xavier Capdevila, Cyril Rivat; Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018; 129: 590–607 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002238>.
24. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017; 31(2): 144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.1301619.
25. Estofan LJF, Naydin S, Gliebus G. Quinolone-induced painful peripheral neuropathy: a case report and literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018; 6:2324709617752736. doi:10.1177/2324709617752736.
26. Staff NP, Dyck PJB. On the association between fluoroquinolones and neuropathy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):753-754. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0886.
27. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Rejdak K. A Retrospective Analysis of Pain Etiology in Middle-Aged Patients with Peripheral Neuropathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 31; 57(8):787. doi: 10.3390/medicina57080787. PMID: 34440993; PMCID: PMC8399428.
28. C. Richard Chapman, Charles J. Vierck. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*. 2017; 18(4): 359.e1-359.e38. ISSN 1526-5900, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>.
29. Giovannini, S., van der Roest, H.G.; Carfi, A., Finne-Soveri, H., Garms-Homolová, V., Declercq, A.; Jónsson, P.V., et al. Polypharmacy in Home Care in Europe: Cross-Sectional Data from the IBenC Study. *Drugs Aging*. 2018; 35:145–152.
30. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 23(1):397-401. doi: 10.26355/eurrev_201901_16788. PMID: 30657582.
31. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2017; 73: 265-279.
32. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 51:319-325.
33. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Apr; 39(4): 403-5. doi: 10.1136/jnnp.39.4.403. PMID: 180258; PMCID: PMC492292.
34. Refaeian A, Vest EL, Schmidt M, Guerra JD, Refaei MN, Refaeian M, et al. Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report. *HCA Healthc J Med*. 2023 Oct 30; 4(5):383-387. doi: 10.36518/2689-0216.1400. PMID: 37969850; PMCID: PMC10635701.
35. Dukewich M, Danesh A, Onyima C, Gupta A. Intractable acute pain related to fluoroquinolone-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017; 31(2):144-147. doi: 10.1080/15360288.2017.130161.
36. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol*. 2019 Jul 1; 76(7):827-833. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0887. PMID: 31034074; PMCID: PMC6583699.
37. Zis P, Varrassi G. Painful Peripheral Neuropathy and Cancer. *Pain Ther*. 2017 Dec; 6(2):115-116. doi: 10.1007/s40122-017-0077-2. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28669084; PMCID: PMC5693808.
38. Refaeian, Alexander; Vest, Eric L.; Schmidt, Michael; Guerra, Jorge D.; Refaei, Mohd N.; et al.(2023) 'Ciprofloxacin-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report,' *HCA Healthcare Journal of Medicine*: Vol. 4: Iss. 5, Article 7. doi: 10.36518/2689-0216.1400.