

УДК 616–009.7–053

О.С. Гончарук^{1,2}, Н.В. Титаренко¹, А.В. Вознюк¹, О.А. Таран¹, В.А. Шамрай¹,
О.В. Сергійчук¹, Г.В. Бевз¹, А.В. Костюченко¹, Р.М. Банахевич³

Вплив періопераційної внутрішньовенної інфузії лідокаїну на якість післяопераційного відновлення після різних видів оперативних втручань у дітей

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради», Україна

³Дніпровський державний медичний університет, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.1(82):9-17; doi 10.15574/PS.2024.82.9

For citation: Goncharuk OS, Tytarenko NV, Voznyuk AV, Taran OA, Shamrai VA, Sergiychuk OV et al. (2024). The effect of perioperative intravenous infusion of lidocaine on the quality of postoperative recovery after various types of surgical interventions in children. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(82): 9-17; doi: 10.15574/PS.2024.82.9.

Раннє післяопераційне відновлення в педіатричній практиці є важливою проблемою для пацієнтів та системи медичної допомоги в цілому.

Мета: дослідити якість післяопераційного відновлення дітей після різних видів оперативних втручань.

Матеріали та методи. У дослідження взяло участь 150 дітей, яким було виконано травматологічні (І група), абдомінальні (ІІ група) та урологічні (ІІІ група) хірургічні втручання. Кожну з цих груп було розділено на 2 дві підгрупи: в І_b (n=17), ІІ_b (n=19) та ІІІ_b (n=24) підгрупи увійшли діти, які в періопераційному періоді отримували внутрішньовенно лідокаїн, у контрольні І_a (n=23), ІІ_a (n=29) та ІІІ_a (n=38) підгрупи – діти, яким лідокаїн не було призначено. Для оцінки якості післяопераційного відновлення було використано опитувальник PaedQoR-15.

Результати. Застосування періопераційної внутрішньовенної інфузії лідокаїну асоціюється зі збільшенням оцінки за PaedQoR-15 на 10,6% через 24 години після травматологічних хірургічних втручань, на 21,3% та 17% після абдомінальних та урологічних операцій завдяки зменшенню частоти післяопераційної нудоти після абдомінальних хірургічних втручань, свербежу шкіри після всіх аналізованих видів оперативного лікування, скорочення на 26,7% часу до першого виділення газів та на 19,3% часу до появи випорожнень/дефекації після абдомінальних хірургічних втручань. Було простежено скорочення перебування пацієнтів у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) на 120 хвилин після травматологічних оперативних втручань та в 1,8 раза після абдомінальної хірургії.

Висновок. Періопераційна інфузія лідокаїну може бути корисною для програм швидкої післяопераційної реабілітації.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хірургічне втручання, діти, лідокаїн, післяопераційне відновлення.

The effect of perioperative intravenous infusion of lidocaine on the quality of postoperative recovery after various types of surgical interventions in children

O.S. Goncharuk^{1,2}, N.V. Tytarenko^{1,2}, A.V. Voznyuk^{1,2}, O.A. Taran¹, V.A. Shamrai¹, O.V. Sergiychuk¹, G.V. Bevz¹, A.V. Kostyuchenko¹, R.M. Banakhovich³

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital Vinnytsia Regional Council, Ukraine

³Dnipro State Medical University, Ukraine

Introduction. Early postoperative recovery in pediatric practice is an important problem for patients and the health care system as a whole.
Aim: to investigate the quality of postoperative recovery of children after various types of surgical interventions.

Original articles. General surgery

Materials and methods. The study involved 150 children who underwent trauma (group I), abdominal (group II) and urological (group III) surgical interventions. Each of these groups was divided into two subgroups: Ia (n=17), IIa (n=19) and IIIa (n=24) subgroups – included children who received intravenous lidocaine in the perioperative period, control Ia (n=23), IIa (n=29) and IIIa (n=38) subgroups – included children to whom lidocaine was not prescribed. The PaedQoR-15 questionnaire was used to assess the quality of postoperative recovery.

Results. The use of perioperative intravenous lidocaine infusion is associated with an increase, compared to the control group, in the PaedQoR-15 score by 10.6% at 24 hours after trauma surgical interventions, by 21.3% and by 17% after abdominal and urological surgical interventions due to a decrease in the frequency of postoperative nausea after abdominal surgery, skin itching after all analyzed types of surgical treatment, a reduction 26.7% reduction in the time until the first gas release and by 19.3% reduction in the time until the appearance of bowel movements/defecation after abdominal surgery. It was observed that the stay of patients in the intensive care unit (ICU) was reduced by 120 minutes after trauma surgery and by 1.8 times after abdominal surgery.

Conclusions. Perioperative lidocaine infusion may be useful in rapid postoperative rehabilitation programs.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of parents and children was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: surgical intervention, children, lidocaine, postoperative recovery.

Сучасні вимоги протоколів прискореного (або покращеного) відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) віддають перевагу максимальному забезпеченням протиболючого захисту як під час післяопераційного, так і протягом всього періопераційного періоду. Як наслідок, програма ERAS базується на стратегіях та втручаннях у педіатричній практиці, котрі спрямовані на ослаблення реакції організму на хірургічний стрес та найшвидше повернення пацієнта до первинного статусу в соціумі [21].

Наразі очевидним є той факт, що при недостатній оцінці та лікуванні післяопераційного бальового синдрому (особливо в пацієнтів дитячого віку) пошкодження тканин при великих оперативних втручаннях, важких захворюваннях та травмах виникають значні вегетативні, гормональні, метаболічні порушення, які здатні призводити до катаболічного стресу або дистресу організму, часто із неочікуваними важкими наслідками [20,25]. Тому не викликає сумніву необхідність пошуку дієвих стратегій знеболення [10]. Протягом останнього десятиріччя з'являється дедалі більше досліджень, які продемонстрували ефективність внутрішньовенної інфузії лідокаїну для післяопераційного знеболення в абдомінальній хірургії [17], урології [19], колопроктології [1], вертеброхірургії [2], а також для лікування хронічного нейропатичного болю [24]. Існують поодинокі повідомлення щодо оцінки ефективності та безпеки системного введення лідокаїну у педіатричній популяції [2,7–9,16], хоча ця методика досі застосовується недостатньо широко. Натомість доведені ефекти лідокаїну щодо зниження інтенсивності післяопераційного болю, зменшення частоти післяопераційної нудоти, позитивний вплив на розрішення парезу кишечника [4,11] вірогідно будуть надзвичайно корисними для реа-

лізації програми ERAS і скорочення часу госпіталізації пацієнтів тощо.

Мета дослідження – проаналізувати якість післяоперативного відновлення дітей після різних видів оперативних втручань і оцінити ефективність пролонгованої внутрішньовенної інфузії лідокаїну як компоненту програми раннього післяопераційного відновлення.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» з січня 2019 року до грудня 2020 року включно було проведено проспективне контрольоване дослідження. У дослідженні взяло участь 150 (95 хлопчиків, 55 дівчаток) дітей, яким було виконано оперативні втручання в умовах загальної багатокомпонентної анестезії.

Критерії зачленення до дослідження: заплановане хірургічне лікування під загальною анестезією; згода батьків дитини або її законного представника на участь у дослідженні.

Критерії незачленення до дослідження: супутня патологія у стадії декомпенсації; порушення ритму серця; анестезіологічний ризик за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA) V; протипоказання до застосування лідокаїну; відмова батьків дитини або її законного представника від участі в дослідженні.

Усім пацієнтам було виконано премедикацію в палаті за 30–40 хвилин до операції із введенням атропіну сульфату, діазепаму стандартною дозою, ацетамінофену 15 мг/кг внутрішньовенно. Усі оперативні втручання було проведено під комбінованим багатокомпонентним наркозом із тотальною міорелаксацією. Для індукції в наркоз внутрішньовенно використовували пропофол дозою 2,5–3 мг/кг та сукцинілхолін дозою

1,5–2 мг/кг. Анестезію забезпечували за допомогою фентанілу 8–12 мкг/кг та пропофолу за «step-down» схемою: 12 мг/кг/год протягом 10 хв після введення індукційної дози препарату, 9 мг/кг/год протягом наступних 10 хв і далі по 6 мг/кг/год до завершення оперативного втручання. Апаратна штучна вентиляція легень виконувалася апаратом «Leon Dräger» (Dräger, Німеччина). Міорелаксація проводилася сукцинілхоліном дозою 0,5–1 мг/кг кожні 5–7 хв або піпекуронію бромідом дозою 0,01–0,015 мг/кг. Протягом всього оперативного втручання з 5-хвилинними інтервалами здійснювалася реєстрація частоти серцевих скорочень, неінвазивного артеріального тиску, SpO₂.

Залежно від виду оперативного втручання було сформовано 3 клінічні групи:

– I група (n=40) – оперативні втручання через травматологічну патологію, з них: 11 (27,5%) випадків перелому передпліччя, 5 (12,5%) – перелому стегнової кістки, 4 (10%) – перелому плечової кістки, 3 (7,5%) – перелому кисті, 2 (5%) – перелому кісток гомілки, 15 (37,5%) – іншої патології;

– II група (n=48) – абдомінальні оперативні втручання, з них: 26 (54,2%) випадків гострого апендициту, 13 (27,1%) – інвагінації кишечника, 5 (10,4%) – пухлини черевної порожнини, 4 (8,3%) – іншої патології.

– III група (n=62) – урологічні оперативні втручання, з них: 8 (12,9%) випадків через синдром гострої калитки, 7 (11,3%) – пахової кили, 6 (9,7%) – некрозу яєчка і придатка, 4 (6,5%) – гіпоспадії, 3 (4,8%) – криптторхізму, 2 (3,2%) – рубцевого фімозу, 32 (51,6%) – іншої патології.

Кожна з цих груп була розділена на 2 дві підгрупи:

– Ia (n=23), IIa (n=29) та IIIa (n=38) підгрупи отримали стандартні інтраопераційне та післяопераційне знеболення ацетамінофеном внутрішньовенно 10–15 мг/кг кожні 4–6 годин, у разі потреби фракційно вводився 1% розчину морфіну дозою 0,1–0,2 мг/кг;

– в Ib (n=17), IIb (n=19) та IIIb (n=24) підгрупах анестезіологічне забезпечення пацієнтів містило періопераційну внутрішньовенну інфузію лідокаїну. Його вводили внутрішньовенно болюсно навантажувальною дозою 1–1,5 мг/кг (максимум 100 мг) 2% розчину лідокаїну протягом 4 хв із наступною підтримуючою інфузією дозою 0,5–2 мг/кг/год (у разі індексу маси тіла (IMT) >30 розрахунок здійснювався на ідеальну вагу). Введення препарату починалося перед хірургічним розрізом та продовжувалося протягом 1–3 діб для післяопераційного знеболення (швидкість введення за допомогою перфузора/інфузійної помпи – 2–6 мл/год).

Інтенсивність післяопераційного бальового синдрому оцінювали у спокої та під час рухів за числовою рейтинговою шкалою (Individualized Numeric Rating Scale – NRS) [13] у дітей старше 7 років та за шкалою «Втішність, Активність, Плач, Ноги, Обличчя» (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale – FLACC) у дітей молодше 7 років [22] кожні 3 години протягом 1-ї доби та кожні 12 годин протягом 2-ї доби. При інтенсивності болю вище 4-х балів дітям усіх груп внутрішньовенно болюсно вводили морфіну дозою 100 мкг/кг.

Протягом післяопераційного періоду фіксували: тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та у стаціонарі після операції, час до самостійного відходження газів та дефекації, час до видалення сечового катетеру, час до початку споживання їжі/повного ентерального харчування. Рівень седації оцінювали за шкалою Рамзі (Ramsay scale) [15], а післяопераційну нудоту та блювання оцінювали за 4-балльною шкалою Лайкerta, де 0 – відсутність нудоти та/або блювання, 1 – легка нудота, 2 – помірна нудота, 3 – сильна нудота і блювання.

Післяопераційне відновлення оцінювали за допомогою опитувальника якості післяопераційного відновлення в дітей та підлітків PaedQoR-15 (Quality of Postoperative Recovery in Children and Young People), котрий є модифікованою версією опитувальника якості відновлення пацієнта після анестезії QoR-15 (Quality of recovery 15-item questionnaire) [18]. Опитувальник заповнювали діти/підлітки власноруч або один із батьків/опікун через 24 години після операції. Опитувальник PaedQoR складається із 2 двох частин: частина А – це 10 пунктів, котрі характеризують відчуття пацієнта протягом останніх 24 годин та оцінюються від 0 до 10, де: 0 – «жодного разу за весь час» (дуже погано) та 10 – «весь час» (відмінно), частина Б – це 5 пунктів, які відображають наявність певних ознак/симптомів протягом останніх 24 годин та оцінюються також від 0 до 10, але 10 – жодного разу за весь час (дуже погано) та 10, навпаки, означає «жодного разу за весь час» (відмінно), а 0 – «весь час» (дуже погано) [14].

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм «SPSS 23,0». Перевірку нормальності розподілу отриманих даних виконували з використанням критерію Шапіро-Білка. Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або Me – медіана та міжквартильний інтервал (25-й та 75-й процентилі) залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного). Для оцінки відмінностей

*Original articles. General surgery***Таблиця 1**

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	І група (n=40)		ІІ група (n=48)		ІІІ група (n=62)	
	підгрупа Ia (n=23)	підгрупа Ib (n=17)	підгрупа IIa (n=29)	підгрупа IIb (n=19)	підгрупа IIIa (n=38)	підгрупа IIIb (n=24)
Стать, n (%)						
– хлопчики	11 (47,8%)	13 (76,5%)	15 (51,7%)	11 (57,9%)	31 (81,6%)	14 (58,3%)
– дівчата	12 (52,2%)	4 (23,5%)	14 (48,3%)	8 (42,1%)	7 (18,4%)	10 (41,7%)
Маса тіла, M±σ, кг	32,06±16,14	33,18±15,38	27,34±17,05	33,59±20,63	30,74±16,22	28,5±19,54
Аnestезіологічний ризик за ASA, n (%):						
I	–	2 (11,8%)	–	2 (10,5%)	1 (2,6%)	1 (4,2%)
II	1 (4,3%)	3 (17,6%)	8 (27,6%)	3 (15,8%)	8 (21,1%)	6 (25%)
III	15 (65,2%)	10 (58,8%)	13 (44,8%)	1 (5,3%)*	12 (31,6%)	8 (33,3%)
IV	7 (30,4%)	2 (11,8%)	8 (27,6%)	13 (68,4%)*	17 (44,7%)	9 (37,5%)
Тривалість оперативних втручань, M±σ, хв	73,83±44,1	111,8±85,9	63,97±46,85	125,5±166,9	58,68±31,93	82,2±58,9*

Примітка: * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з іншою підгрупою p<0,05.

середніх у незв'язаних вибірках застосовували t-критерій Стьюдента для 2-х незалежних вибірок або U-критерій Манна-Уїтні у разі розподілу даних, що суперечить закону нормального розподілу.

Для знаходження відмінностей частот розраховували співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), використовували метод визначення χ^2 (Пірсона). СШ розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників СШ розраховували 95% ДІ. Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

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

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації та конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину. Від підлітків, батьків усіх дітей або їхніх законних представників було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження

Окремі характеристики досліджуваних підгруп свідчать про те, що вони в цілому були співвідносні між собою за статтю, антропометричними характеристиками, тривалістю оперативного втручання, ступенем анестезіологічного ризику та відповідали критеріям включення в дослідження (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, у ІІІ підгрупі статистично значуще переважали пацієнти з ІІІ класом анестезіологічного ризику за класифікацією ASA (44,8% проти 5,3% у ІІІ підгрупі, СШ 14,63; 95% ДІ 1,72–124,6, $p=0,003$), у ІІІ підгрупі – діти IV класом за ASA (68,4% проти 27,6% у ІІІ підгрупі, СШ 5,69; 95% ДІ 1,61–20,14,

$p=0,005$), а середня тривалість оперативних втручань була достовірно більшою в ІІІ підгрупі ($82,2\pm58,9$ хв проти $58,68\pm31,93$ хв у ІІІ підгрупі, $p=0,029$).

Під час порівняння перебігу раннього відновного періоду після травматологічних оперативних втручань виявлено, що в дітей ІІІ підгрупи тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії була достовірно більшою (Ме – 20 годин, міжквартильний інтервал (80,0–1330,0) годин проти Ме – 0 годин, міжквартильний інтервал (0–52,5) годин у ІІІ підгрупі ($p=0,049$) та більша частота свербежу шкіри протягом першої доби післяопераційного періоду (34,8% проти 5,9% відповідно; СШ 8,53; 95% ДІ 1,05–76,62, $p=0,03$).

З'ясовано, що після абдомінальних оперативних втручань кількість дітей, які мали нудоту була достовірно більшою в ІІІ підгрупі, ніж у ІІІ підгрупі – 9 (31%) проти 1 (5,3%) відповідно (СШ 8,1; 95% ДІ 1,02–70,36, $p=0,03$). Також у ІІІ підгрупі достовірно більшою була частота свербежу шкіри протягом 1-ої доби післяопераційного періоду (37,9% проти 5,9% у ІІІ підгрупі; СШ 11,0; 95% ДІ 1,28–94,31, $p=0,01$), вищі середні оцінки седації за шкалою Рамзі протягом перших 24 годин на 17,5% та 48 годин на 15,6% ($2,62\pm0,73$ бала у ІІІ підгрупі проти $2,16\pm0,37$ бала у ІІІ підгрупі ($p=0,006$) та $2,24\pm0,44$ проти $1,89\pm0,32$ бала відповідно ($p=0,003$)). Також було з'ясовано, що лідокаїн достовірно знижує час до появи перистальтики на 26,7% ($p=0,005$), час до першого випорожнення/дефекації на 19,3% ($p=0,009$), тривалість перебування у ВАІТ у 1,8 раза ($p=0,043$) та тривалість перебування у стаціонарі після операції до досягнення критеріїв виписки ($p=0,01$).

Між ІІІ та ІІІ підгрупами після урологічних оперативних втручань достовірної різниці щодо

Таблиця 2

Відмінності показників раннього відновлення після різних видів оперативних втручань у дітей

Показник	I група (n=40)		II група (n=48)		III група (n=62)	
	підгрупа Ia (n=23)	підгрупа Ib (n=17)	підгрупа IIa (n=29)	підгрупа IIb (n=19)	підгрупа IIIa (n=38)	підгрупа IIIb (n=24)
Нудота та блювання, шкала 0–2, M±σ, бали:						
1 доба	0,26±0,54	0,18±0,39	0,34±0,67	0,16±0,5*	0,28±0,22	0,21±0,32
2 доба	0,09±0,29	0,06±0,24	0,07±0,26	0	0,06±0,59	0
Виписка зі стаціонару	0	0	0	0	0	0
Свербіж, n (%):						
1 доба	8 (34,8%)	1 (5,9%)*	11 (37,9%)	1 (5,9%)*	9 (23,7%)	1 (4,2%)*
2 доба	3 (13%)	2 (11,8%)	6 (20,7%)	1 (5,9%)	6 (15,8%)	0*
Виписка із стаціонару	0	0	0	0	0	0
Седація, шкала Рамзі, M±σ, бали:						
1 доба	2,3±0,76	2,06±0,43	2,62±0,73	2,16±0,37	2,42±0,76	2,08±0,28*
2 доба	2,17±0,39	2,12±0,33	2,24±0,44	1,89±0,32	2,16±0,37	1,96±0,2*
Виписка із стаціонару	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Затримка сечі, n (%)						
1 доба	0	2 (11,8 %)	3 (10,3 %)	2 (10,6 %)	2 (5,3 %)	2 (8,3 %)
2 доба	0	0	1 (3,4 %)	1 (5,3 %)	0	1 (4,2 %)
Виписка із стаціонару	0	0	0	0	0	0
Видалення сечового катетеру, Me (P25-P75), години	6,0 (5,0–8,0)	8,0 (4,5–9,5)	8,0 (7,0–9,0)	6,0 (6,0–8,0)	8,0 (6,0–9,0)	6,0 (5,25–8,75)
Самостійне відходження газів, Me (P25-P75), години	4,5 (4,0–7,0)	5,00 (3,0–7,5)	7,0 (6,0–8,5)	5,0 (3,0–7,0)*	5,5 (4,0–7,0)	6,0 (5,0–8,0)
Самостійна дефекація, Me (P25-P75), години	6,0 (6,0–9,0)	9,0 (6,0–12,0)	9,0 (8,0–12,0)	8,0 (6,0–9,0)*	8,0 (6,0–10,0)	8,0 (6,0–12,0)
Тривалість перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, Me (P25-P75), години	120,0 (80,0–1330,0)	0 (0–52,5)*	2880 (1440–2880)	1440 (280–1440)*	1440 (200–2160)	2160 (1260–4320)
Тривалість перебування у стаціонарі після операції, Me (P25-P75), дні	9,0 (5,0–22,0)	8,0 (6,0–12,5)	10,0 (7,0–11,5)	6,0 (4,0–9,0)*	7,0 (6,0–10,25)	7,5 (3,0–13,0)

Примітки: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); медіана (Me) та інтерквартильний розмах (P25–P75); * – рівень значущості відмінностей оцінки болю порівняно з іншою підгрупою $p<0,05$.

частоти післяопераційної нудоти та блювання не було встановлено. Натомість у IIIa підгрупі встановлено достовірно вищу частоту свербежу шкіри протягом 1-ої доби післяопераційного періоду (23,7% проти 4,2% у IIIb підгрупі, СШ 7,14; 95% ДІ 1,02–60,49, $p=0,042$) та протягом 2-ої доби (15,5% проти 0% відповідно, $p=0,041$), а також вищі середні оцінки седації за шкалою Рамзі: протягом 1-ої доби післяопераційного періоду – 2,42±0,76 бала проти 2,08±0,28 бала у IIIb підгрупі ($p=0,016$) та протягом 2-ої доби – 2,16±0,37 бала проти 1,96±0,2 бала відповідно ($p=0,008$) (табл. 2).

Загальні показники PaedQoR-15 через 24 години після травматологічних оперативних втручань були вищими в Ib підгрупі (у середньому – 108,76±6,86 проти 97,22±6,91 бала у Ia підгрупі;

$p<0,001$). З'ясовано значущі відмінності між цими підгрупами в середніх значеннях наявності сильного болю та нудоти/блювання: 9,65±2,32 бала у Ib підгрупі проти 6,22±2,43 балів у Ia підгрупі ($p=0,001$) та 7,69±1,3 бала проти 5,43±2,19 бала відповідно ($p<0,001$). З урахуванням зворотнього типу цих запитань, останній показник свідчить про меншу частоту сильного болю та нудоти/блювання в Ib підгрупі.

Встановлено, що після абдомінальної хірургії загальні показники PaedQoR-15 через 24 години у IIb підгрупі були на 21,3% вищими порівняно з аналогічним показником Ia підгрупи (у середньому – 122,1±8,04 проти 96,07±7,84 бала відповідно; $p<0,001$). Зокрема, в дітей IIb підгрупи на 28,7% та 23,5% вищими були середні оцінки здатності дотри-

*Original articles. General surgery***Таблиця 3**

Відмінності показників якості післяопераційного відновлення (опитувальник PaedQoR-15) через 24 години після різних видів оперативних втручань у дітей

PaedQoR-15	I група (n=40)		II група (n=48)		III група (n=62)	
	підгрупа Ia (n=23)	підгрупа Ib (n=17)	підгрупа IIa (n=29)	підгрупа IIb (n=19)	підгрупа IIIa (n=38)	підгрупа IIIb (n=24)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
Здатність легко дихати	7,09±2,59	8,41±0,94	6,97±4,02	8,68±2,31	6,71±3,3	7,79±1,25
Здатність отримувати задоволення від їжі	7,22±1,52	7,59±1,66	7,31±1,42	7,63±1,83	5,50±3,37	6,29±2,91
Відчуття себе відпочилим	9,22±0,67	9,06±0,43	8,76±0,99	8,74±0,65	8,82±0,87	8,38±1,01
Наявність гарного сну	8,13±0,92	8,06±1,09	8,17±0,89	8,63±0,68	8,24±0,88	8,33±1,09
Здатність дотримуватися особистої гігієни без сторонньої допомоги	5,35±2,76	6,53±2,4	4,69±2,55	6,58±2,69*	6,87±1,98	7,54±1,25
Здатність спілкуватися з сім'єю або друзями	9,13±2,03	9,53±1,42	8,72±2,34	8,84±1,46	8,82±2,22	9,13±1,42
Отримання підтримки від лікарів і з боку сестринського персоналу	9,22±1,38	9,18±1,13	8,83±2,12	8,47±2,29	8,92±1,95	8,63±2,1
Здатність повернутися до дитячого садочку/школи/коледжу або звичайних домашніх справ	0,87±2,3	1,82±2,83	5,03±2,47	6,58±3,01*	7,11±2,04	7,5±2,78
Відчуття комфорту і що все під контролем	5,35±1,64	6,53±2,4	5,83±1,89	6,84±2,2	6,18±2,84	6,46±3,53
Відчуття, що все гаразд	6,78±1,35	7,0±2,83	7,66±2,21	8,11±2,11	4,97±3,26	6,63±3,69
Біль	7,87±2,07	8,12±2,37	6,86±2,53	9,79±0,42*	7,21±2,69	8,25±1,33*
Сильний біль	6,22±2,43	9,65±2,32*	5,17±3,95	9,21±1,4*	5,47±2,77	8,13±1,68*
Нудота або блювання	5,43±2,19	7,69±1,3*	4,66±2,72	8,0±2,57*	7,58±2,77	8,34±1,43
Почуття тривоги чи занепокоєння	6,65±3,05	8,35±2,71	6,86±3,14	9,26±1,76*	7,37±3,08	9,0±0,98*
Почуття смутку чи пригніченності	8,04±1,26	8,65±1,69	8,38±1,27	8,58±1,57	8,24±1,48	8,5±0,66
Загальна оцінка:	97,22±6,91	108,76±6,8*	96,07±7,84	122,1±8,04*	108,0±11,35	118,9±11,9*

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

муватися особистої гігієни без сторонньої допомоги та здатності повернутися до дитячого садочку/школи/коледжу або звичайних домашніх справ – відповідно: 6,58±2,69 проти 4,69±2,55 бала у ІІа підгрупі та 6,58±3,01 проти 5,03±2,47 бала відповідно; $p=0,02$ та $p=0,045$). Встановлено статистично значущі відмінності між підгрупами в середніх значеннях наявності болю будь-якої інтенсивності, сильного болю та нудоти/блювання: 9,79±0,42 в ІІб підгрупі проти 6,86±2,53 бала в ІІа підгрупі, 9,21±1,4 проти 5,17±3,95 бала відповідно та 8,0±2,57 проти 4,66±2,72 бала відповідно ($p<0,001$). З огляду на зворотній тип цих запитань, це свідчить про меншу частоту болю та нудоти/блювання в ІІб підгрупі пацієнтів. Аналогічно, з урахуванням зворотного типу запитання, у дітей ІІб підгрупи були на 25,9% менш виражені почуття тривоги чи занепокоєння

(9,26±1,76 проти 6,86±3,14 бала в ІІа підгрупі, $p=0,004$) (табл. 3).

Згідно з даними таблиці 3, у ІІб підгрупі загальні показники PaedQoR-15 через 24 години після урологічних хірургічних втручань були на 17% вищими порівняно з аналогічним показником ІІа підгрупи (в середньому – 118,9±11,9 проти 108,0±11,35 бала відповідно; $p=0,001$). Зокрема, через більш високі середні значення оцінки болю будь-якої інтенсивності – на 12,6% (8,25±1,33 бала проти 7,21±2,69 бала в ІІа підгрупі; $p=0,048$), сильного болю – на 32,7% (8,13±1,68 бала проти 5,47±2,77 балів відповідно; $p<0,001$) та почуття тривоги чи занепокоєння – на 18,1% (9,0±0,98 бала проти 7,37±3,08 бала відповідно; $p=0,015$). З урахуванням зворотного типу цих запитань, це свідчить про меншу частоту болю та почуття тривоги чи занепокоєння у ІІб підгрупі.

Обговорення результатів дослідження

Результати наших попередніх досліджень засвідчують, що періопераційна внутрішньовенна інфузія лідокаїну забезпечує зниження інтенсивності після-операційного болю в дітей, що підтверджується оцінкою інтенсивності бальового синдрому за NRS у дітей старше 7 років та за шкалою FLACC у дітей молодше 7 років, а також скороченням призначень наркотичних анальгетиків [5,6]. Лідокаїн реалізує анальгетичний ефект як на рівні периферичної, так і центральної нервової системи [12], а отже, є мультимодальним і може бути специфічним для різних типів болю [26]. Так, лідокаїн діє на керовані напругою іонні канали, зокрема натріеві, калієві та кальцієві канали, а також лігандр-керовані канали, рецептори N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA), у центральній нервовій системі. Крім того, лідокаїн націлений на рецептори, пов'язані з G-білками, і бере участь у процесах передачі клітинних сигналів на тваринних моделях [26].

Отримані нами дані, як і у дослідженні K. Wren та співавт. [24], дозволили встановити статистично значуще зменшення частоти післяопераційної нудоти в ранньому післяопераційному періоді в дітей після абдомінальних хірургічних втручань (СШ 8,1; 95% ДІ 1,02–70,36). Це може бути обумовлено прискореним відновленням функції шлунково-кишкового тракту та вірогідним опіоїд-зберігаючим ефектом лідокаїну. Достовірне зменшення споживання морфіну, продемонстроване в наших попередніх дослідженнях [5,6], дає змогу пояснити і зниження частоти свербежу після всіх аналізованих видів оперативного лікування ($p<0,05$), а також є одним із вірогідних факторів, котрий дозволив прискорити відновлення перистальтики в аналізованих пацієнтів. Так, у нашому дослідженні в дітей, які отримували внутрішньовенно лідокаїн, порівняно з контрольною групою зафіксовано скорочення на 26,7% часу до першого виділення газів ($p=0,005$) та на 19,3% часу до появи випорожнення/дефекації після абдомінальних хірургічних втручань ($p=0,009$).

Літературні дані підтверджують, що причина парезу кишечника є надзвичайно багатофакторною через безпосередню травму кишki під час операції, активацію симпатичної системи, вивільнення локальних медіаторів запалення, індуковане опіодами гальмування моторики травного тракту тощо [3]. Таким чином, з урахуванням даних літератури щодо протизапальної дії лідокаїну, його прямого стимулюючого впливу на гладком'язові клітини кишківника, блокади мезентеріального нервового сплетення, гальмування нейрональних та рефлек-

торних відповідей на розтягнення кишечника [4,11], а також власних даних щодо зменшення симпатикотонії (за показниками вегетативного індексу Кердо) та споживання наркотичних анальгетиків [5,6], рекомендацією з раннього відновлення пацієнтів після оперативного втручання може бути використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну для швидкого розрішення парезу кишківника як при відкритих абдомінальних оперативних втручаннях у дітей, так і при лапароскопічних [8,9]. Безумовно лапароскопічний метод оперативного втручання є одним із факторів, що зменшує час перебування у стаціонарі [23].

На нашу думку, анальгетичний, опіоїд-зберігаючий, антиеметичний ефекти інфузії лідокаїну, менш виражений рівень седації, а також більш раннє відновлення перистальтики кишечника дозволили достовірно скоротити тривалість перебування у ВАІТ на 120 хвилин у травматологічних хворих ($p=0,049$) та в 1,8 раза ($p=0,043$) в дітей після абдомінальних оперативних втручань. В останньої категорії дітей та підлітків також встановлено статистично значуще скорочення перебування і у стаціонарі до досягнення критеріїв виписки ($p=0,01$).

Аналіз якості післяопераційного відновлення дозволив з'ясувати, що порівняно з контрольною групою періопераційна внутрішньовенна інфузія лідокаїну значно збільшила загальний бал PaedQoR-15 з $97,22\pm6,91$ до $108,76\pm6,86$ бала у травматологічних хворих ($p<0,001$), з $96,07\pm7,84$ до $122,1\pm8,04$ бала у пацієнтів після абдомінальних хірургічних втручань ($p<0,001$) та з $108,0\pm11,35$ до $118,9\pm11,9$ бала у дітей після урологічних хірургічних втручань ($p=0,001$), що свідчить про краще післяопераційне відновлення цих пацієнтів. Аналіз отриманих даних дає змогу стверджувати, що пролонгована інфузія лідокаїну в середньому протягом 6 годин після операції може бути корисною для програм швидкої післяопераційної реабілітації. Вона дозволяє покращити низку показників якості післяопераційного відновлення (опитувальник PaedQoR-15), а саме: зменшення нудоти/блювання ($p<0,001$) після травматологічних операцій, покращення здатності дотримуватися особистої гігієни без сторонньої допомоги ($p=0,02$) та здатності повернутися до дитячого садочки/школи/коледжу або звичайних домашніх справ та ($p=0,045$), зменшення болю будь-якої інтенсивності, нудоти/блювання ($p<0,001$), почуття тривоги чи занепокоєння ($p=0,004$) після абдомінальних хірургічних втручань, болю будь-якої інтенсивності ($p=0,048$), почуття тривоги чи занепокоєння ($p=0,015$) після урологічних оперативних втручань,

Original articles. General surgery

а також частоти сильного болю ($p<0,005$) при будь-якому типі оперативного втручання.

Висновки

Встановлено, що внутрішньовенна інфузія лідокайну позитивно впливає на якість післяопераційного відновлення педіатричних пацієнтів зі збільшенням оцінки за PaedQoR-15 на 10,6% через 24 години після травматологічних хірургічних втручань, на 21,3% після абдомінальних оперативних втручань та 17% після урологічних операцій, порівняно з контрольною групою пацієнтів ($p<0,01$).

Внутрішньовенна інфузія лідокайну асоціюється із зменшенням частоти післяопераційної нудоти після абдомінальних хірургічних втручань (США 8,1; 95% ДІ 1,02–70,36), свербежу після всіх аналізованих видів оперативного лікування ($p<0,05$), скороченням на 26,7% часу до першого виділення газів ($p=0,005$) та на 19,3% часу до появи випорожнень/дефекації після абдомінальних хірургічних втручань ($p=0,009$).

З'ясовано скорочення перебування пацієнтів у ВАІТ на 120 хвилин після травматологічних оперативних втручань ($p=0,049$), перебування пацієнтів у ВАІТ в 1,8 раза ($p=0,043$) та у стаціонарі із досягненням критеріїв виписки ($p=0,01$) після абдомінальної хірургії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahn E, Kang H, Choi GJ, Park YH, Yang SY, Kim BG et al. (2015). Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Surg.* 100 (3): 394–401. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00225.1.
- Batkó I, Kościelnik-Merak B, Tomaszik PJ, Kobylarz K, Wordliczek J. (2020). Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study. *Pharmacol Rep.* 72 (3): 744–755. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7.
- Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. (2009). Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut.* 58 (9): 1300–1311. doi: 10.1136/gut.2008.169250.
- Cook VL, Jones Shultz J, McDowell M, Campbell NB, Davis JL, Blikslager AT. (2008). Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Veterinary Journal.* 40: 353–357. <https://doi.org/10.2746/042516408X293574>.
- Gomon ML, Goncharuk OS, Tytarenko NV, Vozniuk AV, Kostyuchenko AV. (2022). Dynamics of stress-response markers and the functional state of the autonomic nervous system as an indicator of sufficient anesthetic support using intravenous infusion of lidocaine in children. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 4(77): 9–16. [Гомон МЛ, Гончарук ОС, Титаренко НВ, Вознюк АВ, Костюченко АВ. (2022). Динаміка маркерів стрес-відповіді та функціонального стану вегетативної нервової системи як показник ефективності анестезіологічного забезпечення з використанням внутрішньовеної інфузії лідокайну в дітей. Хірургія дитячого віку (Україна). 4(77): 9–16]. doi: 10.15574/PS.2022.77.9.
- Gomon ML, Goncharuk OS, Tytarenko NV, Vozniuk AV, Kostyuchenko AV. (2023). Efficacy and safety of prolonged intravenous infusion of lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgical procedures in children aged 8–17 years. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 3 (76): 19–26. [Гомон МЛ, Гончарук ОС, Титаренко НВ, Вознюк АВ, Костюченко АВ. (2022). Ефективність та безпечність пролонгованої внутрішньовеної інфузії лідокайну для післяопераційного знеболювання та відновлення після оперативних втручань у дітей віком 8–17 років. Хірургія дитячого віку (Україна). 3(76): 19–26]. doi: 10.15574/PS.2022.76.19.
- Hall EA, Sauer HE, Davis MS, Anghelescu DL. (2021). Lidocaine Infusions for Pain Management in Pediatrics. *Paediatr Drugs.* 23 (4): 349–359. doi: 10.1007/s40272-021-00454-2.
- Koscielnik-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomaszik PJ. (2020). Intravenous, perioperatively administered lidocaine regulates serum pain modulators' concentrations in children undergoing spinal surgery. *Pain Med.* 21 (7): 1464–1473. doi: 10.1093/pnm/nzv212.
- Kościelnik-Merak B, Batko I, Fleszar M, Kocot-Kępska M, Gamian A, Kobylarz K et al. (2020). Effect of intravenous, perioperative-administered lidocaine on serum levels of endocannabinoids and related N-acylethanolamines in children. *Minerva Anestesiologica.* 86 (1): 38–46. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13703-0.
- Kurochkin MYu. (2015). Concept of Antistress Balanced Anesthesia in Neonates and Infants. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny.* 2 (1): 29–34. [Курочкин МЮ. (2015). Концепція антистресової збалансованої анестезії у новонароджених і немовлят. Вісник проблем біології та медицини. 2 (1): 29–34].
- Lang A, Ben Horin S, Picard O, Fudim E, Amariglio N, Chowers Y. (2010). Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation. *Immunobiology.* 215 (4): 304–313. doi: 10.1016/j.imbio.2009.05.006.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. (2008). Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *The British Journal of Surgery.* 95 (11): 1331–1338. doi: 10.1002/bjs.6375.
- Mishchuk VR. (2016). Assessment of pain syndrome in children. Current state of the problem. *Emergency Medicine (Ukraine).* 8 (79): 134–139. [Мищук ВР. (2016). Оцінка болевого синдрому у дітей. Сучасний стан проблеми. Екстрена медична допомога (Україна). Медicina неотложних состояний. 8 (79): 134–139]. doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90389.
- Nikitina TP, Kulikov AYu, Mishina AA, Sidorov DD, Ionova TI, Efremov SM. (2022). Development and testing of the Russian version of postoperative Quality of Recovery score – the QoR-40 and its short form – QoR-15. *Vestnyk yntensivnoi terapyy imeny AY Saltanova.* 2: 132–142. [Нікітіна ТП, Куліков АЮ, Мишина АА, Сидоров ДД, Іонова ТІ, Ефремов СМ. (2022). Розробка та апробація російської версії опросника оценки качества восстановления пациента после анестезии — QoR-40 и его краткой формы — QoR-15. Вестник інтенсивної терапії ім. А.І. Салтанова. 2: 132–142]. doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-132–142.
- Ramsay MA, Savge TM, Simpson BR, Goodwin R. (1974). Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 2 (5920): 656–659. doi: 10.1136/bmjj.2.5920.656.
- Rove KO, Edney JC, Brockel MA. (2018). Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. *Paediatric Anaesthesia.* 28 (6): 482–492. doi: 10.1111/pan.13380.
- Staikou C, Avramidou A, Ayiomamitis GD, Vrakas S, Argyra E. (2014). Effects of intravenous versus epidural lidocaine infusion on pain intensity and bowel function after major large bowel surgery: a double-blind randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 18: 2155–2162. doi: 10.1007/s11605-014-2659-1.

18. Stark PA, Myles PS, Burke JA. (2013). Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthesiology*. 118 (6): 1332–1340. doi: 10.1097/ALN.0b013e318289b84b.
19. Tauzin-Fin P, Bernard O, Sesay M, Biais M, Richebe P, Quinart A et al. (2014). Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy. *J Anaesthetol Clin Pharmacol*. 30 (3): 366–372. doi: 10.4103/0970-9185.137269.
20. Trottier ED, Doré-Bergeron MJ, Chauvin-Kimoff L, Baerg K, Ali S. (2019). Managing pain and distress in children undergoing brief diagnostic and therapeutic procedures. *Paediatr Child Health*. 24 (8): 509–535. doi: 10.1093/pch/pxz026.
21. Trujillo-Mejía A, Zapata-Contreras L, Melo-Aguilar LP, Gil-Montoya LF. (2020). Enhancing recovery in pediatric major abdominal surgery: a narrative review of the literature. *Colombian Journal of Anesthesiology (Revista Colombiana de Anestesiología)*. 48 (1): 30–37. doi: 10.1097/CJ9.0000000000000130.
22. Voepel-Lewis T, Zanotti J, Dammeyer JA, Merkel S. (2010). Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 19 (1): 55–61. doi: 10.4037/ajcc2010624. PMID: 20045849.
23. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K et al. (2016). Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 116 (6): 770–783. doi: 10.1093/bja/aew101.
24. Wren K, Lancaster RJ, Welsh M, Margelosky K, Leavitt K, Hudson A et al. (2019). Intravenous Lidocaine for Relief of Chronic Neuropathic Pain. *AANA Journal*. 87 (5): 351–355.
25. Xing F, An LX, Xue FS, Zhao CM, Bai YF. (2019). Postoperative analgesia for pediatric craniotomy patients: a randomized controlled trial. *BMC anesthesiology*. 19 (1): 53. doi: 10.1186/s12871-019-0722-x. PMID: 30971217; PMCID: PMC6458833.
26. Yang X, Wei X, Mu Y, Li Q, Liu J. (2020). A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. *Medicine (Baltimore)*. 99 (17): e19898. doi: 10.1097/MD.00000000000019898.

Відомості про авторів:

Гончарук Оксана Сергіївна – асистент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360; дитячий лікар-анестезіолог КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108; тел.: +38 (0432) 560–780. <https://orcid.org/0000-0003-1732-9374>.

Тимаренко Наталія Василівна – к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0003-0192-1613>.

Вознюк Андрій Вікторович – к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0003-0014-4904>.

Таран Оксана Анатоліївна – д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0002-8808-7539>.

Шамрай Володимир Анатолійович – д.мед.н., доц. каф. променевої діагностики, променевої терапії та онкології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0001-8226-1455>.

Сергійчук Олена Віталіївна – к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0001-8826-4390>.

Бевз Геннадій Вікторович – к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0003-1257-4290>.

Костюченко Андрій Володимирович – к.мед.н., доц. каф. нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570–360. <https://orcid.org/0000-0001-8930-0795>.

Банахевич Роман Михайлович – д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9; тел.: +38 (056) 766–48–05. <https://orcid.org/0000-0003-1031-0259>.

Стаття надійшла до редакції 16.12.2023 р., прийнята до друку 12.03.2024 р.