

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

Д-р ПЕТЯ РУМЕНОВА ХУБЕНОВА

АВТОРЕФЕРАТ

**ОБЕЗБОЛЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТ СЛЕД УРОЛОГИЧНИ
ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ**

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор”

Научен ръководител: Проф. д-р Атанас Темелков, дмн

София 2020

Дисертационният труд е написан на 145 страници и съдържа 31 таблици и 29 фигури, оформени в 11 глави, общи изводи и списък на използваната литература от 330 заглавия, от които 20 на кирилица и 310 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита пред научно жури по Анестезиология и интензивно лечение на предварително обсъждане на Катедра по Анестезиология и интензивно лечение при Медицински факултет, Медицински университет – София.

Дисертантът работи като лекар-асистент в Клиника по Анестезиология и интензивно лечение III-то направление, УМБАЛ „Александровска”, София.

Публичната защита на дисертационния труд пред Научното жури, ще се състои на 16.10.2020 г. от 14.00 ч. в Аудиторията та СБАЛССЗ „Св. Екатерина” – София, бул. П. Славейков №52А

Материалите по защитата на дисертацията и рецензиите и становищата са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

Д-р ПЕТЯ РУМЕНОВА ХУБЕНОВА

АВТОРЕФЕРАТ

**ОБЕЗБОЛЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТ СЛЕД УРОЛОГИЧНИ
ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ**

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор”

Научен ръководител: Проф. д-р Атанас Темелков, дмн

НАУЧНО ЖУРИ

Проф. д-р Силви Георгиев, дм
Проф. д-р Николай Младенов, дмн
Проф. д-р Евелина Одисеева, дм
Проф. д-р Стоян Миланов, дм
Доц. д-р Йорданка Ямакова, дм

София 2020

СЪКРАЩЕНИЯ:

ВАС – визуална аналогова скала
ВАС-П – визуална аналогова скала при покой
ВАС-Д – визуална аналогова скала при движение
ВНС – вегетативна нервна система
ГИТ – гастро-интестиналният тракт
ИНЗЗД – инсулино независим захарен диабет
ЕЕГ - електроенцефалограма
ЕМГ – електромиограма
КАИЛ – Клиника по анестезиология и интензивно лечение
НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства
РАРП – робот-асистирана радикална простатектомия
СНС – симпатикова нервна система
фЕМГ – фронтална електромиограма
ХХН – хипоталамус-хипофиза-надбъбрек
ЦНС – централна нервна система
АСТН – адренкортикотропен хормон
ASA – American Society of Anesthesiologists
CPSP – chronic postoperative pain syndrom
EFIC – Европейската федерация за болката
f – дихателна честота
НОМА-IR – хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност
IASP – International Association Study of Pain
NMDA – N-methyl-D-aspartate
OIVI – opioid induced ventilatory impairment, индуцирана от опиоидите дихателна недостатъчност
PAGM – substantia grisea periaqueducti mesencephali
PG – простагландин
Ps – пулсова честота
RE – Response Entropy
RRd – диастолично артериално кръвно налягане
RRm – средно артериално кръвно налягане
RRs – систолно артериално кръвно налягане
SE – State Entropy
SpO₂ – кислородна сатурация

Съдържание

1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
3. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ	8
4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ	21
5. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ	22
6. РЕЗУЛТАТИ	25
6.1 Резултати получени при изследване влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fentanyl по време на обща анестезия и интензитета на болката в най-ранния следооперативен период.	25
6.2 Резултати получени при сравняване на интравенозна аналгезия с Morphine и Ketamine, приложен в субанестетични доза на постоянна инфузия, и приложение на Morphine без Ketamine. Сравняване на постоперативна аналгезия с епидурална постоянна инфузия на смес от Ropivacaine и Morphine и интермитентно приложение на Morphine.	31
6.3 Резултати получени при сравнение на невро-ендокринния отговор следоперативно при приложение на различните методи и техники за обезболяване при отворени оперативни интервенции.	39
6.4 Резултати, получени от анализ на най-честите усложнения при провеждане на обезболяване след урологични операции. Анализ на данните от анкета в края на престоя по отношение удовлетвореността на пациентите.	42
6.5 Алгоритми за клинично приложение	50
7. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ	53
8. НАУЧНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	79
9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ	82

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Осъществяването на аналгезията като компонент на общата анестезия за оперативни интервенции, както и на постоперативните грижи поставят различни проблеми пред екипа от специалисти, които работят в областта на медицина на болката. Наред с най-важния въпрос за сигурността на пациентите през последните години, с развитието на медицината и технологиите, особено актуален е въпросът за удовлетвореността на пациентите и качеството на живот след приложеното оперативно лечение. Въвеждането на модерни хирургични техники в урологичната практика и съвременните изисквания за грижа, ориентирана към пациента, налага да се търсят нови методики за интраоперативен мониторинг на ноцицепцията, качествена и количествена оценка на постоперативната болка, нейното ранно и ефективно повлияване. За целта се използват различни фармакологични агенти, комбинация между тях, въвеждането на регионални техники и нефармакологични методи.

Съгласно дефиницията на Международната асоциация за изследване на болката (International Association Study of Pain, IASP) “болката е неприятно сензорно и емоционално преживяване, свързано с реално или потенциално увреждане на тъкани“. Това преживяване е винаги субективно и неговото крайно възприятие се определя от характера и мястото на увреждането, от природата на увреждащите фактори, от психичния статус, възпитанието и житейския опит на индивида.

Острата болка се дефинира като „болка, чието начало е близко във времето и продължава ограничен период“. Хроничната болка се определя като „болка, която персистира по-дълго време от периода, необходим за възстановяване на тъканите и често за нея няма ясно разграничима причина.“

Ключово значение има наличието на дисбаланс между ноцицепция/антиноцицепция интраоперативно. Изясняването на патофизиологичните процеси и адекватен мониторинг на болката може да доведе до подобряване на медицинската практика.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Въз основа на гореспоменатото се постави следната цел и задачи:

ДА СЕ НАПРАВИ СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА СЪВРЕМЕННИТЕ ТЕХНИКИ, МЕТОДИ И МЕДИКАМЕНТИ, ПРИЛАГАНИ ЗА ИНТРА-СЛЕДОПЕРАТИВНО ОБЕЗБОЛЯВАНЕ В УРОЛОГИЯТА

За постигане на поставената цел се очертават следните задачи:

1. Да се изследва влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на опиоиди интра-постоперативно по време на обща анестезия и какво е постоперативното възстановяване на пациентите в ранния следоперативен период;

2. Да се направи сравнителен анализ на различните видове методи, прилагани в съвременното лечение на болката при урологични оперативни интервенции:

- интравенозна инфузия на Ketamine и опиоид;
- епидурална продължителна инфузия на локален анестетик и опиоид;

3. Да се сравни невро-ендокринният отговор следоперативно при приложение на различните методи и техники за обезболяване при отворени урологично оперативни интервенции;

4. Да се установи каква е удовлетвореността на пациентите при различни техники и методи и кои са най-честите усложнения при провеждане на обезболяване след урологични операции;

5. Да се предложи алгоритъм за интра-следоперативно обезболяване в урологията.

3. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Метод на изследване влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fentanyl по време на обща анестезия и интензитета на болката в най-ранния следоперативен период

При пациентите се мониторира ентропия с монитор S/5 Datex-Ohmeda. Пациентите са рандомизирани в две групи:

Група А включва пациенти, при които стойностите на ентропията са показани (видими за анестезиолога);

Група Б включва пациенти, при които стойностите на ентропията остават скрити за анестезиолога (контролна група).

Анестезията се провежда с Propofol, Fentanyl, Isoflurane, Atracurium. При група А, подаваната концентрация на Isoflurane е такава, че да се поддържат стойности на ентропията между 45 и 65, Fentanyl се прилага при разлика (RE-SE) ентропия над 10 единици и повишаване на сърдечната честота/средно артериално налягане с над 20% от изходните стойности. При контролната група анестезията се води спрямо повишението на сърдечната честота, стойностите на артериалното налягане.

Пациентите са без премедикация. След настаняване на операционната маса се прилага стандартен мониторинг и се канюлира периферна вена за инфузия на водно-солеви разтвори. Кожата на челото се почиства със 70% спиртен разтвор и сензорът за ентропия се позиционира, както е оказано от производителя. Записването на биосигнала от челото на пациентите започва още в будно състояние.

Уводът в анестезия и за двете групи е еднакъв и се провежда с Fentanyl в болус доза 1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. и Propofol болус доза 2-2,5 mg/kg i.v. Анестезията се поддържа с Isoflurane и болус дози Fentanyl (0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.). При внезапно повишаване на стойностите на ентропията, т.е. данни за недостатъчна анестезия

се увеличава дозата на инхалационния анестетик и се прилагат допълнителни болус дози Fentanyl.

Проходимостта на дихателните пътища се осигурява с ендотрахеална интубация, мускулна релаксация се постига с прилагане на интермитентно действащ миорелаксant Atracurium (0,6 mg/kg i.v., първоначална доза и последващи редуцирани болус дози от 0,2-0,3 mg/kg) Поддържа се нормовентилация при подаван кислород 50% във вдишваната газова смес. Анестезията се поддържа с Isoflurane.

При група А (групата с ентропията) подаването на инхалационен анестетик се титрира за постигане на стойности на SE-ентропията между 45 и 65 до последните 15 минути преди края на анестезията. Fentanyl се прилага така че разликата RE-SE да остава под 10. При разлика > 10 се прилага болус доза Fentanyl 0,5-1,0 µg/kg i.v. Друга цел е стабилна интраоперативна хемодинамика със сърдечна честота и артериално налягане, вариращи до 20% от изходните стойности. При увеличаване на стойностите > 20% се дава допълнителна доза опиоид. За изходни стойности на пулс и артериално налягане се приемат първоначално измерените в операционната зала. За последните 15 минути от интервенцията се поддържат стойности на SE-ентропията около 65, но не повече от 70. Стойностите на ентропията се отчитат на монитор на 10 минутен интервал. Подаването на инхалационния анестетик се преустановява при затварянето на кожната рана. Последната апликация на Fentanyl е минимум 20 минути преди края на интервенцията.

При група Б (контролна група), Isoflurane и Fentanyl се прилагат в дози, които осигуряват поддържане на артериалното налягане и сърдечната честота \pm 20% от изходните стойности. Концентрацията на инхалационния анестетик и дозите на Fentanyl се променят и при наличието на признаци на ненужно дълбока или твърде повърхностна анестезия. Стойностите на ентропията се отчитат на 10 минутен интервал, но не са видими за анестезиолога.

Отбелязват се ходът на анестезията, видът на оперативната намеса, възстановяването от анестезия и общите дози на

медикаментите, както и наличието на нежелани интраоперативни реакции, като помръдване, кашлица, гримаса, отваряне на очите, епизоди на хипо- и хипертония, както и на брадикардия. Отчитат се концентрациите на инхалационен анестетик, допълнителните болус дози опиоид и миорелаксант, както и всеки друг приложен медикамент. При събуждането се отбелязва моментът на спиране подаването на анестетици, възстановяване на спонтанното дишане, екстубацията, моментът на отваряне на очите, стискане на ръка на анестезиолога при команда, както и ориентацията за време и място. Изчислява се интервалът преди извеждане от операционната зала.

В следоперативното интензивно отделение се отчита нивото на болката с помощта на визуална аналогова скала и се отбелязва дозата на приложения опиоид.

Регистриране силата на болката се извършва при постъпването в КАИЛ и на 2-ри, 4-ти, 6-ти, 8-ми, 10-ти, 12-ти час следоперативно и в 7:00 и 15:00 часа на следващия ден (втори следоперативен ден), в 10:00 и 15:00 часа на третия следоперативен ден и в 10:00 часа на четвъртия следоперативен ден.

За всеки етап от изследването се сравняват RE, SE, RE-SE ентропията, както и наличието на хемодинамичен и моторен отговор. За наличието на хемодинамичен отговор се приема покачване на пулсовата честота, систолното, средното и диастолното артериално налягане с над 20% от изходната стойност.

За наличието на моторен отговор се приема наблюдаване на дихателна активност (волеви или неволеви движения) до 5 минути след стимула (интубация/инцизия).

Метод на сравняване на интравенозна аналгезия с Morphine и Ketamine, приложен в субанестетични дози на постоянна инфузия, и приложение на Morphine без Ketamine. Сравняване на постоперативна аналгезия с епидурална постоянна инфузия на смес от Ropivacaine и Morphine и интермитентно приложение на Morphine.

За проследяване ефекта на постоперативна аналгезия с Morphine и субанестетична доза Ketamine спрямо интермитентно приложение на Morphine без Ketamine пациентите са разделени в две групи:

- Група А включва пациенти, при които се прилага първоначална болус доза Ketamine 0,4 mg/kg i.v. и последваща инфузия 0,02 mg/kg/h i.v. за 48 часа и Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v.
- Група Б включва пациенти, при които се извършва аналгезия с Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. без Ketamine.

В деня преди операцията пациентите получават информация във връзка с предстоящата планова анестезия, постоперативна аналгезия, прогноза. Те са запознати с начина на използване на Визуалната аналогова скала (ВАС).

Увод в анестезия и при двете групи се извършва стандартно с Propofol 2-3 mg/kg i.v., Fentanyl 1,0-1,5 µg/kg i.v. за атенюиране на симпатиковия отговор по време на ларингоскопия и ендотрахеална интубация, Atracurium 0,6 mg/kg i.v. 90 секунди преди интубацията. След увода в анестезия преди оперативния разрез пациентите от група А получават първоначална болус доза Ketamine 0,4 mg/kg i.v. и последваща инфузия 0,02 mg/kg/h i.v. за 48 часа. За поддържане на анестезията и при двете групи се използва инхалационен анестетик Isoflurane с концентрация 1-2% в издишваната газова смес, въздух с 50% подаван кислород, болус дози Atracurium 0,2-0,3 mg/kg i.v. за поддържане на нервномускулната релаксация. Допълнително прилагане на болус дози Fentanyl 0,5-1,0 µg/kg i.v. при необходимост по преценка на анестезиолога. Пациентите, включени в проучването, получават интравенозна инфузия на физиологичен разтвор (0,9% NaCl) по време на операцията и в

ранния постоперативен период съобразно изчислените нужди от обемно заместване.

След възстановяване на спонтанно дишане пациентите се превеждат в КАИЛ за постоперативно наблюдение, обезболяване и лечение в рамките на 48 часа. След постъпване в КАИЛ и мониториране пациентите от група А продължава постоянната инфузия с Ketamine 0,02 mg/kg/h i.v. до 48-мия час, Morphine при нужда за облекчаване на болката и до максимум 0,15 mg/kg Morphine в рамките на 30 минути. Пациентите от група Б получават първоначална доза Morphine 0,07 mg/kg i.v., последвана от допълнителни 0,02 mg/kg i.v. при нужда за облекчаване на болката до максимум Morphine 0,15 mg/kg i.v. в рамките на 30 минути. Болус дози Morphine се прилагат допълнително в КАИЛ при пациентите с недостатъчно добро ниво на аналгезия (ВАС>30 mm) по преценка на анестезиолога.

Оценка за наличие и интензивност на болката се извършва по време на престоя в КАИЛ на първия, втория, третия ден и сутринта на четвъртия постоперативен ден. Използва се ВАС при покой (ВАС-П) и ВАС при движение (ВАС-Д), смяна на позицията на тялото в болничното легло, кашлица, изправяне до седеж и стоеж след втория следоперативен ден.

Етапите на проучването са:

- **Етап 1:** 2-ри следоперативен час, измерва се ВАС-П;
- **Етап 2:** 4-ти следоперативен час, измерва се ВАС-П;
- **Етап 3:** 6-ти следоперативен час, измерва се ВАС-П и ВАС-Д;
- **Етап 4:** 8-ми следоперативен час, измерва се ВАС-П и ВАС-Д;
- **Етап 5:** 10-ти следоперативен час, измерва се ВАС-П и ВАС-Д;
- **Етап 6:** 12-ия следоперативен час през първия следоперативен ден, измерва се ВАС-П, ВАС-Д;
- **Етап 7:** на втория следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч, измерва се ВАС-П, ВАС-Д;

- **Етап 8:** на третия следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч., измерва се ВАС-П, ВАС-Д;
- **Етап 9:** на четвъртия следоперативен ден в 10:00 ч, измерва се ВАС-П, ВАС-Д.

Отчита се количеството на приложените медикаменти, промяната на хемодинамичните параметри – Ps, RRm, дихателна честота и SpO₂ за всеки етап от изследването.

За проследяване ефекта от епидурална аналгезия със смес от локален анестетик спрямо интермитентно приложение на опиоид пациентите са разделени в две групи както следва:

- Група А включва пациенти, които получават постоперативна епидурална аналгезия със смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine.
- Група Б включва пациенти, които се обезболяват с интермитентно приложение на Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v.

Епидуралната аналгезия се дефинира като интра- и постоперативна употреба на смес от локален анестетик и опиоид. Един ден преди операцията пациентите се информирани относно оперативната намеса, метода на постоперативна аналгезия, прогнозата. Те са запознати с начина на работа с ВАС.

При всички пациенти увод в анестезия се извършва с Propofol 2-2,5 mg/kg i.v., Fentanyl 1-1,5 µg/kg i.v. за атенюиране на симпатиковия отговор по време на ларингоскопия и оротрахеалната интубация с ендотрахеален тубус с маншет и Atracurium 0,6 mg/kg i.v. Анестезията се поддържа със смес Isoflurane 1-2% експираторна концентрация и подаван кислород 50%, мускулна релаксация се поддържа с болус дози Atracurium i.v. 0,2-0,3 mg/kg. Прилагат се интермитентни болус дози от Fentanyl 0,5-1 µg/kg i.v. при нужда по преценка на анестезиолога. Всички пациенти получават интравенозна инфузия на водно-солеви разтвор по време на операцията и в ранния постоперативен период, съобразно изчислените нужди от обемно заместване.

Операцията се извършва с трансверзална долна срединна лапаротомия. При пациенти от група А се поставя епидурален катетър (18 gauge Perifix® Complete Set, B. Braun) по срединната линия на нивото на междупрешленно пространство L2-L3 посредством техниката със загуба на резистентност и фиксиране на епидуралния катетър 3-4 cm в епидуралното пространство след увода в анестезия преди оперативния разрез. Пациентът е позициониран в латерална декубитална позиция за фиксиране на епидуралния катетър, след което се репозиционира в дорзална декубитална позиция. Окончателното фиксиране на тялото на пациента е съобразно изискването на оператора. За проверка на правилното позициониране на епидуралния катетър се аплицира тест доза от 3 ml 2% Lidocaine и и се започва инфузия със смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine на скорост 1-3 ml/h интраоперативно.

След възстановяване на спонтанно дишане пациентите се превеждат в КАИЛ за постоперативно наблюдение и лечение в рамките на 48 часа. След постъпване в КАИЛ и мониториране пациентите от група А получават смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine, като аналгетичният режим продължава 48 часа със скорост 3-5 ml/h.

Пациентите от група Б получават първоначална доза Morphine 0,07 mg/kg i.v., последвана от допълнителни 0,02 mg/kg i.v. при нужда за облекчаване на болката до максимум Morphine 0,15 mg/kg i.v. в рамките на 30 минути. Болус дози Morphine се прилагат допълнително в КАИЛ при пациентите с недостатъчно добро ниво на аналгезия ($VAS > 30$ mm) по преценка на анестезиолога.

Етапите на проучването във връзка с изследване на интензитета на болката са:

- Етап 1: 2-ри следоперативен час, измерва се VAS-П;
- Етап 2: 4-ти следоперативен час, измерва се VAS-П;
- Етап 3: 6-ти следоперативен час, измерва се VAS-П и VAS-Д;
- Етап 4: 8-ми следоперативен час, измерва се VAS-П и VAS-Д;

- Етап 5: 10-ти следоперативен час, измерва се ВАС-П и ВАС-Д;
- Етап 6: 12-ия следоперативен час през първия следоперативен ден, измерва се ВАС-П, ВАС-Д;
- Етап 7: втори следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч, измерва се ВАС-П, ВАС-Д;
- Етап 8: трети следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч. се измерва се ВАС-П, ВАС-Д;
- Етап 9: четвърти следоперативен ден в 10:00 ч, измерва се ВАС-П, ВАС-Д;

Отчита се количеството на приложените медикаменти, промяната на хемодинамичните параметри – Ps, RRm, дихателна честота и SpO₂ за всеки етап от изследването.

Метод на сравняване на невро-ендокринния отговор следоперативно при пациенти с епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди за обезболяване при отворени оперативни интервенции.

Невро-ендокринният отговор след оперативни интервенции в урологията се оценява чрез измерване на плазмените концентрации на АСТН, Cortisol, Glucose и Insulin и изчисляване на НОМА-IR индекс. Включени са пациенти за планова урологична операция в долния коремнен етаж с отворен достъп, разделени в две групи:

- Група А включва пациенти с епидурална аналгезия със смес от Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml;
- Група Б включва пациенти със системно приложение на Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. в постоперативния период.

Епидуралната аналгезия се дефинира като интра- и постоперативна употреба на смес от локален анестетик и опиоид. Един ден преди операцията пациентите са информирани относно оперативната намеса, метода на постоперативна аналгезия, прогнозата. Те са запознати с начина на работа с ВАС и необходимостта от вземане на допълнителни кръвни проби в постоперативния период.

При всички пациенти увод в анестезия се извършва с Propofol 2-2,5 mg/kg i.v., Fentanyl 1-1,5 µg/kg i.v. за атенюиране на симпатиковия отговор по време на ларингоскопия и оротрахеалната интубация с ендотрахеален тубус с маншет и Atracurium 0,6 mg/kg i.v. Анестезията се поддържа със смес Isoflurane 1-2% експираторна концентрация и кислород 50%, мускулна релаксация се поддържа с болус дози Atracurium i.v. 0,2-0,3 mg/kg. Прилагат се интермитентни болус дози от Fentanyl 0,5-1 µg/kg i.v. при нужда по преценка на анестезиолога. Всички пациенти получават интравенозна инфузия на водно-солеви разтвор по време на операцията и в ранния постоперативен период, съобразно изчислените нужди от обемно заместване.

Операцията се извършва с трансверзална долна срединна лапаротомия. При пациенти от група А след увода в анестезия преди оперативния разрез се поставя епидурален катетър (18 gauge Perifix ® Complete Set, B. Braun) по срединната линия на нивото на междупрешленно пространство L2-L3 посредством техниката със загуба на резистентност и фиксиране на епидуралния катетър 3-4 cm в епидуралното пространство. Пациентът е позициониран в латерална декубитална позиция за фиксиране на епидуралния катетър, след което се репозиционира в дорзална декубитална позиция. Окончателното фиксиране на тялото на пациента е съобразно изискването на оператора. За потвърждаване правилното позициониране на епидуралния катетър се аплицира тест доза от 3 ml 2% Lidocaine и се започва инфузия със смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine на скорост 1-3 ml/h интраоперативно.

След възстановяване на спонтанно дишане пациентите се превеждат в КАИЛ за постоперативно наблюдение и лечение в рамките на 48 часа. След постъпване в КАИЛ и мониториране пациентите от група А получават смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine, като аналгетичният режим продължава 48 часа със скорост 3-5 ml/h.

Пациентите от група Б получават първоначална доза Morphine 0,07 mg/kg i.v., последвана от допълнителни 0,02

mg/kg i.v. при нужда за облекчаване на болката до максимум Morphine 0,15 mg/kg i.v. в рамките на 30 минути. Болус дози Morphine се прилагат допълнително в КАИЛ при пациентите с недостатъчно добро ниво на аналгезия ($\text{VAC} > 30 \text{ mm}$) по преценка на анестезиолога.

Венепункция се извършва от квалифициран медицински персонал. Кръвните проби за АСТН и Cortisol се вземат в епруветки от 10 ml с EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) и се трансферират в лед за центрофугиране. Събраната плазма се съхранява при -20°C до изследването. Плазмената концентрация на АСТН и Cortisol се изследва с радиомунологичен метод. Референтните стойности на АСТН в използваната болнична лаборатория са 7,2-63,3 pg/ml. Референтните граници на Cortisol в лабораторията са 133,0-537,0 nmol/l. Концентрацията на Glucose се определя посредством рутинен ензимен глюкозно-оксидазен метод (Glucose, Granutest 250; Merck) с референтни граници 3,9-5,6 mmol/l. Концентрацията на Insulin се измерва чрез имунореактивен ензимен метод. Референтните граници на Insulin в клиничната лаборатория са 2,6-24,9 mU/l. Допълнително се изчислява НОМА-IR индекс по формула, като получените стойности се сравняват между двете групи. Нормален НОМА-IR < 2.5 , а рисковата зона за инсулинова резистентост е 2.5-5.0.

Етапите на проучването във връзка с изследване промени в невро-ендокринния отговор са:

- **Етап 1:** извършва се предоперативна венепункция за изследване на АСТН, Cortisol, Glucose, Insulin;
- **Етап 2:** 4-ти следоперативен час, извършва се венепункция за изследване на АСТН, Cortisol, Glucose, Insulin;
- **Етап 3:** 12-ия следоперативен час през първия следоперативен ден, извършва се венепункция за изследване на АСТН, Cortisol, Glucose, Insulin;
- **Етап 4:** 24-ия следоперативен час, извършва се венепункция за изследване на АСТН, Cortisol, Glucose, Insulin;
- **Етап 5:** 48-я следоперативен час, извършва се венепункция за изследване на АСТН, Cortisol, Glucose, Insulin.

Виталните показатели се мониторират по време на 48-часовия престой в КАИЛ.

Проследяват се стойностите на артериалното кръвно налягане (RRs, RRm, RRd), сърдечната честота (P), дихателната честота (f), SpO₂, интензитет на болката.

Метод на установяване на най-честите усложнения при провеждане на обезболяване след урологични операции. Анализ на данните от анкета в края на престоя по отношение удовлетвореността на пациентите.

Наличието и интензивността на проявление на страничните ефекти се проследяват и документират. Проследените странични реакции са както следва:

- наличие на венозен тромбемболизъм, дефиниран като болка в долен крайник, зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака, чувство за затопляне;
- пруритус;
- гадене и повръщане;
- епидурален хематом;
- седация;
- хипотония с нужда от медикаментозно повлияване;
- респираторна депресия, дефинирана като дихателна честота < 10, нужда от приложение на опиоиден антагонист Naloxon; хипоксемия, дефинирана като SpO₂ < 90 %, измерена с пулс оксиметър.

Използва се четири-степенна скала за оценка на седацията по Filos et al.:

- 0 - буден, в съзнание;
- 1 - сънлив, но реагира на вербална стимулация;
- 2 - сънлив, но реагира на физическа стимулация;
- 3 - не реагира на стимулация.

Гадене, повръщане, пруритус се оценяват по четиристепенна скала:

- 0 - липсва,

- 1 - лека степен,
- 2 - средна степен,
- 3 - силно.

Други отчитани постоперативни усложнения са болезненост в горните дихателни пътища, главоболие, нараняване на меките тъкани, мускулни болки, болки в гърба, объркване, неврологичен дефицит, остър коронарен инцидент, индуцирана от опиоидите дихателна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност. Всички те се документират и анализират. Удоволетвореността на пациентите се оценява посредством кратка анкетна карта с Ликертова скала, която се попълва в края на изследвания период преди извеждане от КАИЛ (таблица 1).

Таблица 1. Ликертова скала за оценка на удовлетвореността

Въпрос	1	2	3	4	5
1. Как оценявате състоянието си след анестезията?					
2. Как оценявате качеството на обезболяването?					
3. Как оценявате метода на обезболяване?					
4. Как оценявате отношението на персонала към Вас?					
5. Как оценявате удовлетвореността си от проведеното лечение?					

1=недостатъчно, 2=задоволително, 3=достатъчно, 4=много добро, 5=отлично

Метод за изработване на алгоритми за клинично приложение на ентропията като метод за мониторинг на ноцицепцията по време на обща анестезия и в следоперативния период.

Въз основа на придобития клиничен опит в КАИЛ на Александровска болница за периода 2015-2019 г., заедно с данните от литературния обзор, са изработени примерни алгоритми в две посоки:

- интраоперативно поведение
- постоперативно поведение

Изготвен е алгоритъм за интраоперативно поведение чрез приложение на методът за ентропията, като част от интраоперативния мониторинг. От интегрираните стойности се титрира приложението на опиоидите без да се пренебрегва клиничния опит на анестезиолога. Включени са параметрите RE-ентропия, SE-ентропия и RE-SE индекс не като изолирана стойност, а в контекста на останалите показатели от клиничния мониторинг (неинвазивно артериално налягане, сърдечна честота, пулсова оксиметрия, капнография, нервно-мускулна проводимост).

Предлага се алгоритъм за работа при различни групи пациенти за постоперативно поведение, който включва изготвянето на индивидуален план за контрол на болката, титриране въз основа на диагноза и оценка на болката, ефективна фармакотерапия, симптоматично лечение на нежелани лекарствени реакции (НЛР), съчетано с подходящи за възрастта психологични методи.

Предложените алгоритми ще са в помощ на ежедневната клинична практика за адекватна преценка на постоперативната болка от страна на медицинския екип, а не като заместител на човешкия мисловен процес.

4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За провеждане на статистическото изследване е иприложен и използван статистически софтуер SPSS v.23 за Windows и MS Office 2010.

Статистическото изследване преминава в следната последователност:

- статистическо наблюдение;
- статистическа групировка;
- статистически анализ.

На първия етап – статистическо наблюдение се извършва регистрация на единиците, попаднали в изследването. Регистрирани са стойностите на признаците, представляващи интерес за конкретното статистическо изследване.

Целта на статистическата групировка, като втори етап от статистическото изследване, е да бъде извършено разпределението на единиците. Извършени са прости и сложни групировки – по един или повече от даден групировъчен принцип.

Статистическият анализ, като крайна фаза на статистическото изследване, обхваща различни методи и средства на анализ за получаване на обобщени данни състоянието на пациентите.

Приложени са следните методи на статистически анализ:

- определяне на статистически величини
- статистическо оценяване (статистически изводи и заключения)
- дисперсионен анализ
- доверителна, гаранционна вероятност и надежност (в рамките на цялото изследване е възприета гаранционна вероятност 0.95 при $\alpha=0.05$ (5% грешка)
- статистическа проверка на хипотези

5. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Проведеното проучване включва 269 пациенти над 18 г., хоспитализирани в Клиника по Урология на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София за периода юни 2015 – март 2019 г. Клиниката е водеща за страната урологична структура за диагностика и лечение на заболявания на урогенеталната система.

На таблица 2 са представени видовете проведени оперативни интервенции.

Таблица 2. Видове оперативни интервенции

Вид оперативна интервенция	Брой
Нефректомия с лумботомия	55
Нефректомия трансперитонеален достъп	16
Нефролитотомия	14
Пиелолитотомия	14
Пластика уретерис	16
Простатектомия с отворен достъп	82
Резекция парциалис ренис	8
Радикална цистектомия	64
Общо	269

Демографската характеристика на пациентите, включени в задача 1 е представена на таблица 3:

Таблица 3. Демографска характеристика на пациентите, включени в задача 1.

Група	Брой n	Пол		Възраст (год.) x±Sx	Т.тегло (kg) x±Sx	Височина (cm) x±Sx
		м	ж			
Група А	32	19	13	63,77±5,03	84,00±10,09	168,41±5,27
Група Б	31	15	16	57,86±5,54	76,77±5,96	171,81±2,77

Двете групи по отношение на демографските показатели са сравними помежду си.

В изследването за сравняване на аналгезия с опиоид и Ketamine приложен в субанестетични дози интравенозно спрямо системно приложение на опиоиди са включени 82 пациенти. Демографската характеристика на тези пациенти е представена на таблица 4.

Таблица 4. Демографска характеристика на пациентите, включени в задача 2 с приложение на Ketamine.

Група	Брой n	Пол		Възраст (год.) x±Sx	Тегло (kg) x±Sx	Височина (cm) x±Sx
		м	ж			
Група А	42	26	16	56,90±4,29	80,00±4,77	173,17±2,39
Група Б	40	22	18	63,05±3,64	78,65±3,88	172,02±2,45

При сравняване на средните стойности между група А и група Б на пациентите по задача 2 не се установява наличие на статистически значима разлика ($p > 0.05$). Двете групи по отношения на демографските показатели са сравними помежду си.

В изследването за сравняване на епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди след радикална цистектомия с отворен достъп са включени 64 пациенти, от които 35 мъже и 29

жени. Демографската характеристика на пациентите е представена в таблица 5.

Таблица 5. Демографска характеристика на пациентите за сравняване на епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди след радикална цистектомия.

Група	Брой n	Пол		Възраст (год.) x±Sx	Тегло (kg) x±Sx	Височина (cm) x±Sx
		м	ж			
Група А	30	18	12	65,18±5,5	80,82±6,42	173,55±3,58
Група Б	34	17	17	67,32±2,87	77,95±4,21	174,14±2,86

Получените резултати сочат, че двете групи по отношение на демографските показатели са сравними помежду си.

В изследването за проследяване на невро-ендокринния отговор чрез сравняване на епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди след радикална простатектомия с отворен достъп са включени 60 пациенти от мъжки пол. Демографската характеристика на пациентите е представена в таблица 6.

Таблица 6. Демографска характеристика на пациентите.

Група	Брой n	Пол		Възраст (год.) x±Sx	Тегло (kg) x±Sx	Височина (cm) x±Sx
		м	ж			
Група А	30	30	0	67,18±6,2	82,75±8,5	175,25±1,58
Група Б	30	30	0	69,12±4,65	80,32±7,14	176,31±1,86

При сравняване на средните стойности на възраст, тегло и височина между група А и група Б при пациентите по задача 3 за проследяване на невро-ендокринния отговор не се установява статистически значима разлика ($p > 0.05$).

6. РЕЗУЛТАТИ

В настоящата глава са представени резултатите, получени при проследяване на 269 пациенти с урологични оперативни интервенции под обща интубационна анестезия за четири годишен период от време (2015 – 2019 година). Пациентите са разделени на две групи за всяка задача – група А и група Б. Основният критерий за включване в проучването е извършване на високо специализирана урологична оперативна интервенция с обща анестезия.

6.1 Резултати получени при изследване влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fentanyl по време на обща анестезия и интензитета на болката в най-ранния следоперативен период.

На таблица 7 са представени резултати за група А и група Б по отношение на консумацията на опиоид, събуджане от анестезия и стойностите на ентропията.

Таблица 7. Консумацията на опиоид и стойността на ентропията.

Показатели	Група А	Група Б	Р стойност
Fentanyl, µg/kg	5,74 (3,19-7,9)	9,12 (5,34-11,5)	0.001
SE по време на анестезия (средно)	54 (36-79)	41 (16-72)	0.001
RE по време на анестезия (средно)	49 (33-79)	47 (15-79)	0.001
RE-SE по време на анестезия (средно)	3 (2-7)	2 (3-5)	0.07
SE последните 15 минути	51 (34-85)	47 (16-77)	0.001
RE последните 15 минути	57 (36-95)	49 (18-87)	0.001
RE-SE последните 15 минути	3(2-6)	2 (3-5)	0.07

От таблица 7 се установява, че групата с мониториране на ентропия (група А), получените средни стойности на ентропията (SE-RE) са по-високи по време на цялата анестезия спрямо пациентите от група Б по време на цялата анестезия. При сравняване на получените средни стойности за SE и RE при

пациентите от група А, със средните стойности за SE и RE при пациентите от група Б, се установява наличие на статистически значима разлика ($p < 0.001$). По отношение на RE-SE индекса, се установява малка разлика в стойностите при група А, спрямо група Б, но тя не е статистически значима. При двете групи е налице адекватно обезболяване, отчитано от ниските стойности на RE-SE индекса.

Най-големите стойности на SE и RE, както и RE-SE индекса пациентите имат през последните 15 минути от анестезията ($p < 0.001$). С поддържане на повърхностно ниво на анестезията, благодарение на мониторирането на SE, RE и RE-SE се отчете и по-малка консумация на Fentanyl в групата с проследяване на ентропията, като това се наблюдава по време на цялата анестезия и е най-изразено през последните 15 минути от анестезията ($p < 0.001$).

На таблица 8 са представени средните стойности на проследяваните показатели, сочещи степен на събуждане от анестезия и готовност на пациентите за извеждане от операционния блок и промените в стойностите на ентропията.

Таблица 8. Събуждане от анестезия, готовност за извеждане от операционния блок и стойностите на ентропията.

Показатели	Група А	Група Б	P стойност
Спонтанно дишане (минути)	5,11(3,41-7,32)	9,04 (7,00-11,5)	0.001
Екстубация (минути)	6,80(4,51-8,25)	10,14 (7,67-12,3)	0.001
Отваряне на очите (минути)	7,71(5,17-9,82)	11,8 (6,33-13,2)	0.001
Стискане на ръката при команда (минути)	8,20(5,21-10,3)	13,8 (6,63-15,1)	0.001
Извеждане от операционна зала (минути)	12,1(9,53-14,1)	16,2 (10,1-19,6)	0.001
Ориентация за време и място (минути)	13,4(11,27-15,4)	17,2 (12,9-20,8)	0.001
SEпо време на анестезия (средно)	51 (31-82)	44 (16-60)	0.001

RE по време на анестезия (средно)	54 (35-89)	43 (26-69)	0.001
RE-SE по време на анестезия (средно)	3 (2-7)	2 (3-5)	0.07
SE последните 15 минути	51 (32-87)	48 (17-78)	0.001
RE последните 15 минути	55 (34-92)	47 (16-79)	0.001
RE-SE последните 15 минути	4 (2-5)	3 (2-4)	0.07

От таблицата 8 се вижда, че при пациентите от групата с видима за анестезиолога на монитора стойност на ентропията (група А), получената средна стойност за възстановяване на спонтанно дишане в края на анестезията е по-малка в сравнение със средната стойност при пациентите от контролната група (група Б).

Средното време, необходимо за екстубация при пациентите от група А е 5,11 минути, а за пациентите от група Б е 9,04 минути. При сравняване на получените средни стойности за времето, което е необходимо за екстубация и преминаване на спонтанно дишане на атмосферен въздух при пациентите от група А, със средни стойности за времето, което е необходимо за екстубация и преминаване на спонтанно дишане на атмосферен въздух при пациентите от група Б се установява наличие на статистически значима разлика ($p < 0.001$).

При сравняване на получените средни стойности на показателите: отваряне на очи – 7,71 минути, стискане на ръка – 8,20 минути, ориентация за време и място – 13,4 минути и извеждане от операционната зала – 12,1 минути при пациентите от група А, със средни стойности на показателите: отваряне на очи – 11,8 минути, стискане на ръка – 13,8 минути, ориентация за време и място – 17,2 минути при пациентите и извеждане от операционната зала – 16,2 минути от група Б се установи наличие на статистически значима разлика за посочените показатели ($p < 0.001$).

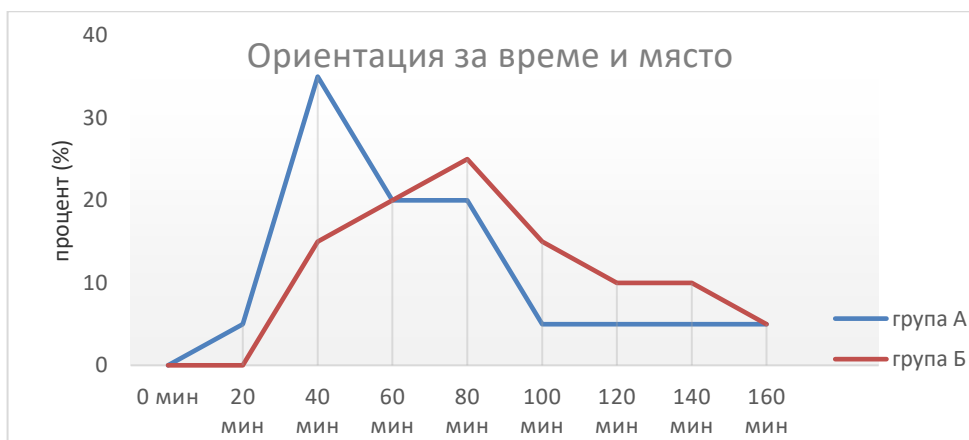
Средната стойност на SE по време на цялата анестезия в група А е 51, а в група Б е 44, като разликата е статистически

значима. Средната стойност на RE по време на цялата анестезия в група А е 54, а в група Б е 43. Средната стойност на SE през последните 15 минути в група А е 51, а в група Б е 48, като разликата е статистически значима. Средната стойност на RE през последните 15 минути в група А е 55, а в група Б е 47, като разликата е статистически значима.

Честотата на нежеланите интраоперативни реакции, като помръдване или повишен мускулен тонус, сълзене, кашляне, мръщение, отваряне на очите и епизоди на хипотония, тахикардия или брадикардия, не се различават между двете групи.

Признаците за излизане от анестезия се наблюдават по-рано при пациентите с мониториране на ентропия, група А. Общият брой пациенти, които не отговарят на вербални команди след анестезия, изведени са по-късно от операционна зала и са неориентирани по отношение на време и място, е значимо по-малък при пациентите от група А ($p < 0.001$).

На фигура 1 са представени получените резултати за процентното съотношение на пациентите, ориентирани за време и място след края на оперативната интервенция при пациентите от група А и група Б.



Фигура 1. Процент на пациентите, ориентирани за време и място след края на оперативната интервенция.

От фигура 1 се вижда, че при пациентите от група А, времето необходимо за ориентиране за време и място след края на анестезията, е по-кратко за разлика от пациентите от група Б, за които е необходимо по-дълго време за ориентиране за време и място след края на анестезията. Разликата в процентното съотношение на пациентите между двете групи е най-изразено до 40-тата минута, след което процентното съотношение постепенно се изравнява за двете групи до 160-тата минута след екстубация.

На фигура 2 са показани получените резултати по отношение на момента, в който пациентите могат да бъдат преведени от операционна зала в структурата за следоперативно наблюдение.

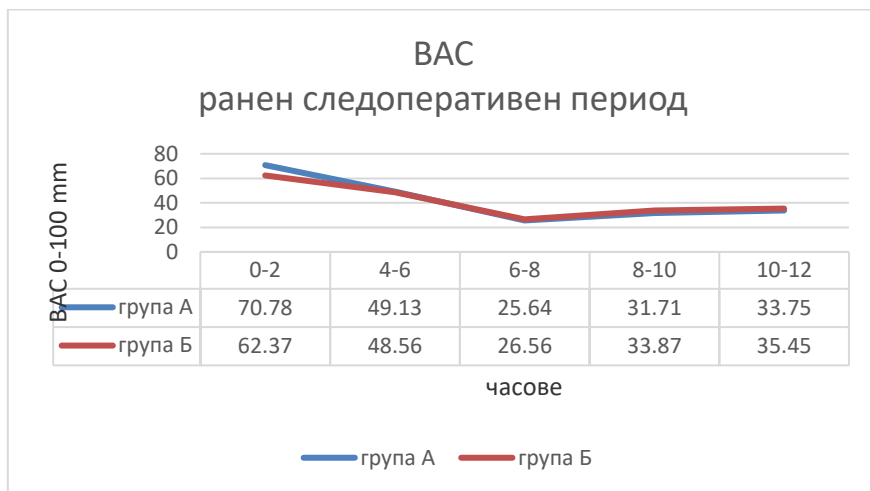


Фигура 2. Процент на пациенти, изведени от операционната зала в даден момент след екстубацията

От фигура 2 се вижда, че пациентите от група А, са с по-голяма готовност и вероятност за извеждане от операционния блок. Този процент е най-голям между 5-та и 15-та минута, след което се установява изравняване на посочения процент между двете групи. Между 15-та и 20-та минута се установява по-голям процент на изведените пациенти от група Б, в сравнение с група

А. Към края на периода на изследването, процентът е еднакъв и за двете групи.

Възстановяването в най-ранния следоперативен период е сравнимо за двете групи. На фигура 3 са представени резултатите от измерване интензитета на болката в двете групи за първите 4 часа следоперативно (ранен следоперативен период).



Фигура 3. Средни стойности на ВАС в ранния постоперативен период при група А и група Б за период от 12 часа.

От фигура 3 се вижда, че в ранния постоперативен период интензитетът на болката намалява. Недотам очакван резултат е, че пациентите от група А изпитват по-силна по интензивност болка спрямо пациентите от група Б. През първите два часа интензитетът на болката при пациентите от група А е със средна стойност 70,78 mm по ВАС, а тази при група Б е 62,37mm по ВАС, като разликата между двете групи в интензитета на болката не е статистически значима ($p > 0,05$). В следващите времеви интервали стойностите са съпоставими между двете групи.

Кконсумацията на Morphine за първите 12 часа след оперативната интервенция при двете групи пациенти. В група А средната стойност на използвания Morphine за първите два часа

е 0,16mg/kg (SD±0,03), докато за група Б средната стойност е 0,11 mg/kg (SD±0,02), като наблюдаваната разлика не е статистически значима ($p>0.05$). През останалите времеви интервали наблюдаваните различия са минимални и не са статистически значими. По-високата интензивност на болката през първите два часа, а оттам и по-високата консумация на опиоид при група А, вероятно се дължи на по-възстановена степен на съзнание при тези пациенти. В следващите часове на ранния постоперативен период при пациентите от група А консумацията на опиоид намалява.

6.2 Резултати получени при сравняване на интравенозна аналгезия с Morphine и Ketamine, приложен в субанестетични дози на постоянна инфузия, и приложение на Morphine без Ketamine. Сравняване на постоперативна аналгезия с епидурална постоянна инфузия на смес от Ropivacaine и Morphine и интермитентно приложение на Morphine.

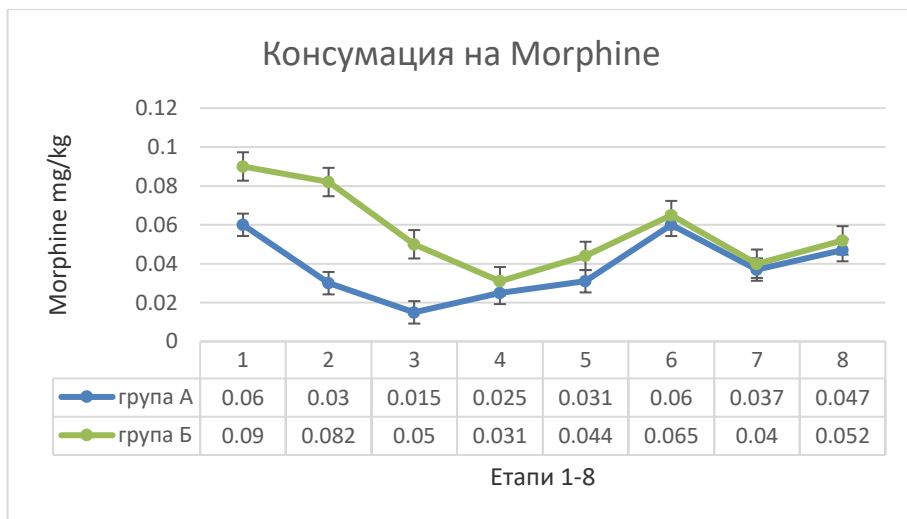
Прилагането на болус доза Ketamine 0,4 mg/kg i.v. преди оперативния разрез и постоянна инфузия от 0,02 mg/kg при група А води до следните обобщени данни за опиоидната консумация, продължителност на операцията, време на първо поискване на аналгетик постоперативно. Получените резултати са представени в таблица 9.

Таблица 9. Опиоидна консумация, продължителност на операцията, време на първо поискване на аналгетик.

Показатели	Група А	Група Б	P стойност
Fentanyl, µg/kg	3,8 (SD±1.28)	4,42 (SD±3.23)	0.04
Morphine, mg/kg	0,31 (SD±0.16)	0,47 (SD±0.17)	0.001
Продължителност на операцията	166,38(SD±15.4)	158,40(SD±13.1)	0.08
Време на първо поискване на аналгетик (минути)	32,7(SD±5.81)	17,2(SD±4.18)	0.001

Средната доза Fentanyl, използвана интраоперативно при група А е 3,80 µg/kg (SD±1,28), а в група Б е 4,42 µg (SD±3,23),

като разликата е статистически значима. Средната продължителност на оперативната намеса при пациентите от група А е 166,38 мин ($SD\pm 15,4$), при група Б е 158,4 мин ($SD\pm 13,1$) ($p>0,05$). При пациентите от група А средното време за поискване на аналгетик е 32,7 минути ($SD\pm 5,81$), а при пациентите от група Б е 17,2 минути ($SD\pm 4,18$) ($p<0.001$). Средната консумация на Morphine за изследвания постоперативен период в група А е 0,31 mg/kg ($SD\pm 0,16$), а в група Б е 0,47 mg/kg ($SD\pm 0,17$). На фигура 4 е представена консумацията на Morphine в отделните етапи на проучването в група А и група Б.

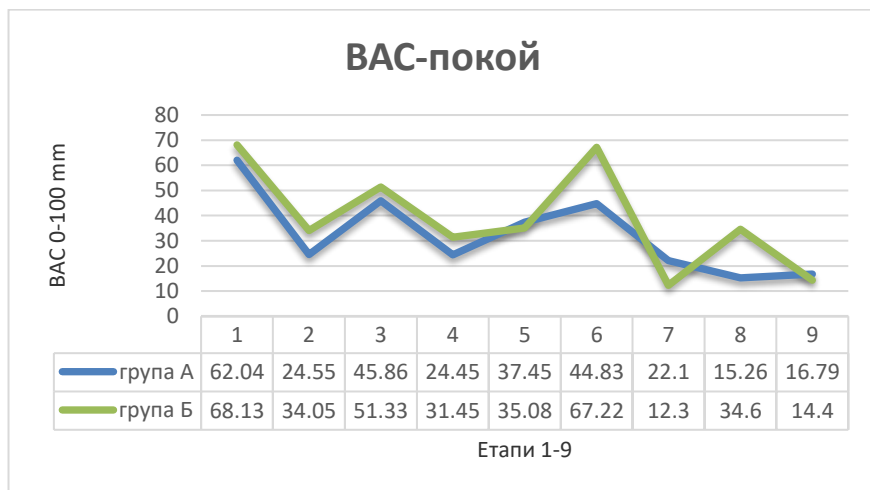


Фигура 4. Консумация на Morphine в отделните етапи на проучването

От фигура 4 се вижда, че консумация на Morphine mg/kg е по-висока в група Б за целия период на изследването. През етап 1 (2-ри час) средната консумация на Morphine е 0,06 mg/kg, а в група Б е 0,09 mg/kg при ($p<0.05$). През етап 2 (4-ти час) средната консумация на Morphine е 0,03 mg/kg, а в група Б е 0,082 mg/kg ($p<0.001$). През етап 3 (6-ти час) средната консумация на Morphine в група А е 0,015 mg/kg, а в група Б е

0,05 mg/kg($p<0.001$). В следващите етапи разликата между двете групи не е статистически значима ($p>0.05$).

Интензитетът на болката се измерва в посочените интервали от време по скала за оценка ВАС mm при покой и при движение. На фигура 5 са представени обобщени данни за ВАС-покой при група А и група Б.



Фигура 5. Резултати от ВАС-покой mm група А и група Б.

От фигура 5 се вижда, че средната стойност на силата на болката в покой, оценена по ВАС, в група А на етап 1 е 62,04 ($SD\pm 8,2$) mm, а в група Б е 68,13 ($SD\pm 10,3$) mm, като разликата не е статистически значима ($p>0.05$). На етап 2 средната стойност на ВАС е 24,55 mm ($SD\pm 4,27$), а в група Б е 34,05 mm ($SD\pm 11,4$), ($p<0.001$). На етап 3 интензитетът на болката по ВАС в група А е 45,86 mm ($SD\pm 2,46$), а в група Б е 51,33 mm ($SD\pm 3,35$) при $p<0.05$. В следващите часове интензитетът на болката намалява и при двете групи пациенти.

Интензитетът на болката при движение измерен по ВАС mm при група А и група Б. Интензитетът на болката измерен на етап 3 (6-ти час следоперативно) в група А е 64,26 ($SD\pm 3,73$), а в група Б е 77,23 mm ($SD\pm 4,35$) ($p<0.001$). В следващите етапи на изследването болката при движение постепенно затихва като статистически значима разлика се наблюдава през етап 6, когато

средната стойност на ВАС при група А е 17,6 mm (SD±5,52), а при група Б е 37,60 mm (SD±8,62) (p<0.05).

По време на престоя на пациентите в КАИЛ се проследяват показателите на хемодинамиката, честотата на дишане, кислородната сатурация. На таблица 10 са представени обобщени данни на посочените показатели при пациентите от група А и група Б.

Таблица 10. Данни за хемодинамичните параметри, дихателна честота и кислородна сатурация при пациентите от група А и група Б.

Етапи	Група А				Група Б			
	RRm mmHg (±SD)	Ps удара/м ин ±SD	f/мин (±SD)	SpO2 %	RRm mmHg (±SD)	Psудара/ мин (±SD)	F/мин (±SD)	SpO2 %
Етап 1	104,49±18,7*	86,45±16,5	15,80±2,3	98	130,86±16,9	90,07±14,3	16,12±1,43	98
Етап 2	88,49±20,6	83,11±3,7	14,76±1,2	97	115,17±20,1	87,43±12,4	15,16±2,12	97
Етап 3	92,78±12,3	76,63±12,2	13,47±1,64	98	123,61±19,3*	80,23±8,1	14,28±,02	97
Етап 4	86,33±15,2	72,27±14,1	14,15±2,98	97	118,67±12,7	75,50±11,8	13,89±3,54	97
Етап 5	98,87±13,8	70,87±9,3	13,21±1,89	98	106,49±16,8§	74,48±10,1	13,87±2,63	98
Етап 6	97,77±15,8	70,19±10,7	12,78±2,56	97	102,71±15,1	72,36±14,6	13,51±3,27	98
Етап 7	91,39±14,5	67,66±14,3	14,32±1,82	97	96,31±17,8	70,91±8,4	14,83±2,65	99
Етап 8	75,84±10,5	74,54±7,6	13,23±2,32	99	110,12±19,5	84,52±7,7	14,04±3,33	99
Етап 9	82,52±14,7	69,87±5,7	15,46±1,35	98	94,78±15,2	88,79±6,4	16,17±1,68	98

*Промени в средно артериално налягане (RRm) и сърдечната честота (Ps), дихателна честота (f), кислородна сатурация (SpO2); * p<0,001, § p<0,05*

От таблица 10 се вижда, че през етап 1 стойностите на средното артериално налягане са 104,49 mmHg (SD±18,7), а при група Б са 130,86 mmHg (SD±16,9), като разликата е статистически значима ($p < 0,001$). На етап 3 наблюдавана разлика също е статистически значима, като средната стойност на RRm в група А е 92,78 mmHg (SD±12,3), а в група Б 123,61 mmHg (SD±19,3). Данните за средна дихателна честота и кислородна сатурация са сравними помежду си и не се наблюдава статистически значима разлика.

Епидуралното приложение на смес от опиоид и локален анестетик и системно приложение на опиоид от задача 2 за планова планова радикална цистектомия с отворен достъп и деривация на урината чрез уретерокутанеостомия доведе до следните обобщени резултати.

На таблица 11 са представени получените резултати относно продължителност на операцията, консумация на опиоид и нервно мускулен блокер интраоперативно за група А и група Б.

Таблица 11. Продължителност на операцията, консумация опиоид и нервно-мускулен блокер интраоперативно в група А и група Б.

Показатели	Група А (±SD)	Група Б(±SD)	<i>P</i> стойност
Fentanyl, µg/kg	3,85 (±0.60)	6,35 (±0.92)	0.001
Atracurium, mg/kg	1,25 (±0,12)	1,37 (±0,8)	0.09
Продължителност на операцията, минути	247,5 (±29.9)	257,5 (±37.76)	0.08

Интраоперативно при пациентите от група А започва епидурална инфузия на Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml на скорост 1-3 ml/h. От таблица 27 се вижда, че средната стойност на приложения Fentanyl при пациентите от група А е 3,85 µg/kg (SD±0.60), а при пациентите от група Б е 6,35 µg/kg (SD±0.92). Разликата между консумацията на Fentanyl интраоперативно при пациентите от група А и група Б е статистически значима, $p=0.001$. Средната консумация на Morphine при пациентите от група А интраоперативно е 0.01

mg/kg (SD±0.005) епидурално. За поддържане на нервно-мускулна релаксация се използва Atracurium в средна доза при пациентите от група А е 1,25 mg/kg (SD±0.12), а при пациентите от група Б е 1,37 mg/kg (SD±0.80), $p=0.09$. Средната продължителност на операцията и консумацията на нервно-мускулен блокер интраоперативно са сравними между двете групи.

При постъпване в КАИЛ пациентите от група А продължава постоянна инфузия на Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml на скорост 3-5 ml/h. Пациентите от група Б получават болус дози Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. Следоперативно епидуралният катетър се използва до 72. От средната скорост на епидуралната инфузия е изчислена дозата на Morphine при пациентите от група А. Средната стойност на консумацията на Morphine следоперативно при пациентите от група А е между 0,04 и 0,004 mg/kg, докато консумацията на Morphine при пациентите от група Б варира между 0,2 и 0,009 mg/kg.

На фигура 6 е представена графично динамиката на интензитета на болката следоперативно при пациентите от група А и група Б.

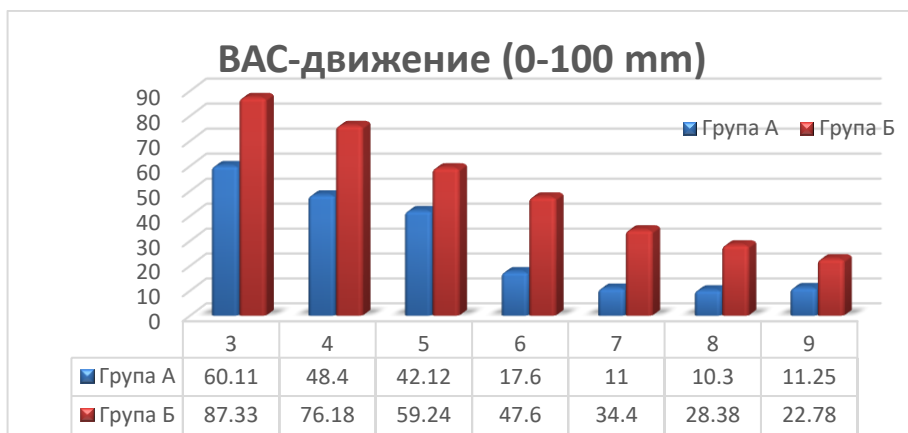


Фигура 6. ВАС-покой (0-100 mm) при група А и група Б

От фигура 6 се вижда, че интензитетът на болката е най-висок в ранния следоперативен период. През етапи 1, 2, 5, 6, 7 се наблюдава статистически значима разлика между пациентите от

група А и група Б ($p < 0.05$). През етапи 3, 4, 8 и 9 също се наблюдава разлика, но тя не е статистически значима ($p > 0.05$). През първите два часа (етап 1) средна величина на силата на изпитваната от пациентите болка по ВАС в група А е 68 mm ($SD \pm 8.55$), а в група Б е 83,5 mm ($SD \pm 8.89$), ($p < 0.01$). В следващите часове (етап 2) болката при пациентите от група А е 42 mm ($SD \pm 11.61$), а при група Б е 62 mm ($SD \pm 16.51$), ($p < 0.01$). През етап 5 (8-10 час следоперативно) средната величина измерена по ВАС в група А е 27 mm ($SD \pm 7.8$), а в група Б е 42 mm ($SD \pm 15.64$), ($p = 0.03$). През етап 6 интензитетът на болката в група А е със средна стойност 21mm ($SD \pm 6.14$), а в група Б е 41 mm ($SD \pm 10.79$), ($p = 0.04$).

На фигура 7 е представена динамичната промяна в интензитета на болката, оценена при физическо усилие (ВАС-Д) в група А и група Б.



Фигура 7. Промени в стойностите на ВАС-Д при пациентите от група А и група Б

От фигура 7 се вижда, че при изследване на интензитета на болката при физическо усилие при пациентите от група А средните стойности по ВАС са по-ниски като $p < 0.05$ за всички етапи. През етап 3 (6-ти час след извеждане от операцията)

блок) средната стойност на ВАС в група А е 60,11 mm ($SD\pm 6.78$), а в група Б е 87,33 mm ($SD\pm 5.24$). През етап 4 (8-ми час следоперативно) интензитетът на болката при движение в група А е 48,4 mm ($SD\pm 2.12$), а в група Б е 76,18 mm ($SD\pm 7.51$). През етап 5 средната стойност на силата на болката по ВАС в група А е 42,12 mm ($SD\pm 3.78$), а в група Б е 59,24 mm ($SD\pm 6.31$). През следващите етапи се наблюдават по-ниски стойности на болковия интензитет, но разликите между двете групи остават значими.

При пациентите от група А и група Б се проследи възстановяването на гастро-интестиналната функция по отношение на поява на флатуленция и наличие на колокообразна болка следоперативно. На фигура 8 са представени обобщени данни.



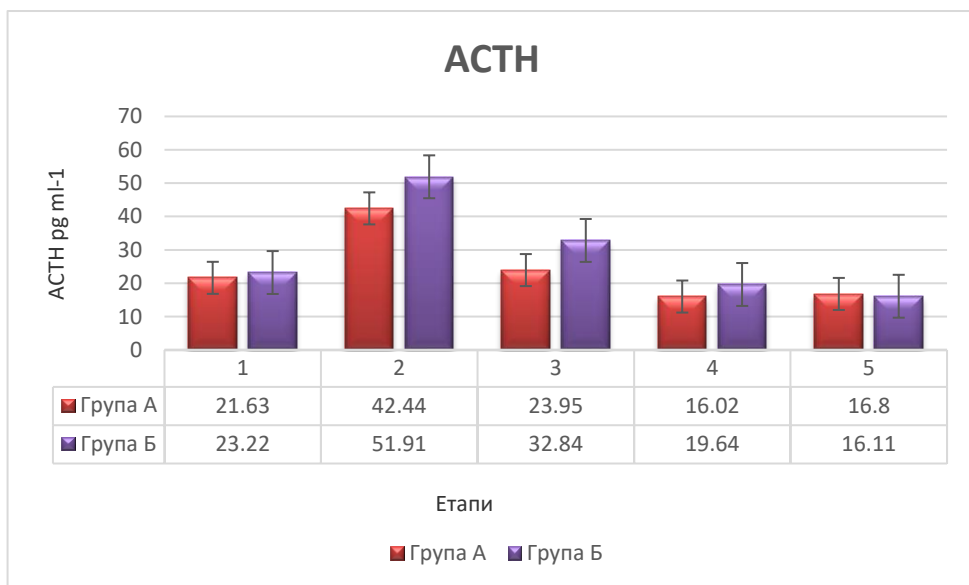
Фигура 8. Време за възстановяване на физиологична перисталтика при пациентите от група А и група Б

Установи се, че при пациентите от група А възстановяването на перисталтиката е в по-кратки срокове. От фигура 8 се вижда,

че повечето пациенти възстановяват нормална функция на гастро-интестиналния тракт (ГИТ) в интервала 26-30 часа постоперативно. При пациентите от група А възстановяването на физиологична перисталтика е средно на 21-вия час ($SD\pm 3.08$), а при пациентите от група Б на 25-ия час ($SD\pm 3.56$), $p > 0.05$.

6.3 Резултати получени при сравнение на невро-ендокринния отговор следоперативно при приложение на различните методи и техники за обезболяване при отворени оперативни интервенции.

На фигура 9 са представени получените резултати при проследяване плазмените концентрации на АСТН при двете групи.

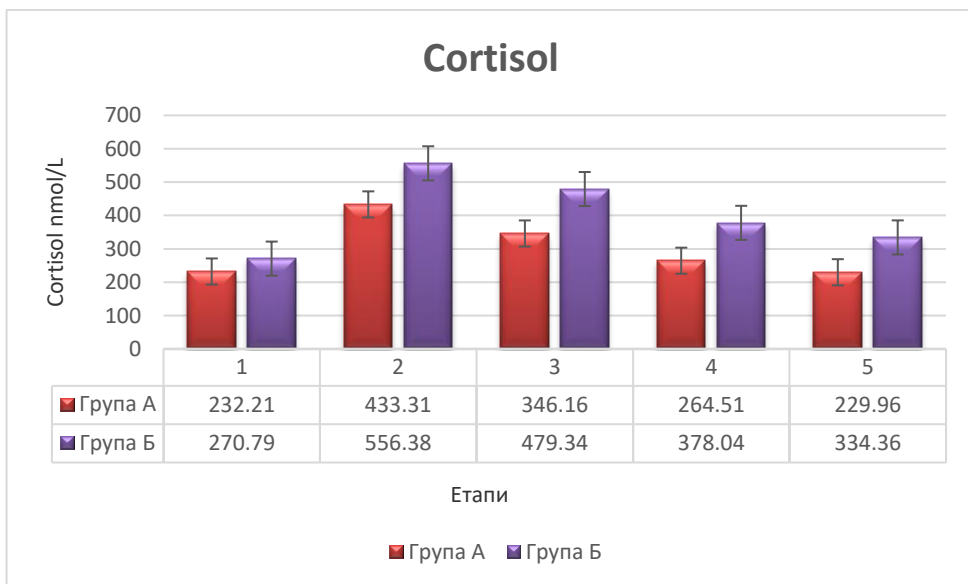


Фигура 9. Промени в стойностите на концентрацията на АСТН в различните етапи при група А и група Б.

От фигура 9 се вижда, че стойностите на АСТН се покачват и при двете групи. В група А средната стойност на АСТН през етап 2 е 42,44 pg/ml ($SD\pm 10,05$), а при група Б е 51,91 pg/ml

(SD±18,24), като разликата е статистически значима ($p < 0,005$). При изследване на плазмената концентрация на АСТН през етап 3, ранния следоперативен период, при пациентите от група А средната стойност е 23,95 pg/ml (SD±8,84), а при група Б е 32,84 pg/ml (SD±6,77), ($p < 0,003$). Разликата в плазмената концентрация на АСТН през етап 3 е статистически значима ($p < 0,007$). През етап 4 изследваните нива АСТН остават високи в група Б, но разликата между двете групи не е статистически значима ($p > 0,05$). В края на изследвания период концентрациите са сравними помежду си.

На фигура 10 са представени резултатите, получени при проследяване концентрациите в плазмата на Cortisol.

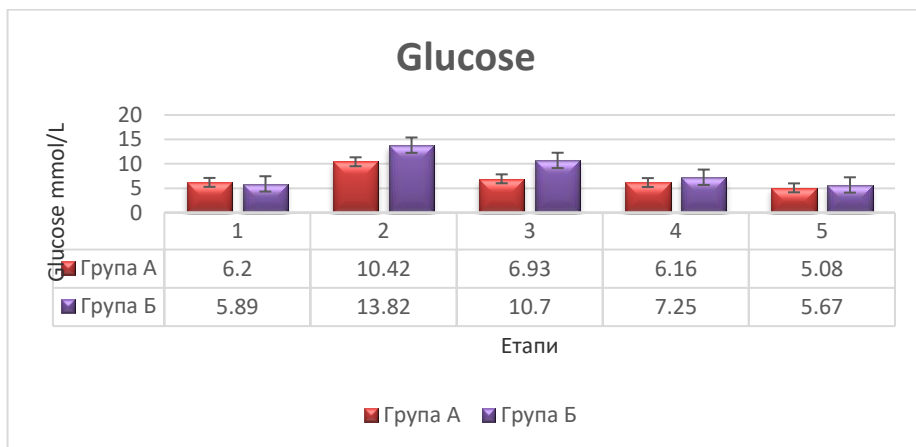


Фигура 10. Промени в концентрацията Cortisol в различните етапи при група А и група Б

От фигура 10 се вижда, че плазмените нива на Cortisol през етап 1 от изследването, преди оперативния разрез, при група А е 232,21 nmol/L (SD±158,730), а при група Б е 270,79 nmol/L (SD±126,9), като разликите между средните стойности не са статистически значими при двете групи пациенти. През етап 2

от изследването средната стойност на Cortisol при група А е 433,31 nmol/L (SD±104,6), а при група Б е 556,38 nmol/L (SD±139,5). Разликата между двете групи е статистически значима ($p < 0,001$). През етап 3 средната плазмена концентрация на Cortisol в група А е 346,16 nmol/L (SD±67,5), а в група Б е 479,34 nmol/L (SD±115,3) при $p < 0,05$.

Следоперативното ниво на кръвната захар се повишава значимо. На фигура 11 са представени резултатите, получени при изследване на промени в серумните нива на Glucose.

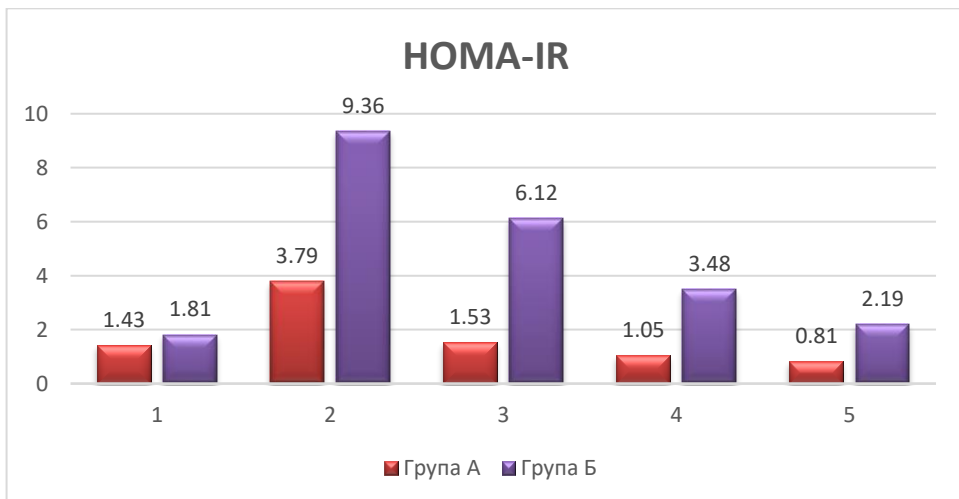


Фигура 11. Промени в плазмената концентрация на Glucose в различните етапи на изследването в група А и група Б.

От фигура 11 се вижда, че разликите между двете групи са най-значими през етап 2 и етап 3. През етап 2 средната стойност на Glucose е 10,42 mmol/L (SD±3,2), а в група Б е 13,82 mmol/L (SD±4,8). През етап 3 средната стойност на Glucose в група А е 6,93 mmol/L (SD±3,7), а в група Б е 10,7 mmol/L (SD±2,4). Разликата между двете групи през етап 2 и етап 3 е статистически значима, като $p < 0,05$. В група А пациентите с инсулино-независимзахарен диабет (ИНЗД) са 26% ($n=8$), а тези в група Б с ИНЗД са 13% ($n=4$).

В ранния следпоперативен период нивото на Insulin е високо, като в следващите етапи на проучването е с тенденция към понижаване.

На фигура 12 са представени резултати при сравняване на стойностите на индекс НОМА-IR при двете групи пациенти.



Фигура 12. Стойности на индекс НОМА-IR при група А и група Б.

От фигура 12 се вижда, че през етап 2 средната стойност на индекс НОМА-IR за група А е 3,79, а в група Б е 9,36 ($p < 0,002$). През етап 3 средната стойност на индекса за пациентите от група А е 1,53, а при пациентите от група Б е 6,12 ($p < 0,001$). През етап 4 средната стойност на индекс НОМА-IR за група А е 1,05, а за група Б е 3,48, като $p < 0,003$.

6.4 Резултати, получени от анализ на най-честите усложнения при провеждане на обезболяване след урологични операции. Анализ на данните от анкета в края на престоя по отношение удовлетвореността на пациентите.

При изследване на пациентите от задача 1 за влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fenatnyl се

установи каква е честотата на нежеланите реакции при пациентите от група А и група Б. Обобщените данни са представени в таблица 12.

Таблица 12. Нежелани реакции при пациентите от група А и група Б, включени в задача 1 за влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fenatnyl

Нежелани реакции	Група А n (%)	Група Б n(%)	<i>p</i>
респираторна депресия	0	0	<i>p</i> >0,05
хипотония	1 (3,12)	3 (9,67)	
венозен тромбемболизъм	0	0	
пруритус	3 (9,37)	4 (12,9)	
гадене	6 (18,75)	4 (12,9)	
повръщане	2 (6,25)	3 (9,67)	

От таблица 12 се вижда, че най-често срещаната нежелана реакция е гадене и повръщане. В група А 18,75% съобщават за гадене, като при четирима от пациентите се наблюдава лека степен на гадене, а при двама от тях умерена степен на гадене и повръщане. В група Б 12,9% съобщават за гадене, като при 1 от тях е в слаба степен, а при трима е съчетано с умерено гадене и повръщане. В група А трима пациенти съобщават за лека степен на пруритус, а в група Б четирима пациенти съобщават за лека степен на пруритус. Пациентите го оценяват като неприятно, дразнещо усещане в областта на горната част на торса и лицето, което отминава спонтанно. При един пациент от група А и трима пациенти от група Б се регистрира еднократно епизод на хипотония с понижаване на стойностите на артериалното налягане с повече от 20% от изходната стойност. Състоянието е успешно повлияно от 0,1-0,3 mg/kg Ephedrine i.v. При двете групи пациенти не се наблюдават случаи на респираторна депресия или венозен тромбемболизъм.

Проследяване на пациентите по задача 2 за сравняване на постоперативна аналгезия с Ketamine и Morphine спрямо

аналгезия с Morphine без Ketamine се установиха следните нежелани реакции, представени в таблица 13.

Таблица 13. Нежелани реакции при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2.

НР	Група А n (%)	Група Б n(%)	<i>p</i>
респираторна депресия	0	0	
хипотония	0	2 (4,76)	<i>p</i> >0,05
венозен тромбемболизъм	0	0	
пруритус	6 (14,28)	8 (20)	<i>p</i> >0,05
гадене	8 (19,04)	10 (25)	<i>p</i> >0,05
повръщане	4 (9,52)	3 (7,5)	<i>p</i> >0,05

От таблица 13 се вижда, че проявата на пруритус, гадене, повръщане в двете групи са значителни, като резултатите са сравними между двете групи. В група А при 14,28% от пациентите се регистрира пруритус, предимно в областта на торса и лицето в лека до умерена степен. В група Б 20% съобщават за лека до умерена степен на пруритус отново в областта на торса и лицето. В група А 19,04 % от пациентите съобщават за умерена степен на гадене, а при 9,52% гадене се съчетава с повръщане. В група Б 25% съобщават за умерена степен на гадене, а 7,5 % за гадене и повръщане. В група Б се наблюдава епизод на хипотония при двама от пациентите, който се повлиява успешно с увеличено обемно заместване. В нито една от групите не се наблюдават епизоди на респираторна депресия или венозен тромбемболизъм.

При пациентите от група А двама са с III степен на седация. При разбуджане пациентите са леко объркани, но контактни и адекватни. При останалите пациенти от група А четирима са с II степен на седация, а при 36 пациента не се наблюдава промяна в степента на съзнание. В група Б трима пациенти са с II степен на седация, като при разбуджане са напълно контактни и адекватни. Полученият резултат в група А е ненапълно очакван.

Вероятно се дължи на по-голяма податливост на индивидуално ниво към приложения Morphine.

При проследяване на пациентите по задача 2 за сравняване на епидурална аналгезия със системно приложение на опиоид след радикална цистектомия с отворен достъп се регистрираха нежелани реакции, които са обобщени в таблица 14.

Таблица 14. Нежелани реакции при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2.

НР	Група А n (%)	Група Б n(%)	<i>p</i>
респираторна депресия	0	0	
хипотония	4 (13,3)	1 (2,94)	<i>p</i> <0,05
венозен тромбемболизъм	0	1 (2,94)	<i>p</i> >0,05
затруднено поставяне	2	0	<i>p</i> <0,05
епидурален хематом	0	0	
парестезии	3 (7,5)	0	<i>p</i> <0,05
пруритус	0	5 (14,7)	<i>p</i> >0,05
гадене	0	7 (20,58)	<i>p</i> <0,05
повръщане	0	2 (5,8)	<i>p</i> >0,05

От таблица 14 се вижда, че при един от пациентите от група Б се регистрира съмнение за венозен тромбемболизъм поради локализирана болка в дясна подбедрица и чувство за загряване. Извърши се доплер сонография и се установи наличи на малък пристенен тромб. Приложи се симптоматично лечение, увеличаване на дозата на Sclerane от 0.6 на 2 x 0.6 ml s.c. и препоръка за използване на еластична превръзка за подобряване на венозния отток. При четирима пациенти от група А се наблюдава епизод на хипотония, която е клинично значима (>20%) и се овладя с приложение на 0,1-0,3 mg/kg i.v. Ephedrine и обемно заместване.

При оценка на степента на седация при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2 за сравняване на постоперативна епидурална аналгезия със системно приложение на опиоид след радикална цистектомия се установи, че в група А при двама пациенти са наблюдава II степен на седация. В група Б при пет от пациентите се установи II степен на седация, а при двама

пациенти III степен на седация. При разбуждане пациентите откликват адекватно. Не се наблюдава потискане на респираторната функция.

При мониториране на пациентите, включени в задача 3 за проследяване на нервно-ендокринния отговор, от група А (епидурална аналгезия с локален анестетик и опиоид) и група Б (интермитентна опиоидна аналгезия) се регистрираха нежелани реакции, които са обобщени в таблица 15.

Таблица 15. Нежелани реакции при пациентите от група А и група Б, включени в задача 3.

НР	Група А n (%)	Група Б n(%)	<i>p</i>
респираторна депресия	0	0	
хипотония	5 (16,6)	2 (6,6)	<i>p</i> >0,05
венозен тромбемболизъм	0	0	
Затруднено поставяне на ЕДК	5 (16,6)	0	<i>p</i> <0,05
епидурален хематом	0	0	
парестезии	4 (13)	0	<i>p</i> <0,05
пруритус	0	6 (20)	<i>p</i> <0,05
гадене	0	7 (23)	<i>p</i> <0,05
повръщане	0	2 (6,6)	<i>p</i> >0,05

От таблица 15 се вижда, че в група А се наблюдават пет случая на клинично значима хипотония (16,6), а в група Б два случая (6,6), като разликата между двете групи не е статистически значима. В група А при 5 пациента поставянето на ЕДК бече затруднено и едва третият опит беше успешен. Наличие на парестезии се регистрира при четирима пациенти в група А. В група Б с регистрират 6 случая на пруритус с умерена степен (20%), като разликата с група А е статистически значима. В група Б 7 пациенти съобщават за гадене в умерена степен, като разликата с група А отново е статистически значима. В група Б двама от пациентите са с vomitus.

При 96% от пациентите в група А не се установява нарушение на съзнанието. В група Б при 5 пациенти се установява II степен на седация, пациентите при разбуждане са ориентирани и адекватни. При един пациент от група Б се

установи III степен на седация, като при разбуждане е леко объркан, но контактен.

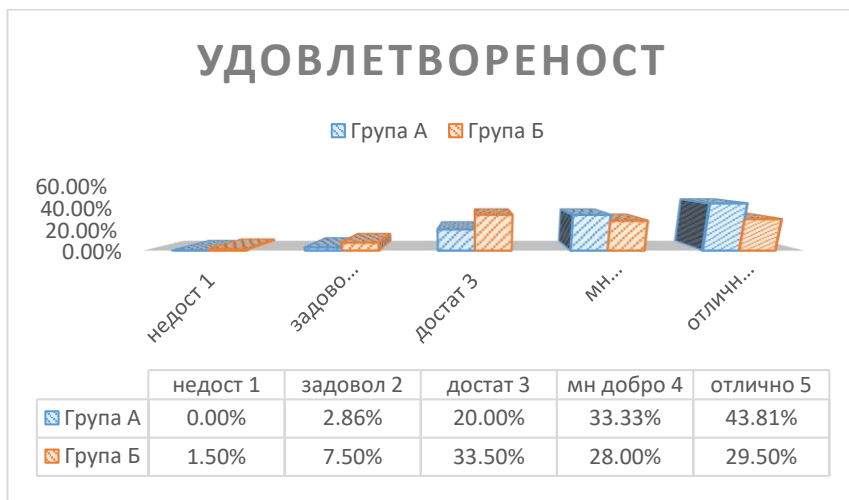
При изследване на удовлетвореността 45,94% от всички изследвани пациенти, включени в задачи 1, 2 и 3, дават обща оценка „отличен“, 32,04% дават обща оценка „много добър“. От всички пациенти 18,71% оценяват състоянието си, качеството на проведеното лечение, отношението на персонала като „достатъчно добро“, а 2,40% дават обща оценка „задоволително“. Най-ниска оценка, „недостатъчно“, дават 0,91% от пациентите. При изследване на удовлетвореността на пациентите, включени в задача 1 за влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fenatnyl се получиха следните резултати, обобщени във фигура 13.



Фигура 13. Удовлетвореност на пациентите от група А и група Б, оценени по Ликертова скала.

От фигура 13 се вижда, че 57,92% от пациентите от група А дават обща оценка „отлично“, 34,52% дават обща оценка „много добро“, 7,56 % дават оценка „достатъчно“. В група Б 27,43% дават обща оценка „отлично“, оценка „много добър“ дават 35,86%, оценка „достатъчно“ дават 34,17% и оценка „задоволително“ дават 2,54%.

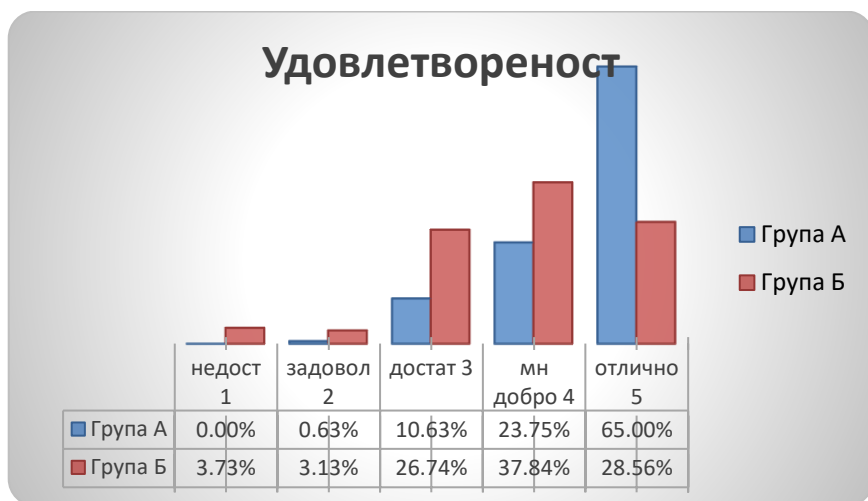
На фигура 14 са представени обобщени данни за общата оценка на удовлетвореност на пациентите, включени в задача 2 за сравняване на постоперативна аналгезия с Ketamine и Morphine спрямо аналгезия с Morphine без Ketamine.



Фигура 14. Удовлетвореност на пациентите от група А и група Б, оценени по Ликертова скала, включени в задача 2

От фигура 14 се вижда, че 43,81% от пациентите в група А дават обща оценка „отлична“ за степента си на удовлетвореността от лечението и престоя. Най-големият процент от пациентите от група Б (33,50%) дава оценка „достатъчно“ като обща оценка на удовлетвореността. Удовлетвореността от лечението на пациентите от група А е оценено като „отлично“ от 45,24% и като „много добро“ от 40,48%. При пациентите от група Б удовлетвореността от лечението е оценена като „отлична“ от 30%, като „много добра“ от 25%. Най-голям процент от пациентите от група Б (32,50%) оценяват удовлетвореността си като „задоволителна“.

На фигура 15 са представени резултатите от проведеното проучване на удовлетвореността при пациентите, включени в задача 2, при които се прилага епидурална техника и системна опиоидна интермитентна аналгезия.

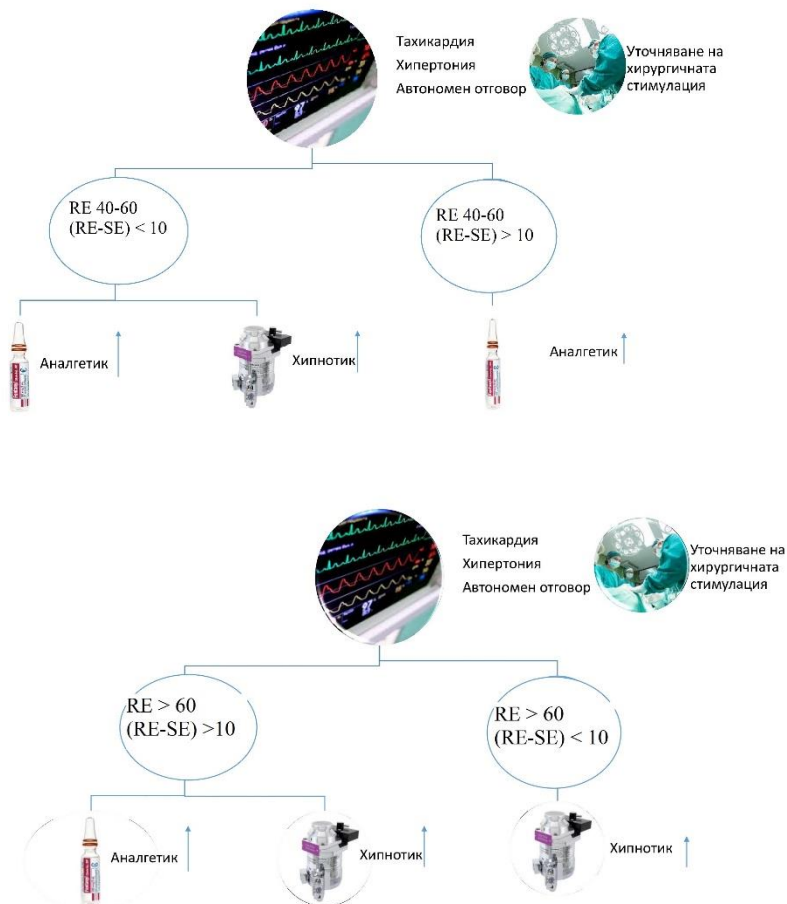


Фигура 15. Удовлетвореност на пациентите по Ликертова скала от група А и група Б, включени в задача 2

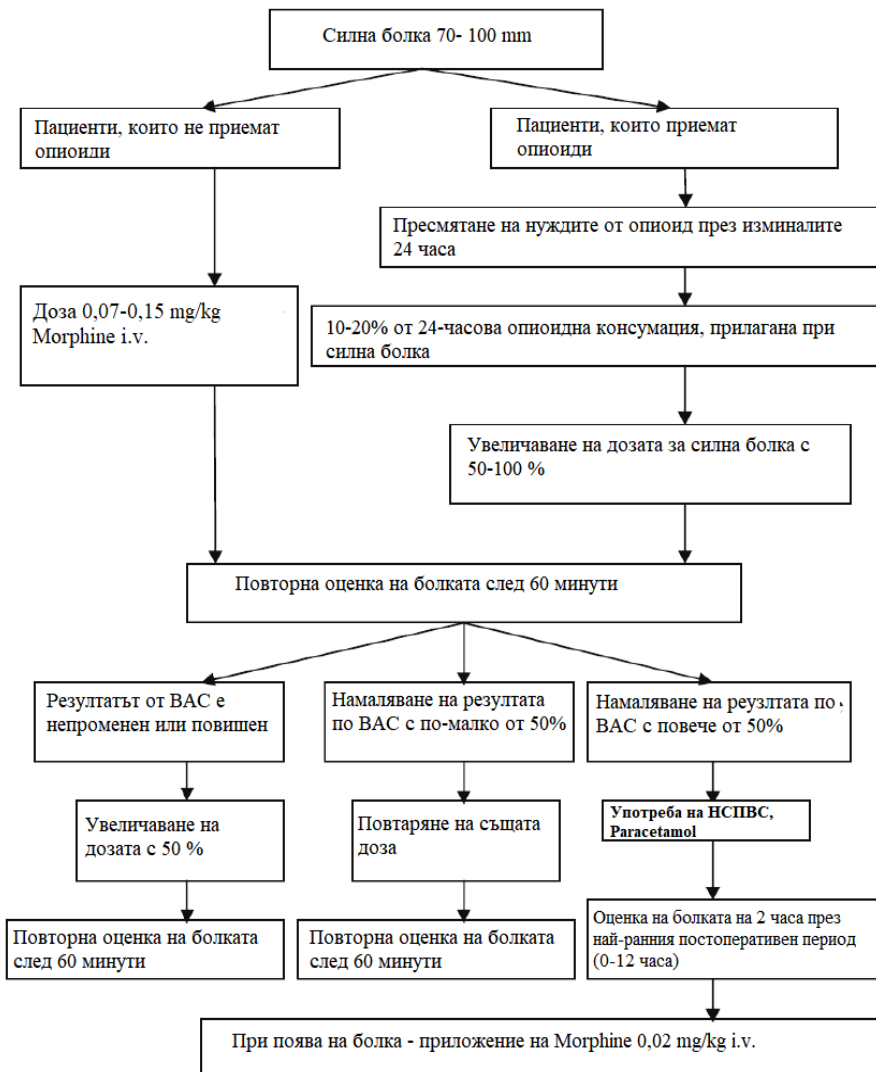
От фигура 15 се вижда, че 65% от пациентите от група А и 28% от пациентите от група Б са дали обща оценка „отлична“. Най-голям брой от пациентите от група Б (37,84%) дават оценка „много добра“. В група А 59,38% от пациентите оценяват състоянието си като „отлично“, 28,13% го оценяват като „много добро“ и 9,38% като „достатъчно добро“ (оценка 3 от 5). В група Б 56,25% процента от пациентите дават много добра оценка на състоянието си (4 от 5), 25% са дали оценка „отлично“, 9,38% „достатъчно добре“ и 3,13% „задоволително“. По отношение качеството и метода на обезболяване пациентите от група А дават оценка „отлично“, съответно 62,5% и 71,88%. В същото време пациентите от група Б оценяват качеството на аналгезията като „много добро“ (45,45%), а метода на обезболяване като „достатъчно добър“ (37,5%). Отношението на персонала пациентите от група А оценяват като „отлично“ (53,13%), а пациентите от група Б като „достатъчно добре“ (50%). Оценката на удовлетвореността от проведеното лечение в група А е „отлична“ според 78,13%, а в група Б е „много добра“ според 43,75%.

6.5 Алгоритми за клинично приложение

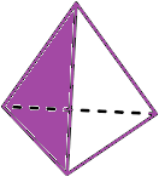
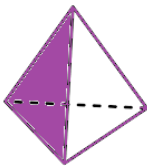
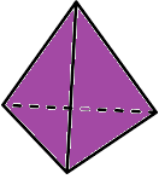
Алгоритъм 1: Примерна схема за клинично поведение въз основа на стойностите на RE-ентропия и RE-SE индекс, в съчетание с клиничните признаци.



Алгоритъм 2: Изследване и повлияване на болката в ранния постоперативен период



Алгоритъм 3: Графично-таблично представяне на индекса HOMA-IR и неговата клинична интерпретация

HOMA-IR индекс	Стойности	Вероятна интерпретация	Преценка на пациента, оперативната ситуация, мероприятия
 HOMA-IR	< 2	Добра инсулинова чувствителност	Пациент с нисък риск от развитие на инсулинова резистентност. Очакван кратък период на възстановяване
 HOMA-IR	2 – 5	Повишен риск от инсулинова резистентост, добър гликемичен контрол	Препоръчително е приложение на регионална аналгезия постоперативно
 HOMA-IR	>5	Понижена чувствителност на тъканите, инсулинова резистентност	Приложение на регионална аналгезия. Завишен контрол на кръвната захар.

7. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ

Обобщение и изводи

Интра-постоперативното обезболяване на пациентите след урологични оперативни интервенции все още е предизвикателство в съвременната клинична практика. У нас до сега методологични проучвания върху провеждането на мониторинг на интра-постоперативен баланс на ноцицепция/антиноцицепция и ефективността на постоперативното обезболяване в урологията не са провеждани и описани.

Честотата на случаите на умерена до силна остра постоперативна болка не се е променила в последното десетилетие и все още варира от порядъка на 20% до 80%. За клиничната практика е необходимо изработване на ясна стратегия и прилагане на алгоритми и протоколи за адекватна интраоперативна и постоперативна аналгезия с цел осигуряване на оптимални условия за възстановяване на пациентите и постигане на високо качество на грижите.

Това лежи в основата на проведеното проучване, което обхваща 269 пациенти, подложени на урологични оперативни интервенции с голям обем, за времето 2015-2019 г. То е фокусирано върху оптимизиране на постоперативната аналгезия. Търси се достъпен метод за мониториране на интраоперативния баланс ноцицепция/антиноцицепция. Извършва се сравнение на ефективността на различните методи и техники за постоперативно облекчаване на болката, изследва се невро-ендокринният отговор при различни аналгетични режими след извършена урологична операция. Извършен е анализ на най-честите усложнения след урологични оперативни интервенции и установяване степента на удовлетвореност на пациентите.

Мониторинг на ноцицепцията остава предизвикателство при опитите да се премине към по-стандартизиран аналгетичен подход интраоперативно и да се намали честотата на

постоперативната болка. Налични са някои съвременни модули за мониторинг на ноцицепцията, които биха могли по-добре да отразят процеса на ноцицепция и предизвиканите от това физиологичните промени, отколкото традиционно възприетите витални показатели, артериално налягане и сърдечна честота. Не са възможни все още категорични заключения за клиничното значение на подобни устройства. За изпълнение на целта на настоящия труд ние си поставихме за задача да изследваме ефективността на модула за ентропия за проследяване на баланса ноцицепция/антиноцицепция интра-постоперативно.

Модулът за ентропия калкулира характеристиките на биосигнала от фасциалния мускул, заедно със спектралните характеристики на преработения ЕЕГ-сигнал. Наличието на фасциална ЕЕГ-активност най-често е индикатор за отговор на пациента спрямо стресов стимул, най-често – болков. При анализа на ентропията и грубия ЕЕГ-сигнал, наличието на ЕМГ-активност диктува стойностите на ентропията по време на болкова стимулация. Типично е нарастване стойностите на RE-ентропията по време на ноцицептивна стимулация. Не след дълго нарастват и стойностите на SE-ентропията, при което съответно намалява RE-SE индекса. Това се отдава на факта, че ноцицепция-свързаното активиране на ЕМГ започва под 20 Hz, т.е. отразява се от стойностите на SE-индекса. Първоначалното нарастване на RE-SE индекса може да се приеме като сигнал за неадекватна аналгезия. По време на анестезия електромиографичната активност може да се повиши като резултат на интензивен ноцицептивен стимул и поради пониски концентрации на анестетиците в края на операцията, преди събуждане на пациентите.

Настоящото изследване с модула за ентропия проследява значението на методиката за ентропия, приложена по време на обща анестезия при урологични оперативни интервенции при възрастни пациенти, за баланса ноцицепция/антиноцицепция. Отчитат се стойностите на RE-ентропия, SE-ентропия и RE-SE индекса, в съчетание със стандартно мониторираните параметри на хемодинамиката по време на анестезия, клиничния отговор

от страна на пациента, придружаващата патология, вида оперативна интервенция, възникналите нежелани реакции и усложнения. Идеалният монитор за баланса ноцицепция/антиноцицепция трябва да бъде достатъчно чувствителен, да има предиктивна стойност и да не се влияе от приложения хипнотик.

Първата задача за определяне влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на Fentanyl по време на обща анестезия и интензитетът на болката в ранния постоперативен период обхваща проспективно проучване на 63 пациенти, от които 34 мъже и 29 жени по клас ASA II-III. Всички те са подложени на планови урологични операции под обща интубационна анестезия.

Уводът в анестезия е еднакъв за двете групи. При пациентите от група А стойностите на ентропията остават видими за анестезиолога, провеждащ анестезията. Въз основа на стойностите от този мониторинг той контролира необходимостта от допълнителни дози аналгетик (Fentanyl), наред с проследяване дълбочината на анестезията. При пациентите от група Б това става само чрез контролиране на показателите, свързани с хемодинамиката. От проследените хемодинамични показатели от най-голямо значение за пациентите е мониторирането на пулсовата честота, като разликата между двете групи е статистически значима. Стойностите на артериалното налягане – систолно, диастолно и средно артериално налягане, показват тенденция за по-високи средни стойности при пациентите от група А в сравнение с пациентите от група Б, като това се наблюдава през цялото интраоперативно време и най-вече през последните 15 минути от анестезията. Честотата на нежеланите интраоперативни реакции, като помръдване, повишен мускулен тонус, сълзене, кашляне, мръщене, отваряне на очите и епизодите на хипотония, тахикардия или брадикардия, не се различават между двете групи.

Проследяване промените на показателите SE-ентропия, RE-ентропия и RE-SE индекс, наред с показателите, които отразяват

хемодинамиката, при пациентите от група А, позволява на провеждащия анестезията да подобри контрола върху баланса ноцицепция/антиноцицепция.

В групата с видимо за анестезиолога мониториране на ентропията (група А), получените средни стойности за SE-ентропия и RE-ентропия, както и стойностите на индекса RE-SE по време на цялата анестезия са по-високи спрямо тези в група Б. По време на неусложнена анестезия покачване на стойностите на SE над 60 се тълкува като нужда от увеличаване концентрацията на хипнотика, в случая Isoflurane. В група А средната стойност се поддържа 51 по време на цялата анестезия, а в група Б – 44, т.е. концентрацията на хипнотика е достатъчна. Когато SE е в границите на препоръчителните 40 – 60, но RE нараства с 5-10 единици над SE, то в този момент се отразява отговор от страна на пациента и може да се интерпретира като сигнал за нарушен баланс ноцицепция/антиноцицепция. Това е индикация за проложение на допълнителна доза аналгетик. Най-високи стойности на SE-ентропия, RE-ентропия и RE-SE индекс има през последните 15 минути от анестезията. С поддържане на по-повърхностно ниво на анестезия (благодарение на мониторирането на показателите на ентропията) и по-адекватен баланс ноцицепция/антиноцицепция, при пациентите от група А се наблюдава по-бързо възстановяване на спонтанното дишане и по-малко време преди екстубацията. При тази група пациенти времето, необходимо за отваряне на очи, стискане на ръка, ориентация за време и място и извеждане от операционната зала е по-кратко в сравнение с пациентите от група Б. Не е напълно възможно разделяне на хипнотичния от аналгетичния компонент на анестезията, тъй като между тях има взаимовръзка: дълбока степен на хипноза потиска ноцицепцията и значителна ноцицепция предизвиква събуждане. В настоящото проучване приложената средна доза Fentanyl при пациентите с мониторинг на ентропията (група А) е по-ниска. При пациентите от група Б се установи по-голяма необходимост за прилагане на допълнителни дози опиоид, наред с по-висока концентрация на инхалационния анестетик. Тези приложени по-високи дози

определят и по-забавеното събуждане, възстановяване и извеждане на пациентите от операционния блок.

В световен план се полагат значими усилия за разработване на метод за контролирана аналгезия по време на обща анестезия. Получените от нас резултати се потвърждават и от други изследователи. Някои автори съобщават за по-кратко време за възстановяване при пациенти, мониториране с метода на ентропия, отколкото е нужно в стандартната практика. Авторите обаче не успяват да направят категорично заключение дали RE стойностите предоставят допълнителна информация относно интра-постоперативна ноцицепция. Други потвърждават, че метода за ентропия осигурява двупосочен анализ – от една страна относно дълбочината на анестезията, а от друга относно интраоперативната аналгезия. Допълване на стандартния интраоперативен мониторинг с проследяване на RE-SE индекса на модула за ентропия може да послужи за титриране на опиоидите.

Други автори съобщават, че измерването на SE-, RE- и SE-RE индекса дава информация за хипнотичния компонент на анестезията, но е с ограничена точност относно оценката на ноцицепция-антиноцицепция.

В настоящото проучване възстановяването в следоперативния период е сравнимо за двете групи. В най-ранния следоперативен период се наблюдава известна разлика в средните стойности по VAS при пациентите от група А и тези от група Б. През първите два часа разликата между двете групи е по-изразена, но не е статистически значима. Средната стойност на дозата приложен Morphine през първите два часа следоперативно при пациентите от група А е също по-голяма от тази при пациентите от група Б. По-високата интензивност на болката през първите два часа, както и по-високата опиоидна консумация може да се отдаде на възстановяване на по-висока степен на съзнание при тези пациенти. Подобни резултати по отношение оценката по VAS в ранния следоперативен период се наблюдават и от други автори. Те посочват, че разликата в оценката на интензитета на постоперативната болка не е

статистически значима между групите с ноцицептивен и стандартен мониторинг.

Внимателно проследяване ефекта на аналгезията като компонент на общата анестезия е необходимо условие за предотвратяване на недостатъчно дозиране или предозиране на аналгетиците и свързаните с това странични реакции. Обичайно хемодинамичните показатели са ориентир за нуждата от прилагане на аналгетични медикаменти интраоперативно, като опиоиди, но хемодинамичните параметри не са стандартизирани и не винаги предоставят възможност за точна преценка. Нараства интересът към по-ефективни методи за мониторинг на аналгезията като компонент на общата анестезия. Не съществува „златен стандарт“ в анестезиологичната практика за оценка на баланса ноцицепция/антиноцицепция. Проведеното проучване показва, че пациентите, които се мониторият с модула за ентропия се възстановяват по-бързо в сравнение с пациентите от контролната група и могат да се преведат в структурата за следоперативно наблюдение след по-кратък период от време. Получените в настоящото проучване резултати се потвърждават от резултатите, получени от по-ранно проведено проучване в същата структура.

Не е възможно да се направи извод по отношение на финансовата значимост на ноцицептивния мониторинг поради относително малкия брой пациенти и краткия срок на проследяване. Може да се направи предположение обаче, че качествено по-доброто ниво на аналгезията като компонент на общата анестезия ще осигури по-добри условия за възстановяване на пациентите в най-ранния постоперативен период и по-бързото им извеждане от операционния блок и структурите за интензивно постоперативно наблюдение.

Проведеното проучване позволява да се направи препоръка за системно приложение на спектрална ентропия като мониторинг не само за контрол на дълбочината на анестезията, но и на интраоперативния баланс ноцицепция/антиноцицепция на базата на предложения алгоритъм.

Интраоперативният баланс ноцицепция/анатиноцицепция е едната страна на постоперативното управление на болката. Другата страна е постоперативният аналгетичен режим в съответствие с нуждите и особеностите на отделния пациент. За да се изследва въздействието на различни методи за постоперативно обезболяване по задача 2 се извърши сравнение на интравенозна аналгезия с Morphine и Ketamine, приложен в субанестетични дози на постоянна инфузия, и приложение на Morphine без Ketamine. Като част от усилията да се разработи механизъм-насочен подход за терапия на болката се подновява интересът към употребата на Ketamine за лечението на остра и хронична болка. Установена е ролята на N-methyl-D-aspartate (NMDA) възбудните глутаматни рецептори в ноцицептивната трансмисия при човека. NMDA рецепторите участват в развитието и поддържането на т.нар. „патологична болка“ след тъканна травма: повишена перцепция за болка като резултат на сенситизацията, от части поради синаптичната пластичност. Ketamine се залавя некомпетативно за фенциклидин-свързващото място на NMDA рецептори и ги модифицира чрез алостеричен механизъм. В настоящото проучване са приложени субанестетични дози от медикамента, тъй като неговата аналгетична ефективност корелира добре с инхибиращото действие на NMDA-рецептор медираното облекчаване на болката и намаляване активността на мозъчните структури, които отговарят при ноцицептивни стимули.

Интравенозно приложен Ketamine като допълнителен елемент на мултимодалния контрол на болката интра- и постоперативно намалява постоперативната опиоидна консумация и интензитета на болката. Обаче в други проучвания не се установява подобна полза от неговото приложение. Неуспехът може да се обясни с приложение на твърде ниски дози ($<0,15$ mg/kg) в комбинация с мултимодална или епидурална аналгезия. Друга причина може да бъде моментът на приложение на Ketamine. Ноцицептивните и инфламаторни сигнали се генерират по време на операцията и след нея. Еднократно приложение на Ketamine преди или след

инцизията не може да осигури продължителен аналгетичен ефект в постоперативния период. За това ние решихме да проследим ефекта от приложението на малка болус доза Ketamine преди оперативния разрез, последвана от продължителна инфузия и да изследваме превантивния ефект на медикамента върху постоперативната болка след отворени урологични операции.

За проследяване ефекта на Ketamine като допълнително средство в контрола на постоперативната болка са изследвани 82 пациенти, от които 48 са от мъжки и 34 са от женски пол.

В група А пациентите получават първоначална болус доза 0,4 mg/kg Ketamine i.v. интраоперативно преди разреза и последваща инфузия 0,02 mg/kg/h i.v. за 48 часа и постоперативно Morphine 0.07-0,15 mg/kg i.v. При пациентите от група Б се извършва аналгезия с Morphine 0.07-0,15 mg/kg i.v. постоперативно. При всички пациенти анестезията се води по сходен начин. Наблюдава се статистически значима разлика в опиоидната интраоперативна консумация при сравними други параметри. Това може да се отдаде на приложената доза Ketamine при пациентите от група А.

При пациентите в група А опиоидната консумация постоперативно е редуцирана, като същевременно се осигурява добро качество на аналгезията. За това говори проследяване на интензитета на болката посредством ВАС до третия следоперативен ден. За да се предотврати патологична болка, Ketamine трябва да се прилага по време на операцията и известно време след това.

За оценка на качеството на прилагания аналгетичен режим е нужно да се проследи силата на болката, изпитвана от пациентите при физически усилия. Интензитетът на болката в динамика, измерен на етап 3 (6-ти час следоперативно) в група А е 64,26 mm (SD±3,73), а в група Б е 77,23 mm (SD±4,35) ($p<0.001$). На етап 4 средната стойност на ВАС-движение при пациентите от група А е 68,60 mm (SD±16.62), а при пациентите от група Б е 75,08 mm (SD±10,33) ($p<0.001$). В следващите етапи на изследването болката при движение постепенно затихва като

статистически значима разлика се наблюдава през етап 6, когато средната стойност на ВАС при група А е 17,6 mm (SD±5,52), а при група Б е 37,60 mm (SD±8,62) ($p < 0.05$). Някои автори също установяват, че резултатите от ВАС са значително по-ниски в групата, която получава Ketamine спрямо плацебо групата.

Дозирането на Ketamine, използван за целите на острата оперативна болка, се влияе от редица фактори. В дългосрочно проучване на пациенти, оперирани за аденокарцином с обща анестезия, приложението на рацемична смес Ketamine 0,5 mg/kg преди инцизията и последваща инфузия с 0,25 mg/kg/h намалява постоперативната консумация на Morphine и случаите на резидуална болка шест месеца след операцията.

След гастректомия и голяма по обем бъбречна операция с обща анестезия, Ketamine води до подобряване на качеството на постоперативната аналгезия. При по-малко болезнени процедури приложението на 0,5 mg Ketamine i.v. болус преди инцизията и последваща инфузия в доза 120 μ g/kg/h за 12 часа и последващо редуциране 60 μ g/kg/h до 48 час намалява хиперлагезията в областта около оперативния разрез.

В настоящото проучване времето на първо поискване на аналгетик при пациентите от група А средно е 32,7 минути (SD±5,81), а при пациентите от група Б е 17,2 минути (SD±4,18) ($p < 0.001$). Резултатите от изследването, проведено от някои автори, също се отчита по-дълъг период от време до първо поискване на аналгетик при пациентите, при които се прилага субанестетична доза Ketamine спрямо контролна група. Получените данни сочат, че е възможно Ketamine да бъде използван като средство за превантивна аналгезия.

Проследяване на жизнените показатели в следоперативния период има за цел да се оцени ефектът на контрола на болката посредством обективизиране. Наличието на хипертонични стойности обичайно се дължи на комплекс от причини, като болката е само един от тях.

Проследяването на дихателната честота и кислородната сатурация дава възможност да се реагира своевременно при проява на индуцирана от опиоидите респираторна депресия

(*Opioidi Induced Ventilatory Impairment, OIVI*). От друга страна увеличената дихателна честота е показател за активиране на симпатиковата нервна система, предизвикано от болка. *OIVI* в постоперативния период може да доведе до увеличена болестност и смъртност. Известно е, че сред рисковите фактори са напреднала възраст, женски пол, сънна апнея, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), заболяване на сърдечно-съдовата система, захарен диабет, хипертонична болест, затлъстяване.

При приложение на субанестетични дози Ketamine (група А) спрямо контрола (група Б) не се отчетоха психотични ефекти, по-висока честота на седация, гадене и повръщане. Според някои автори появата на странични ефекти е основна причина за ограничаване употребата на този медикамент. Такива шизотипни ефекти са халюцинации, параноя, дереализация и деперсонализация, панически атаки, висока честота на хипертония, гадене, повръщане. Тези ефекти могат да се появят по време на приложение на Ketamine и отминават след преустановяване на приложението. Шизотипните симптоми ограничават къмплайнса на пациентите. Добавянето на бензодиазепини или алфа-2 агонисти към терапията обикновено ограничават проявата на странични ефекти. Дълготрайна употреба на Ketamine е свързана с риск от поява на медикаментозно индуциран хепатит, хеморагичен цистит и вероятно когнитивен дефицит.

Установеното от нас редуциране на количеството приложен Morphine и осигуряване на по-добро качество на аналгезията в група А с приложение на субанестетични дози Ketamine, субективно усещане за благосъстояние на пациента без значими странични ефекти се потвърждава и от други автори, които посочват, че е възможно постоперативната болка да е резистентна на терапия с Morphine. Приложението на малка доза Ketamine като допълнение към аналгезията с Morphine повлиява силна постоперативна болка, която не е облекчена от по-ранно приложение само на Morphine.

За ефективността на Ketamine е от значение силата на очакваната постоперативна болка. Медикаментът не е ефективен при слаба до умерена болка и същевременно се свързва с риск от нежелани реакции. Персонализирано, внимателно и грижливо дозиране на този медикамент има място като елемент на съвременната терапия на остра постоперативна болка.

От направеното от нас проучване може да се направи заключение, че приложението на Ketamine в субанестетични дози преди оперативния разрез (*preemptive* аналгезия) и последващото му приложение в ниски дози на постоянна инфузия за 48 часа (превантивна аналгезия) има благоприятен ефект по отношение на постоперативната болка. В научната литература се откриват противоречиви данни, касаещи *preemptive* ефект на Ketamine. Редица проучвания документират неговия *preemptive* ефект, докато при други получените данни не доказват този ефект. Нужни са допълнителни широкомащабни рандомизирани проучвания за проследяване на ефекта му в дългосрочен план и уточняване на неговата ефективна доза като медикамент за превантивна аналгезия в хирургичната област.

Постоперативната аналгезия е значим фактор, който оказва влияние на резултата от операцията. Ефективното лечение на остра болка намалява риска от хронична постоперативна болка. За да се направи анализ на различни аналгетични режими за лечение на болката при урологични оперативни интервенции по задача 2 се извърши сравняване на епидурална продължителна инфузия на смес от локален анестетик и опиоид и системно приложение на опиоид. Епидуралната аналгезия е техника, която може да бъде използвана за ефективно облекчаване на болката с относително нисък риск от усложнения. Това е основна техника за осигуряване на т.нар. превантивна аналгезия. Посредством епидурална инфузия на локални анестетици се предотвратява централна сенситизация и прехода на остра в хронична болка. Въпреки че клиничните данни, които потвърждават този ефект са ограничени, епидуралната

аналгезия може да предотврати персистираща постоперативна болка при пациенти след торакална или абдоминална хирургия. Същевременно е вярно, че ограничената експозицията на опиоиди посредством епидурална техника, намалява риска от потенциална опиоидна зависимост след дехоспитализация на пациентите. От друга страна, инцидентно попадане на локален анестетик или неговата абсорбция в системното кръвообращение може да има тежки последствия. Това са рискове, свързани с епидурално приложение на медикаменти от тази група. Други рискове са трудности при поставянето на катетъра, травматичност, риск от епидурален хематом, интратекално попадане на катетъра. Дали епидуралната аналгезия е по-добър метод от парентералното приложение на опиоиди за постоперативна болка е все още тема на дебати.

В изследването са включени 64 пациенти за планова радикална цистектомия под обща анестезия. Пациентите от мъжки пол са 35, а тези от женски пол са 29. Средната възраст на пациентите от група А е 65,18 год. ($SD\pm 5,5$), а при пациентите от група Б е 67,32 год. ($SD\pm 2,87$). Пациентите от група А получават интра-постоперативна епидурална аналгезия със смес от Ropivacaine 3 mg/ml и 0,1 mg/ml Morphine, а група Б включва пациенти, които се обезболяват с интермитентно приложение на Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. Епидуралната аналгезия се дефинира като интра-постоперативна употреба на смес от локален анестетик и опиоид.

Интраоперативно при пациентите от група А започва епидурална инфузия на Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml на скорост 1-3 ml/h. Разликата между консумацията на Fentanyl интраоперативно при пациентите от група А и група Б е статистически значима, $p<0.001$. Средната консумация на Morphine при пациентите от група А интраоперативно е 0.01 mg/kg ($SD\pm 0.005$) епидурално. Средната продължителност на операцията и консумацията на нервно-мускулен блокер интраоперативно са сравними между двете групи.

В етапи 1, 2, 4, 5, 6 и 7 от изследването на болката показва, че при пациентите от група А е с по-слаб интензитет спрямо

интензитета на болката при пациентите от група Б, като разликата е статистически значима. Постоянната епидурална инфузия на смес от локален анестетик и опиоид има положителен ефект поради синергичното действие на двата медикамента. Различията между двете групи са статистически значими при физическо усилие в етапи 3 и 4. При пациентите от група А се постига по-добър динамичен контрол на болката, което дава възможност за по-ранно активно раздвижване на пациентите.

Консумацията на Morphine постоперативно е значително по-ниска в група А спрямо тази в група Б. При сравняване на средната стойност на приложения Morphine през етап 1 на проучването се вижда, че при група А е 0,039 mg/kg (SD±0.05), а при група Б е 0,168 mg/kg (SD±0,029), ($p<0.001$). През етап 2 средната стойност на приложения Morphine в група А е 0,013 mg/kg (SD±0.025), а в група Б е 0,083 mg/kg (SD±0.033), ($p<0.001$). През етапи 3, 4, 5 и 6 разликата между двете групи също е статистически значима ($p<0.001$).

Допълнително анализирани бяха фактори, които корелират с по-силна болка, като предшестваща химиотерапия, възраст и пол. При всички пациенти влиянието на споменатите фактори е сравнимо между двете групи. За това разликата в оценката на болката по VAS може да се отдаде на аналгетичния режим. Епидуралната техника осигурява значително по-добро качество на аналгезията след цистектомия с уреторокутанеостомия и лимфна десекция.

Стойностите на средното артериално налягане в група А са по-ниски от стойностите на средното артериално налягане в група Б, като разликата е статистически значима в етап 1, 2, 3 и 5. Пациентите, при които се прилага продължителна епидурална аналгезия имат по-голяма честота на епизоди на хипотония. Постоперативната хипотония се свързва с повишен риск от остър коронарен синдром, бъбречна дисфункция и 30-дневна смъртност. В групата пациенти с епидурална аналгезия в проведеното от нас проучване, не са регистрирани случаи на коронарни инциденти или остра бъбречна недостатъчност.

При пациентите от група А и група Б се проследи възстановяването на гастро-интестиналната функция за поява на флатуленция и наличие на коликообразна болка следоперативно. Установихме, че при пациентите от група А възстановяването на перисталтиката е в по-кратки срокове.

В съответствие с посочените механизми, експериментални данни сочат, че епидурална аналгезия с локални анестетици намалява продължителността на интестинална пареза, увеличава силата на дебелочревните контракции.

Получените резултати се потвърждават от по-ранни проучвания, като авторите съобщават за по-добро качество на аналгезията и възстановяване на пациентите. Тези проучвания са провеждани при пациенти в коремната хирургия. Независимо от по-добрата аналгезия и намаляване на случаите на постоперативен илеус, епидуралната техника за обезболяване има някои недостатъци и не намалява продължителността на болничния престой след колоректална хирургия. Слабост на приложения от нас протокол е, че в проучването не се проследява продължителността на болничния престой, както и повторни хоспитализации във връзка с извършената операция.

При пациентите, подложени на операция, се предизвикват значими физиологични промени наред с тъканна травма и индуцирана болка. Опиоидите са от ключово значение за постоперативната аналгезия. Същевременно по-ранни проучвания показват, че съществува риск от дълготрайна опиоидна употреба при пациенти, които получават опиоиди за първи път интра- и постоперативно. Рискът варира между 3.1% и 7.7%. Резултатите цитирани в световната литература не са еднопосочни по отношение ползите от епидуралната техника. Проучване при пациенти след лапаротомия показва, че шест месеца следоперативно няма разлика по отношението наличието на болка между пациенти, които са обезболявани с епидурална техника и такива, които са обезболявани с други методи.

Техниките за мултимодална аналгезия, включително фармакологични и нефармакологични, могат да намалят опиоидната консумация и да предотвратят някои често срещани

постоперативни странични ефекти. Мултимодалният подход за контрол на постоперативната болка, който включва регионални техники, е с доказана ефективност при операции с голям обем. Епидуралната аналгезия в по-голяма степен от интравенозната аналгезия, приложена след радикална цистектомия с отворен достъп, редуцира интензитета на болката постоперативно, намалява честотата на нежеланите реакции.

Хирургичната намеса и анестезията предизвикват широк спектър от промени в организма с ангажиране на невроендокринни, метаболитни, имунологични, хематологични процеси. Стресовият отговор на организма зависи от обема на хирургичната интервенция. Терминът стресов отговор е сборно понятие за хормоналните и метаболитни промени, които настъпват след травма.

Системният отговор при нарушена цялост на тъканите или възпаление включва клетъчна сигнализиация, клетъчна миграция, освобождаване на медиатори на възпалението. Тригерираната ноцицепция и възпаление активират оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек (ХХН), което резултира в повишена стероидогенеза от надбъбречния кортекс и покачване на нивото на Cortisol в кръвта.

Предният дял на хипофизата синтезира шест основни хормона: АСТН, Somatotropin, Prolactin, Thyritropin, Follitropin, Lutropin. Секрецията на АСТН, Somatotropin и Prolactine се увеличава в състояние на стрес. Концентрацията на другите хормони на предния дял на хипофизата не се променя значително по време на оперативен стрес. АСТН стимулира синтезирането на Cortisol от кортекса на надбъбречните жлези. Секрецията на Cortisol нараства няколко минути след операцията и достига максимум около 4-6 часа след края на интервенцията. Плазмената му концентрация корелира с тежестта на тъканната травма. Промяна в секрецията на глюкокортикоидните хормони е есенциална част от хомеостатичния отговор на организма към силен стресов стимул. Твърде ниски, както и ексцесивно високи нива може да са причина за повишена болестност и смъртност. Оста ХХН се

регулира чрез механизъм за обратна връзка от циркулиращите глюкокортикоиди, както и от външни фактори, отразяващи моментите през деня, годишните времена, както и наличието на стресови стимули. Циркадните сигнали от хипоталамичното супрахиазматично ядро контролират секреторния цикъл на Cortisol. Активността на оста ХХН се характеризира не само с циркаден, но и с ултрадиев цикъл – дискретна пулсативна секреция на глюкокортикоиди. Нивото на глюкокортикоидите осцилира не само в кръвта, но и в тъканите. Посредством рецептор-медиран механизъм настъпват адаптационни промени.

Динамиката на оста ХХН във връзка с голяма по обем хирургична намеса е малко позната. Липсват достатъчно данни за ултрадиевия ритъм на отделяне на АСТН и Cortisol в постоперативния период. В настоящото проучване се оцени нервно-ендокринният отговор при пациенти, включени в задача 3, при които се извърши урологична операция с голям обем. Участват 60 пациенти от мъжки пол, при които е извършена радикална простатектомия и лимфна десекция с отворен достъп. Средната възраст на пациентите от група А е 67,18 год. ($SD\pm 6,2$), а тази на пациентите от група Б е 69,12 год. ($SD\pm 4,65$). Физическият статус е оценен по ASA, като ASA II са 30 пациенти, ASA III са също 30 пациенти. Всички пациенти са с хистологично доказан карцином на простата, стадий T2 и T3.

Резултатите, получени при проследяване на невро-ендокринния отговор при пациентите от група А (пациентите с епидурална аналгезия) и група Б (системна интермитентна опиоидна аналгезия) сочат, че при група А невро-ендокринният отговор е атенюиран. След оперативната травма концентрация на АСТН се покачва при всички пациенти. Базовите стойности на АСТН при пациентите от двете групи са сравними. При пациентите от група А преди началото на операцията е поставен епидурален катетър за осъществяване на интра- и постоперативна аналгезия с Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml. През етап 2 при пациентите от група А средната стойност на плазмената концентрация на АСТН е по-ниска от

тази при пациентите от група Б, като разликата е статистически значима ($p < 0,005$).

Подобни резултати се наблюдават и при получените средни стойности на Cortisol. През етап 1 (базови нива на хормона) стойностите са сравними между двете групи. Статистически значими разлики в средната плазмена концентрация на Cortisol се наблюдават в ранния постоперативен период (етап 2) ($p < 0,001$) и 12 часа следоперативно (етап 3) ($p < 0,003$).

Резултатите показваха значими изменения във взаимодействието хипофиза-надбъбрек в отговор на силен стресов стимул при пациенти след голяма по обем урологична операция. Подобни резултати се наблюдават и при пациенти след сърдечна операция (графтинг за коронарен байпас). Авторите съобщават за значително увеличаване на секрецията както на АСТН, така и на Cortisol. Независимо, че впоследствие нивото на АСТН спада до базовите стойности, нивото на Cortisol остава високо и се установява ниво на пулсативност, координирано съвместно от двата хормона. Това предполага, че е налице повишена адренална чувствителност към АСТН.

Значително повишената секреция на АСТН и съответно на Cortisol се случва най-вече след оперативната интервенция отколкото по време на операцията. Това предполага, че активирането на оста ХХН е вторично в отговор на медиаторите на възпалението, а не директно от анестезията или оперативната дейност. Този феномен се потвърждава и от по-ранни проучвания, които установяват, че нивата на циркулиращите TNF- α , И-1 и И-6, които остават високи около 24-часа преди да се нормализират до базовите стойности.

Добре известно е, че силната болка е също мощен тригер на стресов отговор. Наличието на неадекватен контрол на болката в следоперативния период допринася към дисбаланса в организма и може да бъде причина за увеличена блестност и смъртност. Освен това се асоциира с неудовлетвореност от страна на пациента и е предиктивен фактор за развитие на персистираща постоперативна болка. Отворена урологична операция с голям обем, каквато е радикаланата простатектомия

с лимфна десекция, се свързва с очаквана силна болка. В следоперативния период при пациентите в група А се наблюдава атенюиран стресов отговор от гледна точка плазмените нива на АСТН и Cortisol. При тях се постига по-добро качество на аналгезията посредством епидурална инфузия на комбинация от опиоид и локален анестетик. Приложението на локален анестетик блокира аферетните сигнали и по този начин редуцира невро-ендокринния метаболитен отговор. Вероятно епидуралното приложение на локален анестетик интра- и постоперативно е от ключово значение за наблюдаваните по-ниски нива на стресовите хормони в постоперативния период.

Активирането на оста ХХН, повишава секрецията на Cortisol, което е причина за повишена инсулинова резистентност. Cortisol предизвиква разграждане на протеини, глюкогенолиза и глюконеогенеза в черния дроб и същевременно потиска клетъчната утилизация на глюкозата. Оказаното влияние резултира в повишено плазмено ниво на Glucose. Хипергликемия, дефинирана като ниво на кръвната захар повече от 9,99-11.1 mmol/l, се асоциира с повишена периоперативна смъртност, неблагоприятни клинични резултати и повишен риск от постоперативни усложнения, продължителен болничен престой. Ефективно облекчаване на болката в постоперативния период може да предотврати или да редуцира риска от развитие на инсулинова резистентност в следствие на стресовия отговор в организма.

Традиционно възприетите техники за предоперативна подготовка на пациента, като механична евакуация на дебелочревно съдържимо, преустановяване на прием на течности и твърди храни за сравнително дълъг период от време, в съчетание с бавно възстановяване на обичайния хранителен прием следоперативно допринасят за състояние на релативна инсулинова резистентност и корелира с удължаване на хоспитализацията.

За оценка на метаболитната компонента на невро-ендокринния отговор от страна на организма постоперативно са

изследвани Glucose и Insulin. В група А се наблюдават по-стабилни нива на кръвната захар, което е важно условие за намаляване на риска от постоперативни усложнения като хипогликемични и хипергликемични инциденти. Последните биха могли да влошат състоянието на пациента и да затруднят постоперативното възстановяване.

Стойностите на плазмената концентрация на Insulin се различават между пациентите от група А и група Б през по-голямата част от изследвания период.

За обективизиране на получените резултати по отношение промяната на серумните нива на Glucose и Insulin в следствие на оперативната травма се изчисли индекс НОМА-IR по следната формула:

$$\text{НОМА-IR} = \text{Glucose} \times \text{Insulin} / 22.5$$

където Glucose е нивото на кръвна захар, Insulin е нивото на инсулин в кръвната плазма, а 22.5 е постоянна величина. Практичен, бърз и икономически изгоден скринингов метод, използван за количествен израз на инсулинова резистентност и β -клетъчна функция. НОМА варира от 2 до 15 като по-ниските стойности показват по-добра инсулинова чувствителност. Стойности на индекса около 2-2.5 демонстрират висока инсулинова чувствителност и добър гликемичен контрол. Стойности около и над 4 са признак за понижена чувствителност на тъканите към инсулин или инсулинова резистентност. Инсулиновата резистентност се свързва с повишен кардиометаболитен риск и е маркер за ендокринен стресов отговор след операция. НОМА-IR е възприет от редица автори и се използва в епидемиологични проучвания за определяне на инсулинова резистентност при деца, подрастващи и възрастни.

При пациентите от група Б се наблюдава, че индексът НОМА-IR > 5.0, което е показателно за наличие на висок риск за развитие на инсулинова резистентност, дължаща се на стресовия отговор от страна на организма. Висока степен на инсулинова резистентност се наблюдава по време на втория

следоперативен ден при хирургия в горния коремен етаж и се нормализира около три седмици след операцията.

Инсулиновата резистентност е състояние, при което нормогликемия се поддържа при повишена плазмени нива на Insulin. Това състояние превалява при пациенти с обезитет и захарен диабет тип II. При тези пациенти е налице по-висок риск за периперативна заболяемост и смъртност.

Според някои автори стрес-индуцираната хипергликемия без анамнеза за нарушен глюкозен тоелранс или захарен диабет предоперативно е негативен прогностичен белег за резултатите в постоперативния период. Като при тези пациенти рискът е дори по-висок от пациентите с диагностициран вече захарен диабет. Стрес хипергликемия е преходно състояние, което се наблюдава при пациенти изложени на силен стрес.

Проследяване на невро-ендокринния отовор дава възможност да се търсят начини и методи за атенюиране, за да се даде възможност за съхраняване на ресурсите на организма и насочването им към възстановителните процеси. Получените данни сочат, че е възможно епидуралната аналгезия, иницирана интраоперативно, да нормализира плазмените нива на Glucose като редуцира нивата на Cortisol, който агравира захарния диабет. От друга страна техниката може да подобри инсулиновата чувствителност, което е от особено значение за постоперативните резултати в дългосрочен план.

Страничните ефекти от постоперативното обезболяване най-често се дължат на приложението на опиоиди и са дозозависими. Тези странични ефекти могат да бъдат не само причина за дискомфорт на пациента, но да са причина за понижено качество на живот и повишена смъртност особено при възрастни пациенти. Нежелани ефекти, свързани с приложение на опиоид са от страна на гастро-интестиналния тракт констипация, гадене и повръщане. Най-чести сред кожните прояви са пруритус и перспирация. Неврологични нежелани реакции вследствие приложение на опиоиди са седация, умора, главоболие, делир, объркване, замаеност. Прояви от страна на

автономната нервна система са ксеростомия, дисфункция на пикочния мехур (ретенция на урина), постурална хипотония.

При изследване на пациентите от задача 1 се установи, че най-често срещаната реакция е гадене и повръщане като раликата е съпоставима между двете групи.

В настоящото проучване наличието на пруритус е другата причина за дискомфорт, изпитван от пациентите, отчетена като нежелана реакция. Средната честота на проява на пруритус е 11%, като разликите между двете групи са пренебрежими.

Друга нежелана реакция е регистрираето на клинично значима хипотония (>20% от базовите стойности). Честота на тази нежелана реакция е ниска – 6%, като не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи. Овлабяването на хипотоничния епизод с вазоконстрикторен медикамент доведе до възстановяване на нормална хемодинамика без допълнителни усложнения.

Някои странични ефекти на опиоидите, като замаеност и делир, са доза-зависими и могат да бъдат сведени до минимум посредством приложение на ниски дози опиоиди и титриране.

При пациентите, включени в задача 2, при които се прилага аналгетичен режим със субанестетични дози Ketamine и Morphine (група А) и системно приложение на Morphine (група Б) се установява, че проявата на пруритус, гадене, повръщане в двете групи са значителни.

В група А са регистрирани 8 случая на гадене, като при 4 от тях са съчетани с vomitus. В група Б случаите на гадене са 10, а 3 от тях са съчетани с vomitus.

Епизод на хипотония се наблюдава при 4.76% от пациентите в група Б. Извърши се корекция на обемното заместване, което беше достатъчно за овладяване на състоянието. Причината за хипотония е вероятно релативно по-висока болус доза Morphine. Случаи на респираторна депресия и венозен тромбемболизъм не се наблюдават.

При оценка на седацията в група А се установи, че 9,5% от пациенти са с II степен, а 4,76% а са с III степен на седация. При разбуждане на пациентите са контактни, леко объркани.

Установяване на седация в групата с приложение на субанестетични дози Ketamine е недотам очакван резултат.

При наблюдение на пациентите от група А (епидурална аналгезия) и група Б (системна опиоидна аналгезия) при пациенти, включени в задача 2, оперирани за радикална цистектомия, се установиха някои нежелани реакции. При един от пациентите в група Б се регистрира съмнение за венозен тромбемболизъм.

При 4-ма пациенти от група А и 1 пациент от група Б се наблюдава епизод на хипотония, която е клинично значима (>20%) и се овладя с приложение на 0,1-0,3 mg/kg Ephedrine и обемно заместване. След симптоматичното повлияване и коригиране на скоростта хемодинамичните показатели на тези пациенти останаха стабилни до края на изследвания период.

Друга нежелана реакция, свързана с епидуралната аналгезия е наличието на парестезии при 3-ма от пациентите в група А, Коригирането на скоростта на инфузия се оказа достатъчна мярка, не се наложи преустановяване на инфузията.

Известно е, че при пациентите, при които се прилагат опиоиди епидурално и системно се среща висок процент на пациентите, които съобщават за пруритус. Механизмът на индуцирания от опиоидите пруритус остава неизяснен. Предполага се, че има център на пруритуса в ЦНС. Той се активира от сигнали, които идват от задните рогчета на гръбначния мозък и се потиска от инхибиторни трансмитери.

При проследяване на пациентите, включени в задача 3 за проследяване на нервно-мускулния отговор, от група А (епидурална аналгезия с локален анаестетик и опиоид) и група Б (интермитентна опиоидна аналгезия) се регистрираха някои нежелани реакции. В група А се наблюдава по-висока честота на клинично значима хипотония, овладяна медикаментозно. При пет от пациентите в епидуралната група (група А) поставянето на ЕДК беше затруднено и успешното поставяне беше едва на трети път, като при два от случаите се наложи репозициониране на катетъра поради наличие на сангвис.

При изследване степента на съзнание в група А един пациент е с резидуална постанестезиологична седация. В група Б пет пациенти са оценени със седация II степен, един със седация III степен. Причината е съчетаване на резидуална седация с приложение на Morphine i.v., въпреки че дозата е титрирана и относително ниска. Вероятно е от значение индивидуалната чувствителност към седативния ефект на опиоида.

Независимо от напредъка на медицинските технологии и техники, част от пациентите след големи по обем урологични операции се налага по-продължителен престой в КАИЛ с нужда от интензивно наблюдение и лечение поради постоперативни усложнения. В представеното от нас проучване са включени пациенти клас ASA II-III. Резултатите от проучване, в което се оценява качеството на живот и преживяемостта на пациенти след сърдечна операция в България, сочат че пациентите се възстановяват до степен да се чувстват субективно добре след 6 до 12 месеца след дехоспитализацията. Друго проучване на същия колектив, проведено в университетска болница в страната пациентите, които оцеляват след сърдечна операция с продължителен престой в КАИЛ имат влошено качество на живот от тези с нормална продължителност.

Удовлетвореността на пациента е важен резултат от приложеното болнично лечение. При пациентите включени в проучването се установява, че 45,94% от всички изследвани пациенти дават обща оценка „отличен“, а 32,04% дават обща оценка „много добър“. Сравнително нисък е процентът на пациентите, които са дали най-ниска оценка „недостатъчно“ – 0,91%.

Качеството на здравните грижи се дефинира като степен, при която приложените здравни услуги повишават вероятността за желани резултати в съответствие със съвременното професионално познание. Качеството на живот е относителна величина в този контекст и може да се измери след анестезия и операция обективно (желани резултати от лечението, функционално състояние на пациентите) и/или субективно като оценка на благосъстоянието (афективен компонент) и

удовлетвореност на пациента (когнитивен компонент). Изследване удовлетвореността на пациента е важна мярка за качеството на полаганите грижи, което може да е от полза за балансирана оценка на дадена структура в процеса на работа и резултатите от лечението на пациентите.

Удовлетвореността от здравните грижи обикновено е висок процент. Следователно е трудно да се определи представителна извадка от пациентите, които не са удовлетворени от здравните грижи без да се проучи относително голяма популация пациенти. Налични са проучвания, публикувани в научната литература, които изследват степента на удовлетвореност, но повечето са ограничени до еднокласна хирургия.

Отношението на персонала е важен компонент от цялостното възприятие на пациентите за престоя им в структурата за постоперативно наблюдение и лечение. За отношението на персонала към тях, 75% от пациентите от група А и 61,29% от пациентите от група Б са дали висока оценка. Проява на емпатия, индивидуален подход, търпение от страна на лекуващия лекар и медицинската сестра се оценяват високо от пациента. Обратното твърдение е също вярно. В момент, в който пациентът се чувства уязвим, изплашен и незащитен неговите възприятия се изострят и моделират от условията на средата.

Представянето на резултатите за степента на удовлетвореност при пациентите, включени в задача 2, е в съответствие с методите и техниките, приложени за постоперативна аналгезия.

Удовлетвореността от лечението при пациентите от група А е във висока степен (оценка 5 от 5), докато пациентите от група Б оценяват средна степен на удовлетвореност (оценка 3 от 5).

При пациентите от задача 2, при които се прилага епидурална аналгезия и системна опиоидна аналгезия се наблюдават следните резултати. Пациентите от група А (епидурална аналгезия със смес от локален анестетик и опиоид) оценяват състоянието си след анестезия като отлично (оценка 5 от 5). Пациентите от група Б (системно интравенозно обезболяване с Morphine) оценяват състоянието си след анестезия като много

добро. До тук резултатите между двете групи са съизмерими. При оценка качеството и методиката на аналгезията и удовлетвореността е по-висока при пациентите от група А спрямо тези от група Б. Отношението на персонала е оценено от пациентите от група А като „отлично“, а от тези от група Б като „достатъчно добро“ (оценка 3 от 5). Вероятна причина за разликата е разминаване във времето от появата на осезаема постоперативна болка и приложението на аналгетично средство от персонала и нужното време за поява на ефект. Удовлетвореността от лечението е висока (оценка 5 от 5) при пациентите от група А и много добра при пациентите от група Б. Възможно е да е налице завишаване на оценката с цел прикриване на евентуално недоволство.

От извършените собствени проучвания и получените резултати, могат да се направят следните изводи:

1. Ентропията позволява титриране и намаляване на количеството приложен опиоид по време на анестезия.
2. Промените в RE и SE ентропия по време на анестезия показват нарушен баланс между ноцицепция и антиноцицепция.
3. Мониторинга на ентропия позволява по-бързо възстановяване на пациентите след анестезия.
4. Прилагането на Ketamine води до намаляване на първата доза опиоид и нейното по-късно приложение в ранния следоперативен период.
5. Субанестетичната доза Ketamine води до избягване и намаляване на нежеланите реакции и усложнения при самостоятелно приложение на опиоиди.
6. Установи се, че приложението на Ketamine демонстрира значим ефект по отношение на превантивна аналгезия в оперативната урология.
7. Продължителната постоперативна инфузия на локален анестетик и опиоид води до намаляване на

- първоначалната доза на опиоид в най-ранния следоперативен период.
8. Следоперативната епидуралната инфузия на локален анестетик и опиоид води до по-добро качество на постоперативния контрол на болката.
 9. Следоперативната епидуралната инфузия на локален анестетик и опиоид води до намаляване приложението на опиоиди.
 10. Следоперативната епидуралната инфузия на локален анестетик и опиоид води до намаляване на нежеланите реакции и усложнения.
 11. Поставянето на епидурален катетър преди оперативния разрез атенюира невро-ендокринния отговор при операции в малкия таз.
 12. Епидуралното приложение на локален анестетик и опиоид води до установяване на по-ниски нива на стресови хормони в най-ранния постоперативен период.
 13. Установява се значително повишена секреция на АСТН, Cortisol, Glucose и Insulin в групата обезболена само с опиоиди в ранния следоперативен период.
 14. Концентрацията на АСТН и Cortisol постепенно намалява в следоперативния период.
 15. НОМА-IR е ориентир за риска от развитие на инсулинова резистентност в резултат на стресовия отговор на организма.
 16. Епидуралното приложение на локален анестетик и опиоид води до по-голяма удовлетвореност на пациентите.
 17. Качеството на аналгезията е най-високо оценена при пациентите с приложение на Ketamine и опиоид и при пациентите с приложен епидурален катетър с локален анестетик и опиоид.
 18. Ликертовата скала може да се прилага като маркер за качеството на полаганите медицински грижи, резултатът от лечението и за оценка удовлетвореността на пациентите.

8. НАУЧНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Приноси в оригинален характер

За първи път в България се провеждат проучвания, свързани с осъществяване на мониторен контрол на баланса ноцицепция/антиноцицепция в интра-постоперативния период с модула за ентропия при урологични оперативни интервенции.

За първи път в България се представят обобщени наблюдения и изводи относно провеждането на аналгезия в най-ранния следоперативен период след урологични оперативни интервенции.

За първи път в България се проследяват промените в стресовите хормони в ранния следоперативен период след урологични оперативни интервенции.

Приноси с научно-приложен характер

Прилагането на мониторинг по време на анестезия довежда до редуциране количеството на приложения опиоид интраоперативно. Осигурява се по-ранно събуждане на пациента и възможност за извеждане от операционния блок.

Пациентите в ранния постоперативен период имат сравними нужди от аналгетик, което показва, че аналгезията интраоперативно е била достатъчна, но на цената на по-малко опиоид в групата с мониторинг на ентропията. Препоръчва се приложението на субанестетични дози Ketamine за намаляване на дозите на опиоиди. В постоперативния период пациентите, при които се прилагат субанестетични дози Ketamine имат по-ниска консумация на Morphine. Уместно е приложението на Ketamine като медикамент за *preemptive* или превантивна аналгезия.

Приложението на епидурална аналгезия при урологични оперативни интервенции в долния коремен етаж води до по-добро качество на постоперативния контрол на болката и по-висока степен на удовлетвореност от страна на пациентите.

Постоперативното възстановяване на пациентите е най-добро при пациентите с Ketamine и епидурален катетър.

Проследяването на невро-ендокринния отговор дава насока за промените настъпващи на промените настъпващи за АСТН и Cortisol във връзка с оперативна намеса в ранния следоперативен период.

Изследване удовлетвореността на пациентите е надежден маркер за резултатите от проведеното лечение. Получените данни могат да послужат като стимул за продължаващо развитие и подобряване на качеството на медицинските грижи. Проследяването на най-честите нежелани реакции дава възможност за изготвяне на протокол на работа за осигуряване на качествена и безопасна постоперативна аналгезия.

Предлагат се алгоритми за:

- Клинично поведение въз основа на стойностите на SE-ентропия и RE-SE индекс в съчетание с клиничните признаци.
- Титриране на аналгетичните средства в зависимост от стойностите на RE-ентропия, SE-ентропия, RE-SE индекс и информацията от хемодинамичния мониторинг.
- Титриране на перфузията със Fentanyl по време на анестезия с Isoflurane/ Кислород/Fentanyl според стойностите на RE-SE индекс и промените в хемодинамиката.

Приноси с потвърдителен характер

Ентропията осигурява адекватна дълбочина на анестезията, титриране на аналгетичните и хемодинамична стабилност при възрастни пациенти с кардиоваскуларна патология и карциномни заболявания. Потвърди се значението на RE-ентропията, SE-ентропията и RE-SE индекса в ежедневната анестезиологична дейност.

Потвърди се, че:

- RE-ентропията е показателна за аналгетичния компонент на анестезията;
- SE-ентропията е показател прилаган за контролиране предимно на хипнозата;
- RE-SE индекс > 10 обозначава нарушен балнас ноцицепция/антиноцицепция.

Титрирането на Fentanyl спрямо стойностите на ентропията, осигурява по-ниска дозировка на анестетика и съответно по-бързо възстановяване след анестезия.

9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. П. Хубенова, В. Младенов, Ат.Темелков,
„Удовлетвореност на пациента от аналгезия при простатектомия с обща анестезия“
Урология и ендоурология, т. 26, бр. 1, 2020 г.
2. П. Хубенова, Р.Маринова, Ат.Темелков
„Анестезия при възрастни пациенти в амбулаторната хирургия“
Анестезиология и интензивно лечение, 1, 2015: 31-37.
3. P. Hubenova, Pl. Krastev. At. Temelkov
“Radical cystectomy as a cause of an increased neuroendocrine response”
Compte Rendus de l’Académie bulgare des Sciences, 2020

Научни форуми

1. P.Hubenova, A.Temelkov
„Patient satisfaction after epidural analgesia for radical cystectomy”
11th Congress of the European Pain Federation EFIC ® 2019
Congress in Valencia, Spain, Sept 4-7, 2019- постер
2. P.Hubenova, R. Marinova, A.Temelkov
„Pain management”
European Pain Federation Krakow Pain School, June 25-29,
2017 Krakow, Poland
3. П. Хубенова, Ат.Темелков, Д. Събев
„Влияние на постоперативното обезболяване посредством епидурална техника върху стресовия отговор при пациенти след планова урологична операция”
21-ви Национален Конгрес по Анестезиология и интензивно лечение с международно участие, 03-06.10.2019 г., Несебър, България
4. П. Хубенова, Р. Маринова, Ат.Темелков.
„Удовлетвореност на пациента от аналгезията при аденомектомия с обща анестезия”

24-ти Национален Симпозиум по Урология и ендоурология, 06-08.06.2019 г., Сандански

5. П. Хубенова, Р. Маринова, Ал. Стратев, Ат. Темелков
„Техники и методи за редуциране на постоепративната опиоидна консумация при урологични операции” IX Национална Конференция за лечение на болката с международно участие, 07-10.06.2018 г., Хисаря, България

Други участия

1. П. Хубенова

„Нутритивен съпорт при урологични пациенти, пациенти с бъбречна недостатъчност и трансплантация“

Тематичен курс „Нутритивен съпорт при интензивно лечение“, 21-25.01.2019 г., София

2. П. Хубенова

„Анестезия при пациенти с порфирия“, Кратко ръководство по Анестезиология и интензивно лечение, Бултест Стандарт, 2018 ISBN 978-954-92642-0-3