

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

**ОБЕЗБОЛЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТ СЛЕД УРОЛОГИЧНИ ОПЕРАТИВНИ
ИНТЕРВЕНЦИИ**

Д-р Петя Руменова Хубенова

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Направление: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: Медицина

Научна специалност: Анестезиология и интензивно лечение

Научен ръководител

Проф. д-р Атанас Темелков, дмн

Съдържание

Използвани съкращения.....	4
1. Увод.....	6
2. Литературен обзор.....	7
2.1. Исторически преглед на разбирането за болка.....	9
2.2. Исторически преглед на схващането за интраоперативна болка и нейното повлияване.....	10
2.3 Механизми на ноцицепция.....	11
2.4. Дефиниция на остра постоперативна болка и причини за появата ѝ при урологични оперативни интервенции.....	17
2.5. Съвременни схващания за интраоперативно мониториране на ноцицепцията като елемент от стратегията за контрол на болката.....	18
2.6. Предлагане на стратегия за мониторинг на ноцицепцията и анализ на клиничните предимства.....	21
2.7. Ефекти на опиоидите върху ЕЕГ и стойностите на индексите от ЕЕГ–анализа.....	23
2.8. Съвременни тенденции в постоперативното обезболяване.....	25
2.9. Оперативната травма и интензитет на постоперативната болка.....	26
2.10. Оценка на острата постоперативна болка.....	27
2.11. Методи за повлияване на болката в оперативната урология.....	34
2.11.1. Механизъм насочен подход.....	34
2.11.2 Мултимодален подход.....	34
2.12. Фармакологични средства.....	35
2.12.1. Опиоиди.....	35
2.12.2. Paracetamol.....	40
2.12.3. НСПВС.....	40
2.12.4. Ketamine.....	43
2.12.5. Локални анестетици и регионална аналгезия.....	45
2.13. Оперативна урология.....	47
3. Постановка и методи.....	50
4. Цел.....	50
5. Постановка на изследването.....	52
6. Методи на изследване.....	52
6.1. 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.....	52

6.2. 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.	54
6.3. Метод на сравняване на невро-ендокринния отговор следоперативно при пациенти с епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди за обезболяване при отворени оперативни интервенции.	56
6.4. 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.	58
6.5. 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.	59
8. Статистически методи.	66
9. Резултати и обсъждане.	67
9.1 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.	67
9.2. 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.	73
9.3 Резултати получени при сравнение на невро-ендокринния отговор следоперативно при приложение на различните методи и техники за обезболяване при отворени оперативни интервенции.	83
9.4. 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.	88
9.5. Алгоритми за клинично приложение.	98
10. Обобщение и изводи.	103
11. Библиография.	127

Използвани съкращения

АТФ – аденозин трифосфат
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
ЗД – захарен диабет
ИНЗЗД – инсулино независим захарен диабет
ЕЕГ – електроенцефалограма
ЕМГ – електромиограма
ИТМ – индекс на телесна маса
КАИЛ – Клиника по анестезиология и интензивно лечение
НЛР – нежелани лекарствени реакции
НР – нежелани реакции
НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства
РАРП – робот-асистирана радикална простатектомия
СНС – симпатикова нервна система
ФАС – скала за функционална активност
фЕМГ – фронтална електромиограма
ХХН – хипоталамус-хипофиза-надбъбрек
ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест
ЦНС – централна нервна система
ЦСТ – церебро-спинална течност
АА – арахидонова киселина
АСТН – адренкортикотропен хормон
ANI – *Analgesia Nociception Index*
ASA – *American Society of Anesthesiologists*
BIS – биспектрален индекс
С° – градуси по Целзий
CeREMI – *Predicted Remifentanil Effect-Site Concentrations*
cm – сантиметър
CO₂ – въглероден диоксид
COX – циклооксигеназа
CPSP – *Chronic Postoperative Pain Syndrom*
CVI – *Composite Variability Index*
CYP 450 – цитохром P450
DNIC - *Diffuse Noxious Inhibitory Control*
EFIC – Европейската федерация за болката
eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate*
ERAS – *Enhanced Recovery After Surgery*
f – дихателна честота
GABA – *Gama-Amino-Butiric Acid*
h – час
Hb – хемоглобин
НОМА-IR – хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност
Ht – хематокрит
IASP – *International Association Study of Pain*
i.v. – интравенозно
K⁺ – калий

kg – килограм
L1 – първи лумбален прешлен
M3G – Morphine-3-glucuronide
M6G – Morphine-6-glucuronide
mg – милиграм
µg – микрограм
ml/h – милилитър/час
Na⁺ – натрий
NaCl 0,9% – физиологичен разтвор
NFTS – *Nociceptive Flexion reflex ThreShold*
NMDA – *N-methyl-D-aspartate*
NOL – *Nociception Level Index*
NRM – *Nucleus Raphe Magnus*
NRSs – *Numeric Rating Scales*, Цифрови скали за оценка
ОИH – *Opioid Induced Hyperalgesy*, индуцирана от опиоидите хипералгезия
OIVI – *Opioid Induced Ventilatory Impairment*, индуцирана от опиоидите дихателна недостатъчност
PAGM – *Substantia Grisea Periaqueucti Mesencephali*
PCA – *Patient Control Analgesia*
PG – простагландин
pH – киселинност на средата
pKa – дисоциационна константа
PLA2 – фосфолипаза A2
PPI – *Pupillary Pain Index*
Ps – пулсова честота
PVB – *Paravertebral Block*
RE – *Response Entropy*
RRd – диастолично артериално кръвно налягане
RRm – средно артериално кръвно налягане
RRs – систолично артериално кръвно налягане
S1, S2 – соматосензорен кортекс 1, 2
SCA – *Skin Conductance Algesimeter*
SG – *substantia grisea*
SE – *State Entropy*
SME – *tractus spinomesencephalis*
SPI – *Surgical Pleth Index*
SpO₂ – кислородна сатурация
SRT – *tractus spinoreticularis*
STT – *tractus spinothalamicus*
TAP – *Transversus Abdominis Plane block*
Th7 – седми торакален прешлен
VAS – *Visual Analogue Scale*, Визуална аналогова скала
VRS – *Verbal Rating Scale*, Вербална скала за оценка
WDR – *Wide Dynamic Range*, неврони с широк обхват
XX-ти – 20-ти век
г. – година
год. – години (възраст)
т.е. – тоест
т.н. – така наречен
мин. – минути

1. Увод

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“ (21). 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 близо във времето и продължава ограничен период“ (22, 23). 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.“

Клинично разграничение на остра от хронична болка е от полза, но класифицирането на болката по отношение на нейното времетраене е ограничен способ, ако подлежащият патофизиологичен процес не се вземе предвид (24). Благодарение на редица проучвания се изясняват механизмите, по които се осъществява сенсибилизация на организма и хронифициране на болката. Вероятно интраоперативно ключово значение има наличието на дисбаланс между ноцицепция/антиноцицепция. Изясняването на патофизиологичните процеси и адекватен мониторинг на болката може да доведе до подобряване на медицинската практика, за да се хвърли светлина върху някои специфични болкови синдроми.

2. Литературен обзор

Обезболяването (антиноцицепцията) представлява блокиране провеждането на болковите импулси към по-висши нива на нервната система. Аналгезията е повлияване на болката и като компонент на анестезията има важна роля:

- прави възможна хирургичната интервенция, като предотвратява нежеланите реакции от страна на автономната нервна система;
- атенюира невроендокринния отговор;
- потиска моторния отговор.

В контекста на общата анестезия не е коректно да се използва терминът „болка“ тъй като определението за „болка“ включва възприемане на неприятно усещане. Ноцицепцията е несъзнателно възприемане на стимули, причинени от травма или операция, което активира отговор от страна на автономната нервна система. При възстановяване на съзнанието активираната каскада от реакции, предизвиква силно усещане за болка. За това една от целите на съвременната анестезия е постоперативно пациентите да не изпитват психологична травма.

В анестезиологията съзнанието се разглежда като мозъчна активност, осигуряваща пълноценното съществуване на индивида. Рутинното проследяване на дейността на нервната система в анестезиологичната практика може да послужи за определяне дълбочина на анестезията, както и за обективизиране качеството на постигнатата аналгезия (1). В състояние на обща анестезия проследяването на мозъчната електрическата активност дава възможност за мониторинг на нервната система и определяне дълбочината на анестезията (2).

Концепцията за наличие на съзнание се състои от два важни субкомпонента:

- 1) будност – неспецифично ниво на базално наличие на съзнание;
- 2) съзнание – способност да се приема и преработва информация от околната среда (25).

Claude Shannon развива концепцията за „информацията“ или „логичната“ ентропия, като част от информационната теория от 40-те години на ХХ-ти век (26). Ентропията представлява мярка за разпространение на дадено събитие. При абсолютна нула (приблизително -273°C) ентропията на всяко вещество е равна на нула. При увеличаване на температурата ентропията се увеличава закономерно. Трудно е да се дефинира понятието „безпорядък“ на системата. Boltzman и Gibbs разкриват връзка между реда и хаоса при изследванията си в областта на статистическата физика. Извежда се точна количествена мярка, изразена с уравнението:

$$\text{Ентропия} = k \log D,$$

където k е така наречената константа на Boltzmann ($=3.2983 \text{ cal}^{\circ}\text{C}$), а D е количествена мярка за атомистичния хаос на дадено тяло. Хаосът, който тази стойност показва, е част от този, характерен за топлинното движение (27).

Неврофизиологично е доказано, че ентропията е индикатор за кортикалната функция, тъй като при преминаване на мозъчната кора в безсъзнателно състояние се наблюдава инстинкни невронален спад в логаритъма на броя микросъстояния. Счита се, че „ентропията“ отразява не само ЕЕГ-активността, но в действителност дава и информация за интракортикалния поток. Ентропията представлява логаритъм от броя начини, по които микросъстоянията могат да се прегрупират и да запазят същото макросъстояние. Разликата между истинската термодинамична ентропия и другите информационни ентропии е в отчитането на кинетичната енергия от разпределението на отделните молекули. Като се има предвид, че потокът информация от мозъчната

кора е свързан с преразпределение и трансфер на електрични сигнали, то ЕЕГ-ентропията измерва активността на пирамидалните клетки.

Потиснатото съзнание по време на обща анестезия води до драматичен спад на тоничната активност на фронталните мускули. Някои изследователи посочват, че повишената фазова активност, след медикаменти, които потискат ЕМГ-амплитудата, е индикация за неадекватна аналгезия. Възможно е посредством мониториране на ентропията да се оптимизира индивидуалната доза на опиоидите интраоперативно, с което да се подобри качеството на следоперативния контрол на болката (28).

Качеството на общата анестезия оказва влияние на постоперативното възстановяване на пациента. При всеки човек „изживяването на болка“ е резултат на взаимното влияние на биологични, психологични, социални фактори и фактори на заобикалящата среда. Поради това се насърчава интегративен мултидисциплинарен подход за повлияване на постоперативната болка, като се вземат предвид предпочитанията на пациента и неговия предишен опит.

За две десетилетия много нови техники и медикаменти за лечение на острата болка добиват широко приложение в съвременната анестезиологична практика. Correll, D.J. et al. в периода 1993 г. – 2012 г. чрез сциентометричен анализ установяват, че няма реални доказателства за напредък в лечението на острата болка (29). Авторите правят заключение, че медикаментите и техниките, използвани за контрол на болката за изследвания период, не са довели до значима промяна на показателите, сочещи ефективност на аналгетичната терапия и удовлетвореност на пациента.

Gan, T.J. et al. установяват, че за последните 20 години професионални асоциации на редица медицински специалности дават висок приоритет на лечението на постоперативната болка. Въпреки това се наблюдава слаб напредък в постоперативното обезболяване и удовлетвореност на пациента (30).

Адекватността на контрола на болката е показател за качеството на здравните грижи и има отношение към постоперативното възстановяване на пациентите и тяхната удовлетвореност. Честотата на средна по тежест до силна постоперативна болка в световен план варира между 20% и 80% и зависи от вида на оперативната намеса (31). Част от пациенти изпитват значима болка следоперативно, въпреки прилагането на мултимодална аналгезия. Изводът е, че тя не съответства напълно на нуждите на отделния пациент. Необходими са по-задълбочени проучвания за идентифицирането на рисковите фактори при урологични операции за ефективното управление на болката (32).

Острата болка е симптом на увреждане на тъканите и отзвучава след преустановяване на действието на ноксата или елиминиране на увреждането. Острата болка тригерира реакции, които по същество са защитни рефлексни за елиминиране на продължаващо алгогенно въздействие. В този смисъл острата болка може да бъде определена като „*пети признак на живота*“ (33).

Разграничаването на остра от хронична болка зависи от нейната продължителност. Като хронична се определя болката, която продължава повече от нормалното време за оздравяване на увредените тъкани, за което се приема, че е в границите на три месеца (21). Хроничната болка може да предизвика соматични, поведенчески и/или психични нарушения, които се проявяват с разстройство на съня, намалена работоспособност, депресивни симптоми, влошено качество на живот. По своята същност хроничната болка може да се разглежда като самостоятелно заболяване (34).

Определяне на болката като заболяване е от ключово значение за привличане на общественото внимание върху този световен здравен проблем и разработването и внедряването на практика на специфични терапевтични подходи (35).

Световната здравна организация (СЗО) дава предложение на Общото събрание на ООН да включи като свой приоритет клаузата, че „лечението на болката е универсално човешко право и морален и професионален дълг на лекаря“ (36). Тази клауза е включена с консенсус и в Европейската конституция. Понастоящем е общо прието, че „неадекватното лечение на болката е индикация за отсъствие на етично отношение към индивида и показател за субстандартно равнище на здравеопазване и ниска ефективност на социалните системи“ (37).

Един от начините за постигане на адекватно и икономически целесъобразно лечение и минимизиране на нежеланите лекарствени реакции е ежедневната лекарска практика да се основава на мултимодален и персонализиран подход за облекчаване на болката (4, 5).

2.1. Исторически преглед на разбирането за болка

Опитите да бъде разбрана болката представлява едно от най-старите предизвикателства в историята на човечеството. В Античността през IV в. пр. Хр. Aristotel, философ и учен, Hippocrates, баща на медицината, полагат основите на материалистичното виждане на тялото като прелюдия към разбирането за различните функции на ума, тялото и духа. В Средновековието метафизичното значение на болката и страданието е силно повлияно от религиозното разбиране за света. Тогава болката е синоним на грях, нещо, което човек трябва да понесе. Значимо преобръщане на схващанията за болката настъпва през XVII в., когато Descart определя болката като сигнал, който защитава механичната цялост на тялото. Картезианското разбиране е в основата на съвременния научен подход в изследването на болката и нейното адекватно повлияване (38).

Болката има важна роля в медицинската практика като симптом, ценен и значим ориентир за общото състояние. Важна стъпка в научното класифициране на болката се предприема от Sherrington, който извежда следната дефиниция: „физическа реакция, част от императивен защитен рефлекс“ и дава описание на неговите неврофизиологични аспекти (39).

Корените на разбирането на болката като болест могат да се открият в работата на пионерите в областта на медицина на болката, клон на медицината, започнал своето развитие през 60-те години на XX-ти век в САЩ като дисциплина за изучаване и повлияване на болката. Лидерът на това движение е John J Bonica, възприеман като основоположник на медицина на болката. Той е автор на първия учебник, изцяло разглеждащ въпроса за болката: „Управление на болката“ (*The Management of Pain, first issued, 1953*) (40).

В своята работа през 1953 г. Bonica прави разграничение между нормална и абнормална болка въз основа на времето на възникване и персистиране и физиологичните механизми: „болката става патологична единица и ако персистира, изгубва биологичната си функция да отправи сигнал, придобива разрушителна психофизиологична сила, която трудно се овладява с традиционните терапевтични средства“ (40). В светлината на това твърдение така наречената интактна болка се възприема като отделна нозологична единица и изисква специфичен терапевтичен подход.

Развитието на разбирането за специфичната природа на персистиращата болка продължава през 80-те години като все още се основава на разграничението по времетраене между остра и хронична болка. Две проучвания през 1981 г., Sternbach (41) и Pilowski (42) определят хроничната болка като болка, която персистира след заздравяването на тъканите и е напълно различна от острата болка поради нейните патологични и поведенчески проявления.

Значителна крачка напред се извършва през 90-те години, когато хроничната болка се разглежда за първи път като отделна нозологична единица, не само като опозиция на острата болка. Промяната в схващането оказва силен ефект дотолкова, че през 1999 г. Michael Cousins изказва следното съждение: „хроничната болка ще се разглежда като заболяването на 21 век“ (43).

В последното десетилетие, благодарение развитието на образната диагностика и възможността за детайлно изследване на нервната система при наличие на болка, се изяснява настъпването и развитието на редица функционални, структурни и химични промени в мозъка (44). Разработват се редица методи за мониториране на баланса ноцицепция/антиноцицепция.

Днес се смята, че персистиращата болка води до патологично реорганизиране на процесите в нервната система (45). Това може да се дължи на генетична предекспозиция, механизми на централна сенситизация и други фактори (46). Болката може да изгуби адаптивната функция и да се превърне в патологично състояние с тежки последствия върху качеството на живот. Началото на разработване на универсално всеобщо възприето определение на болката и свързаните с нея състояния е една от целите на Международна асоциация за изследване и лечение на болката (IASP) (21, 47).

2.2. Исторически преглед на схващането за интраоперативна болка и нейното повлияване

Мониториране на ноцицепцията и антиноцицепцията, възможността посредством анестетици и аналгетици да се възпрепятства ноцицептивната трансмисия са области, които се разрастват в съвременната анестезиологична практика. В исторически план интраоперативно за наличието на болка се съди по промяна в сърдечната честота, артериалното налягане, евентуално промяна честотата и дълбочината на дишането. През 1937 г. Guedel, A.E. (48) използва клинични дефиниции, за да опише четирите стадия на етерна наркоза, въз основа на респираторни, хемодинамични и офтамологични признаци, заедно с мускулния тонус. Според предложената класификация стадий I е етапът на аналгезия от началото на въвеждането в анестезия до загубата на съзнание.

През 1954 г. Artusio, J.F. et al. (49) разделя първия стадий на Guedel на три подстадия, представени на таблица 1.

Таблица 1. Подстадии на Artusio

Подстадии	
1-ви	При пациентите не се наблюдава нито аналгезия, нито амнезия
2-ри	При пациентите се наблюдава амнезия, но само частично обезболяване
3-ти	Пациентите са обезболени и нямат спомени за интервенцията (пълна амнезия)

Посочените стадии са били актуални за времето си, при провеждане на анестезия с етер, циклопропан и хлороформ. В днешно време, обаче при съвременната многокомпонентна анестезия, съчетаваща инхалационни, венозни анестетици, опиоиди и мускулни релаксанти, само клиничните признаци не са достатъчни.

През 1998 г. в своята публикация Glass P. S. et al. (50) дискутират взаимодействията между хипнотици и опиоиди за постигане на два основни компонента на общата анестезия: липса на съзнание и потискане на реакцията при болкова стимулация. Те предполагат, че взаимодействието между опиоиди и хипнотици осигурява загуба на съзнание и липса на реакция при кожния разрез. Това според авторите не се дължи на

постепенното задълбочаване на анестезията, а по-скоро на съчетанието на два отделни феномена.

Обобщавайки своите наблюдения, Glass P. S. et al. (50) предлагат следната хипотеза: общата анестезия е състояние на мозъка, което изисква липса на съзнание, постигнато с венозни и инхалационни анестетици. Когато е постигната липса на съзнание, трябва да се потисне и предаването на болковите стимули към по-високите центрове на нервната система (ноцицепция), където може да се предизвика рефлекс за събуждане. Посредством приложението на опиоиди се въздейства върху опиоидните рецептори в гръбначния и главния мозък. Чрез прилагането на локални анестетици се блокират периферните нерви, инервиращи мястото на хирургичната интервенция. Налага се изводът, че в съвременната анестезиологична практика е необходим ноцицептивен мониторинг, който да бъде лесен за употреба, да предоставя надеждни данни с достатъчна информативна стойност.

2.3 Механизми на ноцицепция

Способността на соматосензорната система да възприеме ноцицептивни и потенциално увреждащи стимули (т.е. ноцицепция) е важна защитна функция на нервната система и включва редица взаимосвързани периферни и централни механизми (51). В допълнение на това сензорните ефекти, перцепцията и изживяването на болката са многофакторни процеси, повлиявани от генетични, психологични фактори и фактори на средата, специфични за всеки индивид (52).

Болката е еволюционно най-древният и протективен механизъм на организма. Тя е най-честият сигнал за заболяване или увреждане и е най-честата причина хората да търсят медицинска помощ.

Терминът ноцицепция означава трансформиране на енергията на аналогенното действие в спайкова активност на сетивните аферентни нервни влакна и пропагация на ноцицептивните потенциали до централните за болка в ЦНС. Това се осъществява в каскада от процеси на трансдукция, трансмисия, модулация и перцепция на ноцицептивната сигнализация. При трансдукция алгогенният стимул предизвиква деполяризация на ноцицептора и генериране на спайкови потенциали в сетивния терминал. При трансмисия спайковата активност се транслира до ноцицептивните центрове в ЦНС. При модулация ноцицептивните сигнали се потенцират или инхибират от различни нива в ЦНС. При перцепция във висшите отдели на ЦНС се извършва комплексна интеграция на постъпилите ноцицептивни сигнали.

В този контекст терминът „болка“ означава комплексно преработване във висшите отдели на ЦНС на ноцицептивната сигнализация във физическо и емоционално възприятие. Според дефиницията на IASP “болката е неприятно сензорно и емоционално преживяване, свързано с реално или потенциално увреждане на тъканите“. Анатомичният субстрат на тези процеси са специализирани соматосензорни структури на периферната и централната нервна система, интегрирани в т.нар. ноцицептивна система (23).

Периферните ноцицептори (рецептори за болка) са специализирани белтъчни комплекси, локализирани по терминалните части на сетивните нервни влакна, които реагират на механични, химични и физични въздействия или възпалителни нокси, при които може да има реален или потенциален риск за увреждане на организма. Те се намират в кожата и лигавиците, синовиалните обвивки, мускулни фасции и периоста, плеврата и перикарда, менингите, артериалните стени, зъбната пулпа, перитонеума, вътрешните органи.

Ноцицепторите могат да бъдат активирани от ендогенни субстанции, които се освобождават при травма на тъкани (тахикини, пептиди, простагландини, хистамин,

серотонин, АТФ), от екзогенни химични съединения (капсацаин, хипертонични разтвори, основи, киселини, коризивни агенти), могат да реагират на деформация, натиск, допир, промяна в температурата, хипоксия. Активацията на ноцицепторите предизвиква изменения в йонната проницаемост на мембраната и генериране на възбудни рецепторни потенциали.

Генерираните възбудни рецепторни потенциали могат да пропагират до ноцицептивните центрове в гръбначния мозък по три типа аферентни нервни влакна. Това са първите процеси в поредицата от събития, които интегрирани в ноцицептивната каскада, ще се възприемат като болка (53). Миелинизираните А β -нервни влакна имат висока скорост на провеждане на неболкови сигнали (вибрация, лек допир, движение). Миелинизирани А δ -нервни влакна имат висока скорост на провеждане на сигнали за остра, пробощаща болка, характеризирана като първична болка (*first pain*). Тези влакна са основната маса миелинизирани нервни влакна и осигуряват бърза локализация на острата болка за започване на адекватна защитна реакция. Част от влакната А δ (30%) са полимодални ноцицептори, които са чувствителни към химични или термични стимули и реагират на хипоксия (исхемия) или силен натиск (53).

Немиелинизираните С-нервни влакна имат ниска скорост на провеждане на сигнали за тъпа, пареща, дифузна болка, характеризирана като вторична болка (*second pain*). Тези влакна са 75% от всички сетивни аференти, като по тях могат да пропагират и неболкови сигнали (пруритус). Висцералните ноцицептори са аналог на соматосензорните ноцицептори и сигнализируют за висцерална болка. А δ - и С-нервни влакна инервират перитонеума и коремната кухина, жлъчните пътища, менингите, вътрешните части на ухото и окото. Висцералната сензорна мрежа е много комплексна поради включването в нея на симпатикови, вагусови и интрамурални нерви. Тази система може да функционира относително автономно и заедно с висшите отдели на ЦНС образуват т.нар. *gut-brain axis*.

Богата сензорна инервация има в сърцето, белия дроб, жлъчните пътища, тестисите. Останалите вътрешни органи се инервират от полимодални ноцицептори, които се активират при спазми, исхемия, възпаление, но са нечувствителни към натиск, срязване или изгаряне. Като цяло паренхимът на вътрешните органи е лишен от ноцицептори, но има т.нар. тихи ноцицептори. Соматичната ноцицептивна болка има ясна локализация в точно определени дерматоми. За висцералната болка е характерно, че може да ирадира в близки или в отдалечени дерматомни зони (*referred pain*), което предизвиква соматичен дискомфорт в съответния дерматом. Това се дължи на конвергенцията на ноцицептивните сигнали върху централния неврон, който нормално е ангажиран със соматични възприятия.

Този факт е от значение за прецизиране на първоначална диагноза или диференциална диагноза на болков синдром. Когато алгогенният стимул действа продължително време, настъпват адаптивни промени, при които чувствителността на ноцицепторите нараства, т.е. настъпва сенситизация. При това състояние подпорогови стимули, които нормално не предизвикват болка, вече предизвикват усещане за болка, която е с различна сила/продължителност (хипералгезия) или характер (алодиния) (6).

Съществува голям клас ноцицептори, които при нормални условия не реагират на механични или термични въздействия, т.нар. тихи ноцицептори (53). Те се активират единствено при промяна на химичния състав на средата (възпаление) и имат важна роля в невроналната пластичност (51, 54). В последните години интересът към тях е голям поради ролята им за възникването на хипералгезия и алодиния.

Ноцицептивната система съдържа три неврона. Аксоните им образуват сетивните аферентни влакна, които се включват в соматичните или автономни нерви и с тях

достигат до всички повърхностни и дълбоки тъкани и органи. Алгогенните дразнения се възприемат като болка, когато ноцицептивните сигнали от периферията достигат сетивните центрове за болка във висшите отдели на ЦНС.

Първите неврони на ноцицептивната система, по която пропагират болковите сигнали, са локализирани в спиналните и тригеминусните ганглии. Те са биполярни неврони с бифуркатен аксон, като периферният достига дистално структурите, които инервира, а централният достига проксимално до *substantia gelatinosa* в задния рог. Аферентните влакна тип А δ и С навлизат в гръбначния мозък през *radix dorsalis* медиално от *truncus dorsolateralis* (Lissauer), асцендират или десцендират през един или два сегмента и навлизат в *substantia grisea* (SG). Там централният аксон на първите неврони образува синапс с локализираните в SG втори (секундарни неврони) на ноцицептивната система. Хистологично SG се разделя на десет зони (*laminae*) с различна цитоморфологична организация. А δ - и С-нервни влакна образуват синапси с невроните в ламини I, II, IV-VI, VII, VIII. Аксоните на вторите неврони преминават контралатерално и асцендират до хипоталамуса по спиноталамичния тракт (*tractus spinothalamicus*, SST), до ретикуларната формация по спиноретикаларния тракт (*tractus spinoreticularis*, SRT) и до стволите ядра *tectum*, *substantia grisea periaqueductalis mesencephali* (PAG) и *nucleus reticularis* (NRM) по спиномезенцефалния тракт (*tractus spinomesencephalicus*, SME) (55).

Секундарните неврони се подразделят на няколко типа (55):

- 1) специфични ноцицептивни неврони, които синапсират с А δ и А δ /С влакна;
- 2) неврони с широк динамичен обхват (WDR), които синапсират с А δ /С и А β -влакна и играят важна роля в процеса на хронифициране на острата болка.

Невроните на SST образуват латерален сноп, по който се транслират ноцицептивни и термични сигнали, и преден сноп, по който се транслират тактилни сигнали. Невроните на SRT имат по-широки рецептивни полета и завършват в медиалните ядра на таламуса. Една част от тези неврони синапсират в стволите ядра PAGM и NRM, които играят важна роля в процесите, отговорни за модулирането и емоционалното надграждане на болката (56).

Фенотипът на ноцицепторите се променя в отговор на невронална увреда или възпаление и не е статичен (55). Динамичната невронална пластичност понижава интензитета на трансдукция/преработване на сигнала за болка, спрямо съответния стимул (57, 58). Сенситизацията най-често се дължи на химически сигнали, освобождавани от увредените тъкани, като при възпаление, инфекция или исхемия, разрушаване на клетки или вследствие индуциране на ензими като циклооксигеназа 2 (COX 2). Това позволява при продължително активиране на С-нервни влакна да настъпят промени в йонната проницаемост и биоелектричните характеристики на невроните в гръбначния мозък, с които образуват синапси. При този процес, наречен *wind up* (59), спайковата активност на невроните се засилва и настъпва централна сенситизация. При нея усещането за болка при стимули с еднаква интензивност става по-силно. Централната сенситизация може да настъпи при транскрипционна промяна в експресията на бързите гени *c-fos* и *c-jun* гени, предизвикана от продължително активизиране на глутаматергичните рецептори в гръбначния мозък. Невроналната пластичност, която е предпоставка за понижаване на ноцицептивните прагове или за засилване на спайковата активност на невроните в гръбначния мозък, е основен механизъм за развитие на хипералгезия и алодиния (60).

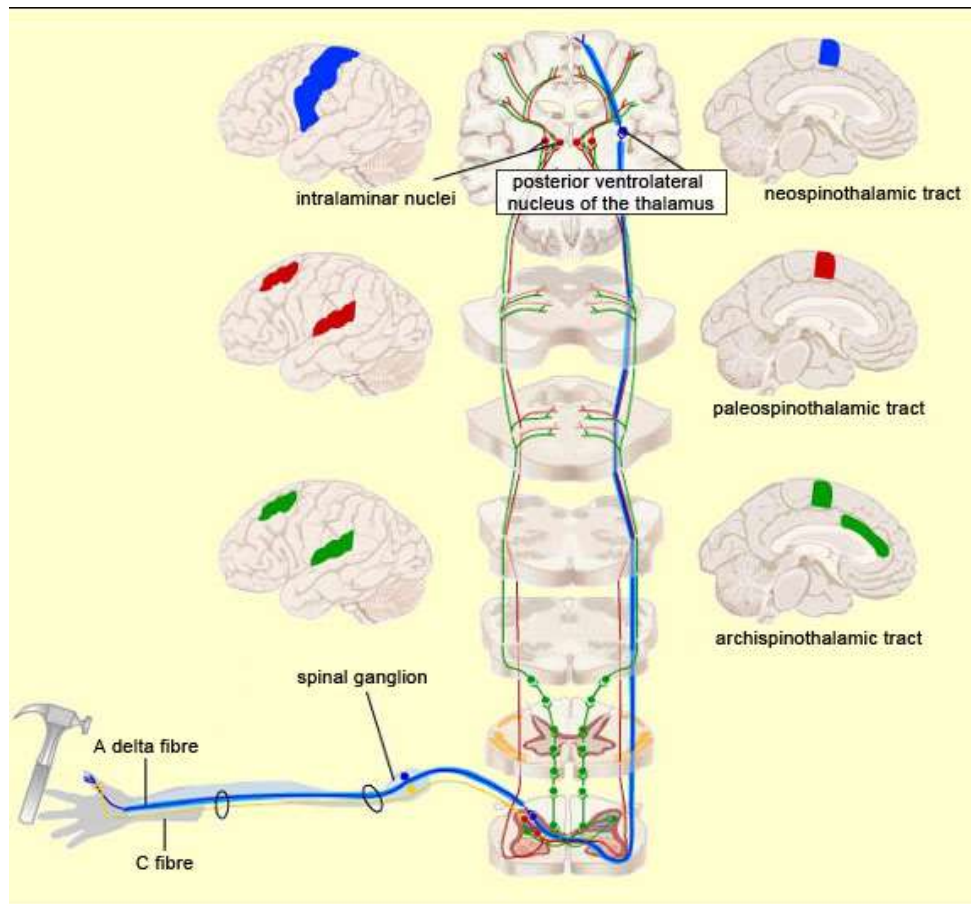
Пластичността е в основата на т.нар. процес време-сумиране на алгогенни дразнения. Това се дължи на по-ниската скорост на провеждане на сигналите по С-влакната, при което на фона на високочестотни стимули (хипералгезия) се наслаждат и нискочестотни стимули (алодиния). При това сумиране интензивността на *second pain*

нараства, но интензивността на *first pain* остава непроменена (61). Този феномен е характерен за WDR невроните и има глутамат/NMDA рецепторен контрол (62). Друг феномен на сумиране е т.нар. пространствено сумиране, т.е. алгогенно дразнене в по-обширна зона активира повече ноцицептори и предизвиква по-силно усещане за болка. Трябва да се има предвид, че при увеличаване територията на болката може да се активират инхибиторни механизми, което да предизвика парадоксална реакция на намаляване на интензитета на болката (63).

Таламичните ноцицептивни неврони са локализирани в задните, вентробазални, вентролатерално и вентромедиално ядро, и центромедиалното интраламинарно ядро. Аксоните на вторите неврони на ноцицептивната каскада, обединени в SST, са разпределени в неоспиноталамичен и палеоспиноталамичен път. Аксоните на първия път (Аб влакна) провеждат сигнали за остра, точно локализирана болка и образуват синапси във вентробазалните ядра на таламуса с третите по ред неврони на ноцицептивната каскада. Невроните на вентробазалния комплекс проектират в първичната и вторичната соматосензорна кора (S1 и S2). Аксоните на втория път (С влакна) провеждат сигнали за дифузна болка и образуват синапси във вентромедиалните ядра на таламуса с третите неврони на ноцицептивната каскада. Невроните на центромедиалния комплекс проектират главно в ствола и ретуларната формация.

В ранния етап на възприемането на болката в таламуса се интегрират ноцицептивни и емоционални компоненти. Наред с това таламусът играе роля в хронифициране на болката. Налице са клинични наблюдения, които установяват, че при стимулация на определени таламични ядра пациентите възстановяват сензорните и афекторни компоненти на болката, която са изпитвали и която отдавна е отминала. Това е доказателство, че в таламуса се запазва информация за предишни инциденти на болка, която може да бъде потисната от инхибиторни интерневрони (63).

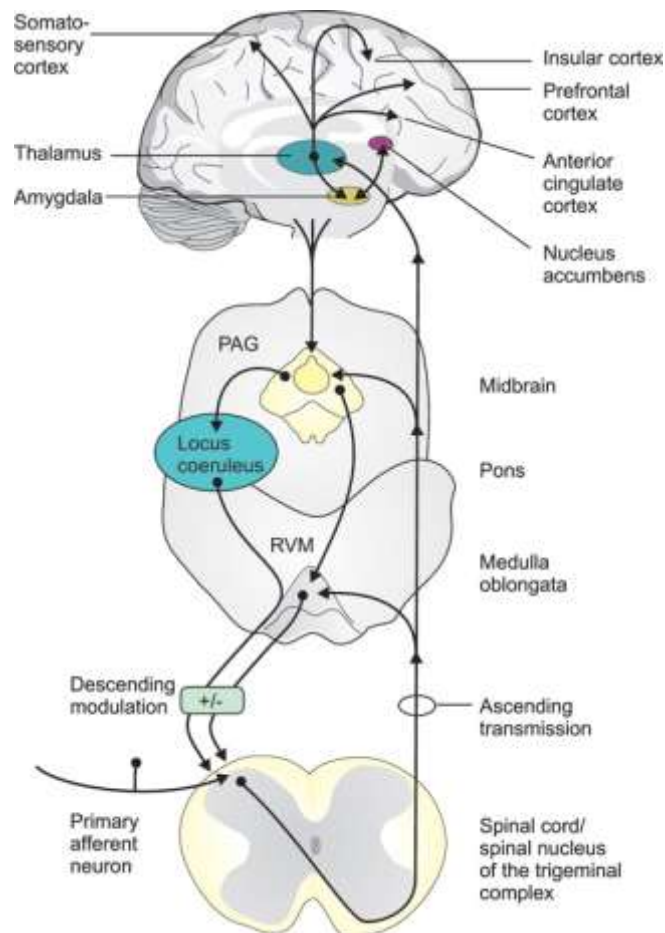
Десцендентни нервни пътища от *nucleus reticularis thalami* имат важна роля за улесняване на дифузния ноцицептивен инхибиторен контрол (*diffuse noxious inhibitory control* (DNIC) (64). Основните асцендентни и десцендентни спинални ноцицептивни трасета са представени на фигура 1.



Фигура 1. Основни асцендентни и десцендентни спинални ноцицептивни трасета.

До скоро изследванията на механизмите на болката конвергираха само върху активността на невроните и пренебрегваха ролята на глията в ноцицепцията. Напоследък се съобщават данни, че астроцитите и микроглията нямат голямо значение за възприятието на болка при нормални условия. Когато обаче има увреждане, глиалните клетки в задния рог се активират, което съвпада с развитието на невропатична болка (65). Известно е, че в микроглията се генерират различни проноцицептивни фактори, които действат посредством многобройни цитокини.

Най-съществена за модулацията на болката е ролята на дорзолатералния префронтален кортекс. Според Lorenz, J. et al. увеличената активност на тази зона кореспондира с намалено възприемане на болката, изразено като намалено внимание към болката (66). Цитираните клинични и експериментални данни показват, че усещането за болка е комплексно възприятие със сетивни, емоционални и когнитивни компоненти, което се моделира активно от предишния опит на индивида. Схема на спиналните, супраспиналните пътища и ядра на ноцицепцията е представена на фигура 2.



Фигура 2. Спинални и супраспинални ноцицептивни пътища и ядра

Възприятието за болка зависи от различни ендогенни и екзогенни фактори и това предполага, че характерът и интензивността на болката могат да се променят във времето. Модулацията на болката започва от периферията и продължава до висшите структури на ЦНС. В ядрата на мозъчния ствол, таламуса, диенцефалона и кората на големите мозъчни полукълба сензорната, когнитивната и емоционалната сигнализация се интегрират в болково възприятие (67).

Модулацията на ноцицепцията се осъществява от функционално йерархични механизми, реализирани в различни анатомични структури на ЦНС. Разположени са на три асцендентни нива: спинални инхибиторни механизми, които причиняват локализирана аналгезия; кортикални механизми, които моделират и интерпретират ноцицептивната информация (68). Механизмите на спинална модулация на ноцицепцията се описват добре от теорията за т.нар. *gate control*. Централна роля в процеса на спинална модулация изпълняват пептидергичните (енкефалини) и GABA-ергичните асоциативни неврони в *substantia gelatinosa* на задните рога на гръбначния мозък, които образуват централни синапси във възходящо и низходящо направление и инхибират активността на вторичните неврони.

Механизмите на диенцефалната и стволната модулация на ноцицепцията са локализирани главно в PAGM и NRM, в които са съсредоточени голям брой серотонинергични и адренергични десцендиращи инхибиторни неврони, както и GABA- и пептид- (енкефалини, ендорфини) съдържащи неврони.

Въпреки значителния напредък в изясняване механизмите на ендогенната аналгезия, извънредно сложните структурни и функционални взаимоотношения между елементите на ендогенната антиноцицептивна система остават недокрай разкрити.

Ендогенните механизми противодействат на болката и представляват аналгетична система, включваща опиоидергични механизми (енкефалини, ендорфини) и десцендираща антиноцицептивна система, включваща норадренергични и канабиноидни механизми.

В кората на главния мозък са верифицирани четири структури, специализирани в обработването на ноцицептивната информация:

- 1) първичен соматосензорен кортекс (S1) в *gyrus parietalis postcentralis*;
- 2) вторичен соматосензорен кортекс (S2) в *operculum parietale*;
- 3) *cortex cingularis anterior*;
- 4) *cortex insularis fronto-temporalis*.

Зоните S1 и S2 са структури, ангажирани с дискриминативните сензорни аспекти на болката, а следващите две зони са ангажирани с афективните компоненти на болката (60). Префронталният кортекс има най-голямо значение в перцепцията и модулацията на болката.

Съобразно патофизиологичните механизми болката може да бъде ноцицептивна и невропатична. Ноцицептивната болка възниква след активиране на ноцицепторите при интактни еферентни сензорни пътища. Като правило ноцицептивната болка се повлиява добре от неопиоидни и опиоидни аналгетици. Невропатичната болка възниква след активиране на ноцицепторите на фона на съществуващи структурни и функционални увреждания на нервната система и увеличена йонна проникваемост на мембраните. Невропатичната болка се повлиява добре от лекарствени продукти с антиконвулсивна и антидепресивна активност. По своята локализация болката може да бъде проприоцептивна (мускули, кости, стави), висцерална (калкулроза, колики, миокарден инфаркт, язвена болест), орофациална (невралгии) и други.

2.4. Дефиниция на остра постоперативна болка и причини за появата ѝ при урологични оперативни интервенции

Постоперативната болка е специфичен вид остра болка с мултиплена патогенеза. Вследствие на преживяната хирургична интервенция се разгръща комплексна клинична симптоматика, включваща неприятни сензорни и психологични компоненти. Активира се стресовият отговор в организма посредством тригериране на автономни, хормонално-метаболитни реакции, които водят до психологични и поведенчески реакции от страна на пациента (69). При урологична операция се активират редица болкови механизми:

- Кожна инцизия;
- Послойно нарушение целостта на абдоминалната стена, увреждане на фасции, мускулни влакна и мускулна ретракция, лигаменти, кости (ексцизия на ребро);
- Разтегляне на перитонеума от инсуфлацията на въглероден диоксид по време на лапароскопски интервенции и постоперативна болка в рамото;
- Бързата инсуфлация на въглероден диоксид предизвиква разкъсване на кръвоносни съдове;
- Структурни и функционални нарушения на органите в коремната кухина и таза, висцерална болка;
- Структурни и функционални нарушения на нервната система, невропатична болка;
- Добавяне на възпалителна компонента към останалите болкови механизми;
- Симптомите зависят от вида на засегнатите тъкани, продължителността на увредата;
- Сенситизацията на периферната и централната нервна система увеличава и поддържа постоперативната болка.

Значително развитие настъпва в последните две десетилетия в разбирането за обработката и възприемането на болковия сигнал в ЦНС при човека. Обаче малко е известно за активността и невропластичността в матрицата на болката след оперативния разрез и промените, които настъпват в поведението, свързано с болката.

Разбирането на сложността на постоперативната болка води до внедряването в клиничната практика на мултимодалния подход в контрола на постоперативната болка (*multimodal pain management*) (70). Това е симултантно прилагане на два или повече медикамента с различно аналгетично действие. Качествената аналгезия е ключов елемент от протокола за ускорено възстановяване след големи по обем урологични операции (*Enhanced Recovery After Urologic Surgery*) (71).

2.5. Съвременни схващания за интраоперативно мониториране на ноцицепцията като елемент от стратегията за контрол на болката.

Постоперативната аналгезия започва интраоперативно. Тя е част от балансираната анестезия, но директен индикатор на ноцицепцията не съществува към момента. Традиционно симптомите на физиологичния стресов отговор интраоперативно се използват като показатели на ноцицепцията (повишена сърдечна честота, артериално налягане, лакримация) и необходимостта от аналгезия. Прилагането на аналгетици интраоперативно въз основа на клинични симптоми изглежда много ограничен способ за превенция на силна остра постоперативна болка. Вероятно това е една от причините честотата на значима постоперативна болка все още да е висока, между 20% и 80% (72).

Нужен е надежден мониторинг на ноцицепцията с достатъчна информативна стойност. Идеалният ноцицептивен мониторинг би следвало да отговаря на следните критерии:

- да е приложим за всеки тип анестезия,
- да има висока чувствителност,
- да е независим от влиянието на други медикаменти,
- да има предиктивна стойност,
- да е икономически изгоден.

На таблица 2 са представени някои съвременни предложения за ноцицептивен мониторинг.

Таблица 2. Съвременни предложения за ноцицептивен мониторинг.

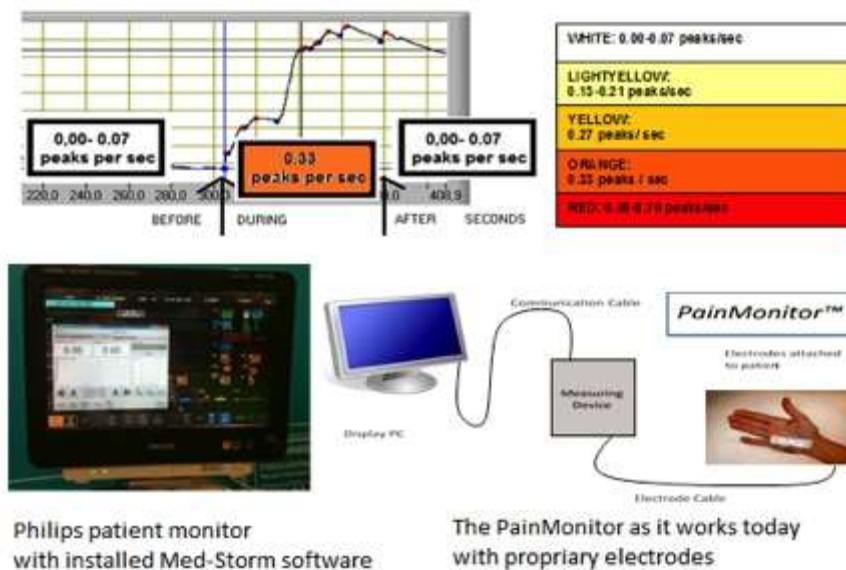
Монитор	Лаборатория	Предимства	Недостатъци
Surgical Pleth Index (SPI)* (промени в плетизмографичните характеристики)	GE Healthcare, Helsinki, Finland	Детекция на болков стимул	Специфично устройство, без прогностична стойност
Analgesia Nociception Index (ANI)** (анализ на промени на сърдечната честота)	Mdoloris Medical Systems, Loos, France	Детекция на болков стимул	Специф. устройство, без прогностична стойност
Skin Conductance (мониторирани на промените на кожната проводимост)	MedStorm Innovation AS, Oslo, Norway	Чувствителност и специфичност	Нужен е MedStorm софтуер
Pupillary Pain Index (PPI), (папилометричен анализ)	AlgiScan IDMED, Marseille, France	Чувствителност	Специф. устройство Недостъчно научни данни
Nociceptive Flexion reflex ThreshoLd (NFTS) (оценка на (ноцицептивно-медираните промени в спиналните рефлекс)	Dolosys GmbH, Berlin, Germany	Обещаващ метод	Недостатъчно научни данни, по-ниска специфичност от BIS
Composite Variability Index (CVI) (монитор. на електроенцефалографични и миографични параметри)	Covidien, Mansfield, MA, USA	Корелира със соматичния отговор при болков стимул	Не може да се титрира дозата на опиоида
Nociception Level Index, NOL (мултипараметричен дизайн)	Medasense, Ramat Gan, Israel	Подходящ за обективна оценка на епидурална аналгезия; патент	Специфично устройство

*Surgical Pleth Index (SPI) - производна величина от фотоплетизмографията;

**Analgesia Nociception Index (ANI) - анализ на промените на сърдечната честота.

SPI и ANI са два метода, разработени да отчитат кардио-васкуларните промени като резултат от симпатико-вагален дисбаланс, провокиран от ноцицепцията (73, 74). Gruenewald, M. et al. разглеждат влиянието на ноцицептивната стимулация върху ANI по време на анестезия с Propofol-Remifentanyl, като сравняват чувствителността на ANI спрямо SPI (75). Двете променливи, ANI и SPI, дават възможност за отразяване на стимулацията по време на анестезия, могат да подобрят детектирането, но не и прогнозирането на възможен неадекватен баланс между ноцицепция/антиноцицепция.

Въз основа реакцията на автономната нервна система към стреса, се извършва мониториране на промените на кожната проводимост *Skin Conductance Algesimeter* (SCA). Storm, H. et al. в обзорна статия разглеждат промените на кожната проводимост като инструмент за ноцицепция (76). Кожната проводимост отразява влиянието на емоциите върху симпатиковата нервна система. В резултат се освобождава ацетилхолин, който взаимодейства с мускариновите рецептори и предизвиква активиране на потните жлези и повишаване проводимостта на кожата. Авторите заключават, че SCA реагира бързо и непрекъснато при наличието на болка с висока чувствителност и специфичност. SCA е представен на фигура 3.



Фигура 3. Skin Conductance Algesimeter (SCA)

Папилометричен анализ показва промените, които настъпват в диаметъра на зеницата при наличие на болков стимул, *Pupillary Pain Index (PPI)* (77). PPI е представен на фигура 4.



Фигура 4. Pupillary Pain Index (PPI). AlgiScan. IDMED, Marseille, France

Wildemeersch, D. et al. правят оценка на чувствителността на зеничния болков индекс (PPI) по време на обща анестезия. Мониториране на зеничния рефлекс може да подпомогне анестезиолога да оцени автономния компонент на ноцицепцията при пациент под обща анестезия, но са необходими допълнителни проучвания, за да се уточнят смущаващите фактори като влияние на други медикаменти, индивидуално опиоидно титриране (78).

Алтернативен подход за оценка на ноцицептивно-медираните промени в спиналните рефлекс е *Nociceptive Flexion reflex ThreShold (NFTS)* (79) и е обещаващ инструмент за мониториране на аналгезията по време на обща анестезия. Дава възможност да се предвиди моторен отговор. При сравняване с BIS авторите

съобщават, че BIS осигурява по-точна оценка, въпреки че не отразява физиологичните структури на потискане на движението (80).

Разработен е монитор за проследяване на електроенцефалографични и миографични параметри посредством *Composite Variability Index (CVI)*. Той се прилага за оценка на баланса антиноцицепция-ноцицепция (81). BIS е създаден първоначално, за да се оцени хипнотичното състояние по време на анестезия. Sahinovic, M.M. et al. изучават връзката между нивото на хипноза (BIS) и антиноцицепцията (прогнозирана ефекторна концентрация на Remifentanil, *predicted remifentanil effect-site concentrations*, CeREMI) преди и след стимулация (81). Авторите заключават, че CVI корелира със соматичните отговори на болезнени стимули, обаче промяната му зависи повече от ефекта на хипнотика, отколкото от опиоидната концентрация.

Едно от най-новите предложение за ноцицептивен мониторинг е Индекс на ноцицептивното ниво, *Nociception Level Index (NOL)*. Той има мултипараметричен дизайн и е възможно да подпомогне преодоляването на някои недостатъци на еднопараметричните показатели (82). NOL е неинвазивен патентован метод. Vollag, L. et al. проследяват промените в NOL при интубация и кожна инцизия при пациенти за операция с видео-асистирана торакоскопия и торакална епидурална аналгезия (83). Авторите заключават, че индексът е подходящ при пациенти под обща анестезия с епидурален катетър за оценка на интраоперативната епидурална аналгезия. Необходимо е специфично устройство и софтуер, както и натрупване на данни от широкомащабни проучвания, за да се оцени неговата реална полза и надеждност.

2.6. Предлагање на стратегия за мониторинг на ноцицепцията и анализ на клиничните предимства

От прегледа на научната литература се открояват следните значими въпроси:

- Приложими ли са известните до сега монитори за ноцицепция в ежедневната анестезиологична и клинична постоперативна практика?
- Могат ли мониторите за дълбочина на анестезията да носят допълнителна информация по отношение на баланса ноцицепция/антиноцицепция?
- Какви са публикуваните клинични ползи по отношение на интра-постоперативната ноцицепция посредством методиката за ентропия?
- Как би могла подобна информация да се интегрира в някои от алгоритмите за титриране на аналгетиците интраоперативно и постоперативно?

Gruenewald, M. et al. извършват метаанализ на рандомизирани клинични проучвания за мониторинг на аналгезия/ноцицепция и заключават, че резултатите от интраоперативно целево (*goal-directed*) титриране на аналгетиците въз основа на данни от споменатите по-горе монитори са неубедителни (84). От гледна точка на клинициста напредъкът в областта на целевата анти-ноцицепция (*goal-directed anti-nociception*) е минимален (85).

Предложените устройства дават идея за търсения баланс аналгезия/ноцицепция, но все още не отговарят на критериите за клинично приложение в ежедневната анестезиологична практика. Към момента в клиничната практика се разчита на информация от различни източници (електроенцефалограма, хемодинамични показатели, пулсова плетизмография) за мониториране на адекватна аналгезия по време на анестезия. Анестетичните медикаменти влияят на кортикални и субкортикални области в зависимост от техните таргетни рецептори. Съзнателните процеси се интегрират на ниво корова невронална мрежа, докато несъзнаваните процеси като ноцицепция или имплицитна памет изискват субкортикално обработване (86). Надежден мониторинг на дълбочината на анестезията би следвало да даде възможност за оценка на тези различни процеси (7).

Подобно на другите монитори, използвани в ежедневната практика, относно мониторите за дълбочина на анестезията се предполага, че носят допълнителна информация спрямо обследването на клиничните признаци (липса на вербален контакт, мигателен рефлекс, диаметър на зениците, движения в отговор на болков стимул) и хемодинамичния мониторинг (сърдечна честота, артериално налягане). Съпоставени с въведените в клиничната практика таргетни концентрации на анестетиците и крайната ексираторна концентрация за инхалационните анестетици, мониториране дълбочина на анестезията посредством модула за ентропия носи допълнителна информация относно аналгетичната компонента, която представлява интерес в клиничната практика (87).

Според повечето изследователи няма единна мониторингова стойност, въз основа на която да се води анестезията и тя да определя първоначалното постоперативно обезболяване. Трябва да се анализира целият комплекс от информация, за да се осигури адекватно протичане на анестезията (мултимодален фармакодинамичен мониторинг) (3, 7). Познатите до момента мониторингови системи, прилагани в ежедневната анестезиологична практика, не могат да предвидят дали дълбочината на анестезията ще бъде достатъчна за последващия болезнен хирургичен стимул. Те само показват нивото на анестезията по време на измерването. Освен това не съществува „магическа стойност“, която да гарантира, че са изпълнени всички компоненти на общата анестезия.

Съществуват редица субективни и обективни методи за установяване дълбочината на анестезия, някои от които са представени на таблица 2. Субективните методи се основават на наличието на движения и автономен отговор, както зависят от опита и мнението на анестезиолога. Обективните методи са свързани с чувствителността на мониторите.

Таблица 3. Субективни и обективни методи за мониториране дълбочината на анестезия

А. СУБЕКТИВНИ МЕТОДИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Автономен отговор 2. Отговор на пациента спрямо хирургичния стимул (ОПСХС) по скорова система 3. Техника на изолираната предмишница
Б. ОБЕКТИВНИ МЕТОДИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Спонтанна ЕМГ 2. Контрактилитет на долната част на хранопровода 3. Вариации на сърдечната честота 4. ЕЕГ-производни индекси: <ul style="list-style-type: none"> • Компресиран спектрален ред/средни честоти/спектрални краевни честоти • BIS • Ентропия • Narcotrend индекс • PatientStateIndex • Snap индекс • Cerebral State Index 5. Евокирани потенциали (ЕП): <ul style="list-style-type: none"> • Соматосензорни ЕП • Визуални ЕП • Слухови ЕП • Индекс на слуховите ЕП • A-lineautoregressiveindex (AAI)

Прилагането на различни медикаменти по време на анестезия може да модулира отговора на пациентите в ранния следоперативен период. Например тахикардията, в

резултат от приложението на антихолинергични медикаменти, като Atropin, прави сърдечната честота признак, който не подлежи на интерпретация, а β -блокери, опиоиди и локални анестетици заглушават отговора от страна на СНС спрямо болката. Редица състояния, като хипотония, дехидратация, хипоксия, хипо- и хипертермия, внезапна масивна кръвозагуба също водят до значими промени в хемодинамиката. Други фактори от страна на пациента са: терапия с антихипертензивни медикаменти, инотропни и вазодилататори. Някои анестетици, като мускулни релаксанти и опиоиди потискат хемодинамичния отговор без да е гарантирана адекватна анестезия.

Съвременните монитори за дълбочина на анестезията, които се основават на спонтанна или евокирана ЕЕГ, изследват фронтална ЕЕГ. Множество изследвания са показали, че при състояние на равновесие между плазмените и мозъчни концентрации на хипнотиците, модификациите на фронталната ЕЕГ отразяват и промените в другите части на кортекса и в субкортикалните структури (88). Подобни изследвания потвърждават хипотезата, че анализът на фронталната ЕЕГ може да се използва за установяване ефектите на анестетиците като цяло. В исторически план първо е доказано, че анализът на кортикалната фронтална ЕЕГ позволява да се изследва компонентът загуба на съзнание, но не и компонентът реакция към болкова стимулация. В последните години чрез изследване на кортикалната и субкортикалната активност е установено, че анализът на кортикалната ЕЕГ отразява компонента загуба на съзнание/хипноза, докато мониторирането на електрическата активност на субкортикалните структури позволява да се установи реактивността на пациента спрямо ноцицептивни стимули (89). Подобни изследвания обясняват еволюцията на мониторирането на дълбочината на анестезията по два допълващи се пътя:

1. Мониториране на хипноза/загуба на съзнание, най-вече с анализ на спонтанната и евокирана кортикална фронтална ЕЕГ;
2. Мониториране на реактивността спрямо болкови стимули чрез различни методи за анализ на равновесието между симпатиковата и парасимпатиковата ВНС на различни нива (широчина на зениците, вариабилитет на сърдечната честота, амплитуда на вълната на плетизмограмата, тонус на езофагеалния сфинктер и т.н.).

Съвременните схващания за дълбочината на анестезията и ноцицепцията цели:

- да интегрира информацията от отделните монитори в рамките на мултимодалния фармакодинамичен мониторинг;
- да дефинира алгоритми за титриране на анестетиците и аналгетиците, основани на съчетанието на посочената информация;
- да докаже, че рационалното използване на подобна информация подобрява постоперативното ниво на болката, намалява времето за възстановяване и продължителността на болничния престой.

2.7. Ефекти на опиоидите върху ЕЕГ и стойностите на индексите от ЕЕГ-анализа

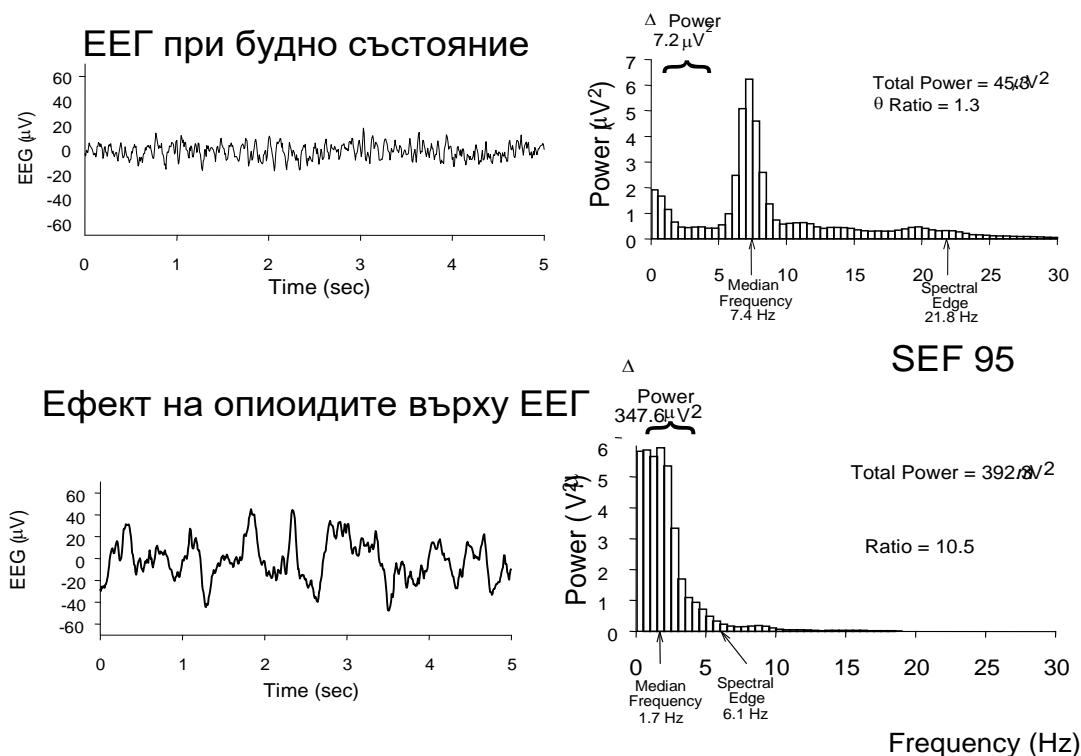
Влиянието на хипнотиците върху промените на ЕЕГ и отговорът на ЕЕГ сигнала зависи от голям брой фактори. Едни от тях са ефектите на морфиновите препарати върху ЕЕГ като това взаимоотношение е сложно (7).

В редица проучвания се проследяват промените на ЕЕГ честотите при будни пациенти и при пациенти, при които са приложени опиоидни препарати. Установява се, че ЕЕГ-сигналят слабо се повлиява от наличието или липсата на опиоид, когато не е приложена болкова стимулация (90).

Както е посочено по-горе, влиянието на хипнотиците върху промените на ЕЕГ и отговорът на ЕЕГ сигнала зависи от голям брой фактори. Ефектите на опиоидите върху ЕЕГ сигнала също са сложни.

В редица проучвания се проследяват промените на EEG честотите при будни пациенти и при пациенти, на които са приложени опиоидни препарати. Установява се, че EEG-сигналът слабо се повлиява от наличието или липсата на опиоид, когато не е приложена болкова стимулация (91).

На фигура 5. са показани EEG промените при пациенти с и без опиоидни препарати.



Gregg K, Varvel JR, Shafer SL. J Pharmacokinet Biopharm 20, 611-635, 1992

Фигура 5. Промени на EEG сигнала при прилагане или липса на опиоиди

Guignard, B. et al. (92) установяват, че при липса на болкова стимулация стойностите на BIS слабо се повлияват от наличието или липсата на опиоид. Този резултат и други подобни резултати са наложили заключението, че мониторите за дълбочина на анестезия, основани на EEG-анализа, не детектират наличието на морфинов препарат, при липса на болкова стимулация, т.е. те мониторира предимно хипнозата.

Forestier, F. et al. (93) установяват, че при липса на болкова стимулация опиоидите скъсяват времето, за което стойностите на BIS намаляват след приложението на хипнотичните препарати. Това позволява при достигане на стабилно състояние стойностите на BIS да са сходни при значимо по-ниски концентрации на хипнотика.

Според друго проучване ефектите на опиоидите се детектират от мониторите за дълбочина на анестезия като функция на диапазона от честоти на EEG-анализа (94). Информацията, получена от мониторите за дълбочина на анестезия, позволява да се определи нуждата от опиоиди при наличието на болкова стимулация и в следоперативния период.

Guinard, B. et al. установяват, че преди наличието на болкова стимулация, прибавянето на Remifentanil (интравенозна инфузия с таргетна концентрация), дори и при висока доза на препарата от 16 ng/ml, не променя стойностите на BIS при дадена концентрация на Propofol (4 $\mu g/ml$). За сметка на това, приложението на Remifentanil атенюира увеличението на BIS (Δ BIS) по време на ендотрахеална интубация. Според авторите, анализът на Δ BIS позволява да се установи необходимостта от опиоид при приложение на силен болков стимул, какъвто е ендотрахеалната интубация. Подобен

феномен важи в по-малка степен за стимули с по-ниска болкова стимулация. Авторите установяват, че по време на интубация делта BIS корелира с делта промяната в артериалното налягане и сърдечната четота (92).

Мониторът Datex-Ohmeda Entropy Module пресмята *state entropy* (SE) от ЕЕГ-сигнал (0.8-32 Hz) и *response entropy* (RE) от ЕЕГ и фЕМГ (0.8-47 Hz). Wheeler, P. et al. разглеждат дали RE се повишава над стойността на SE (RE-SE), показател за фЕМГ, по време на болезнени стимули и дали това е свързано с нивото на невро-мускулен блок и хипноза. Авторите заключават, че повишаването на RE при болкова стимулация е независимо от нервно-мускулното възстановяване и се наблюдава по-често при пациенти под анестезия с 0.8% в сравнение с 1.4% Isoflurane. Следователно RE отразява фЕМГ и може да бъде полезен маркер за неадекватна анестезия и възбуден отговор на пациента по време на болезнена стимулация (95).

Valjus, M. et al. изследват чувствителността на RE спрямо SE при гинекологична лапароскопия. Авторите установяват, че RE не е по-чувствителен показател от SE при титриране на опиоидите по време на обща анестезия (96).

Vein, V. разглежда развитието на методологията за ентропия. Нейното приложение започва с цел проследяване на количествения ефект на анестетиците за различни GABA-ергични рецептори при интравенозно и инхалационно приложение. В последствие се установява, че ентропията не е надежден показател при приложение на Ketamine или Райски газ, тъй като няма надеждна корелация с хипнотичното състояние на пациента към момента (97). Чувствителността на индекса RE като показател на повишена ЕМГ активност, поради реакция на организма на болезнен стимул, може да послужи като маркер за баланса ноцицепция/антиноцицепция като елемент от мултимодален мониторинг (98).

Dierkens, E. et al. правят оценка дали методиката на ентропията може да послужи за целева (*goal-directed*) аналгезия интра-постоперативно. При сравняване на BIS, SE и RE по време на лапаротомия авторите установяват, че RE включва анализ на мускулната честота, но не може да послужи за оценка на нуждата от аналгетик при пациенти с нервно-мускулна парализа (99).

Puttappa, A. и Sheshadri, K. в своето проучване съобщават, че разликата RE-SE може да бъде полезен показател за активност на фронталната ЕМГ и антиноцицепция (100). Разликата RE-SE е индиректен метод за измерване на фЕМГ. Mathews, D.M. et al. установяват, че прилагането на алгоритъм за поддържане на определена разликата RE-SE може да послужи за титриране на Remifentanyl интраоперативно (101).

В обобщение може да се отбележи, че информацията от мониторите за дълбочина на анестезията помагат да се установи, при определени условия, съотношението аналгезия/реактивност спрямо болкови стимули и това позволява титриране ефектите на опиоидите в интра-постоперативния период.

2.8. Съвременни тенденции в постоперативното обезболяване

До 1986 г. фармакологичното повлияване на болката е предимно въз основа на „аналгетична стълба“ на СЗО с наличие на малък брой медикаменти. През последните 15 години клиничните ръководства на СЗО помогнаха за значимо развитие на основното познание за болката и нейното повлияване. През 2009 г. е сформиран международен комитет от специалисти в областта на болката, който създава организацията CHANGE PAIN (Промени болката). Участват 21 членове, представители на САЩ (IASP) и редица страни в Европа (Европейската федерация за болката, EFIC). Усилията на инициативата CHANGE PAIN са насочени към придаване на публичност и подчертаване значението от прилагане на безопасна балансирана опиоидна аналгезия, като все още идеалната доза опиоид интраоперативно е неизвестна (102).

Развитието на урологията с нови хирургични технологии значимо променят анестезиологичната практика и постоперативното лечение. Нужно е да се осигури надеждна анестезия за пациенти, които често са със значим коморбидитет. Въвеждането на минимално инвазивни процедури е алтернатива на традиционно прилаганите отворени операции, но те все още не са широко застъпени в България. Лапароскопските и робот-асистираните урологични интервенции намаляват постоперативната болка. Ползите от този подход са намалена заболеваемост, по-кратък болничен престой, намаляване на разходите, повишена удовлетвореност на пациента. Независимо дали е минимално инвазивна или отворена хирургия, предизвиканата оперативна травма изисква качествени постоперативни грижи за пациентите. Аналгезията е ключов елемент на медицинските грижи след оперативно лечение, но същевременно тя е свързана с рискове и странични ефекти. Стратегията за облекчаване на болката не бива да предизвиква гадене, повръщане, илеус, редуция на съзнанието и автономна дисфункция, защото би ограничила ползите от подобрените хирургични техники. Въздействието с фармакологични средства с цел постигане на ефективна постоперативна аналгезия е насочено към атенюиране на тези процеси.

2.9. Оперативната травма и интензитет на постоперативната болка.

След хирургични интервенции в зоните около кожната инцизия се наблюдават алодния и хипералгезия, предизвикани от понижен ноцицептивен праг и/или от компроментирано усещане за болката (103). В клиничната практика може да се приеме становището, че използването на скали за определяне на аналгетичния ефект е по-адекватен подход, отколкото използването на скали за определяне интензитета на болката. Увреждането на тъканите при хирургична намеса отключва поредица от ендокринни, метаболитни и инфламаторни реакции, които от една страна допринасят за усещането за болка, а от друга – са причина за дисфункция на засегнатите органи, поява на усложнения, удължаване на болничния престой и неблагоприятно протичане на следоперативния период за пациента. Тежестта на постоперативната болка ясно корелира с тежестта на оперативната травма. На таблица 4 са обобщени клиничните реакции и последици, индуцирани от хирургична интервенция.

Таблица 4. Обобщени клинични реакции и последици, индуцирани от хирургична интервенция

Локални и системни инфламаторни реакции	Неврогенно-медирирани реакции
Проинфламаторни цитокини II-1, II-6, TNF (+)	Катаболни хормони (кортизол), катехоламини, глюкагон (+)
Антиинфламаторни цитокини II-10 (-)	Анаболни хормони (инсулин), тестостерон (-)
Коагулация/фибринолиза (+/-)	Автоимунни реакции (+)
Протеин на острата фаза (+/-)	Болка (+)
Други системни каскади (+/-)	Сензорна аференция (-)
Клинични последици	Клинични последици
Имуносупресия, инфекции, метастази	Катаболни процеси, загуба на мускулна маса
Пулмонални усложнения	Пулмонални усложнения
Тромбоемболични процеси	Кардиоваскуларни усложнения
Хипотермия, умора	Нарушения на съня
Илеус	Илеус
Болка	Болка

II – интерлевкин, TNF – некротичен туморен фактор, (+) увеличение, (-) намаление.

В допълнение на стресовите отговори към операцията и аналгезията, аберантно излъчване на невронални сигнали по време на остра болка създава състояние на изменена клетъчна функция в ноцицептивните пътища. Това води до редица промени в генната транскрипция и протеиновата трансляция. Ноцицептивните стимули тригерират дифузни физиологични отговори като стрес и възпаление, които водят до хипералгезия, хипергликемия, протеинов катаболизъм, повишени нива на мастните киселини (липолиза) и промени във водния и електролитния баланс. Повишена симпатикова активност оказва ефект върху кардиоваскуларната, гастроинтестиналната и дихателната системи, както и върху коагулацията, ендокринната, имунната и психологичната функции (104, 105, 106).

Moselli, N.M. et al. проследяват ефекта върху имунната функция при планова абдоминална хирургия, като сравняват интраоперативна епидурална и интравенозна аналгезия (104). В рандомизираната група пациенти, които получават интраоперативно епидурална аналгезия, се наблюдават по-ниски нива на маркерите на възпаление в първите 24 часа постоперативно и по-ниска честота на незначими усложнения. Авторите не установяват разлика в честотата на значимите усложнения или продължителността на болничния престой.

Повишената симпатикова еферентна невронална активност повишава кислородните нужди на миокарда и намалява кислородна доставка. Повишава се рискът от исхемични инциденти, особено при пациенти със сърдечно-съдова патология. По-голямата симпатикова активност намалява подвижността на гастроинтестиналния тракт и създава предпоставки за илеус. Силна болка след абдоминална и гръдна хирургия допринася за невъзможност за откашляне и намаляване на функционалния остатъчен капацитет, което води до ателектази и вентилационно-перфузионни нарушения, хипоксемия и повишена честота на белодробни усложнения.

Стресовият отговор е причина за потискане на клетъчната и хуморална имунна функция и състояние на хиперкоагулация следоперативно, които също повишават честотата на усложненията. Промени в глюкозния метаболизъм и настъпването на протеинов катаболизъм усилват ефекта на стресовия отговор при оперативна намеса. Пациентите с недобър контрол на болката са с по-висок риск от нежелани реакции. Това са предимно деца и възрастни пациенти, както и пациенти с коморбидитет, при които се извършва операция с голям обем (107). При тази разнородна група пациенти прилагането на аналгетични техники може да намали нежеланото психично влияние и да допринесе за по-добри резултати от оперативната намеса. Възприемането на мултимодален подход за провеждане на анестезия, контрол на болката и на стресовия отговор, предизвикан от операцията, които предстваляват едно неразривно цяло, има значение за възстановяването на пациента, както и за дългосрочните резултати от проведеното лечение (5, 108).

2.10. Оценка на острата постоперативна болка

Болката е индивидуално мултифакторно преживяване, което се влияе от културни особености, предишна болка, вярвания, очаквания, настроение, способност за справяне. Тя може да е показател за увреждане на тъканите, но болка може да се усеща без да има ясно разграничима причина. Наблюдават се вариации сред индивидите по отношение степента на болката и предизвиканото в следствие неразположение при подобни по сила болкови въздействия. По подобен начин се различават и реакциите на индивида в отговор на прилагани методи за облекчаване на болката (109).

Продължителна остра ноцицептивна стимулация оказва значително влияние върху психическата функция, което на свой ред може да измени перцепцията за болка. Невъзможност да се постигне облекчаване на болката води до повишени нива на

тревожност, нарушения на съня, деморализация, чувство за безпомощност, загуба на контрол, невъзможност за мисловен процес и нарушени междуличностни взаимоотношения (110).

Възможно е острата болка да е причина за развитието на постоперативна когнитивна дисфункция (*Postoperative cognitive dysfunction*, POCD). Въпреки че етиологията е неясна, налице са фактори, които включват дизрегулация на мозъчните невротрансмитери и фактори от страна на пациента (възраст, коморбидитет, преоперативни когнитивни нарушения), хирургична намеса, периоперативна фармакологична терапия (111, 112). При по-възрастните пациенти честотата на POCD е по-висока и вероятно е с по-голяма продължителност. Невротрансмитерите, между които ацетилхолин и серотонин, медиатори на възпалението (citoкени) може да допринесат за развитието на това състояние (112).

Надеждна и точна оценка на острата болка е необходимо условие, за да се осигури безопасен и ефективен контрол на болката, оценка на ефекта и модифициране на терапията, съобразно индивидуалния отговор на пациентите.

Оценка на болката включва детайлни анамнестични данни за състоянието на пациентите, провеждане на физикален преглед, анамнеза за болка в миналото и оценка на свързаните с това функционални нарушения. Необходимо е болката да се оценява на регулярни интервали, като включва:

- интензивност на болката,
- повлияване на функционирането,
- странични ефекти на лечението.

С цел да бъде документирана тази оценка се използват инструменти и скали, които са надеждни, последователни и валидни (113). Оценка на болката трябва да води до промени във възприетия подход за управление на болката и повторна преценка, за да се осигури качество на грижата за пациента (114).

Анамнеза за минали епизоди на болка носят важна диагностична информация, която може да помогне за разграничаване на ноцицептивна (висцерална или соматична болка) от невропатична болка (115). Соматичната болка се описва като остра, пареща, добре локализирана и е свързана с повишена чувствителност на засегнатото място и/или около него. Висцералната болка може да се опише като тъпа, коликообразна или спастична, често трудно се локализира и може да се свърже с повишена чувствителност на мястото или в областта на отразената болка, може да се свързва със симптоми като гадене, увеличена перспирация, хемодинамични промени.

Ноцицептивната болка обикновено преобладава в случаите на остра тъканна травма, но е възможно да е комбинирана с невропатична компонента. Невропатична болка включва (116):

- анамнестични данни за предишни операции:
 - ✓ херниопластика,
 - ✓ простатектомия с долна срединна лапаротомия (по-висок риск от увреждане на нерви);
- описание на болката:
 - ✓ изгаряща,
 - ✓ стрелкаща,
 - ✓ пронизваща,
 - ✓ пристъпна,
 - ✓ спонтанна болка без ясни тригериращи фактори;
- наличие на дизестезии (спонтанни или предизвикани неприятни необичайни усещания);
- хипералгезия (по-силен спрямо очаквания отговор на ноцицептивен стимул);

- алодиния (болка, която се дължи на стимули, които обичайно не предизвикват болка, като леко докосване);
- места с хипоестезия;
- промени в цвета на кожата, температурата;
- повишена перспирация на мястото.

Разграничаването на типа болка е от полза, тъй като продължителността на болката и отговора на прилаганата аналгетична терапия може да варира. Повечето начини за измерване на болката се основават на съобщеното от пациентите. Възможно е настроението, нарушенията на съня и медикаментите да окажат влияние на самооценката (117).

В някои случаи е невъзможно придобиването на надеждна информация от самия пациент, например при нарушения на съзнанието, когнитивни нарушения, напреднала възраст или при затруднения в разбирането на метода за оценка, нежелание за сътрудничество, тежка степен на тревожност.

Няма метод за прецизна обективна оценка на болката, но някои от факторите, определящи болката, могат да бъдат измерени като:

- хипералгезия (праг на отдръпване при механичен стимул),
- стресов отговор (плазмени нива на АСТН, cortisol, glucose, insulin),
- поведенчески отговор (израз на лицето),
- физиологични промени (промени в RR и Ps).

Нуждата от аналгезия и количеството консумиран опиоид често се използва за последващ анализ на болковото изживяване (118).

Разглеждане на болката като пети жизнен показател показва, че измерване и проследяване на болката е също толкова важно, колкото измерване и проследяване на останалите четири жизнени показатели. Възприемането на болката като жизнен показател насърчава прилагането на методи за оценка на болката, което да подобри качеството на постоперативната грижа. Регулярни и повтарящи се измервания служат за динамична преценка на адекватността на прилаганата аналгезия. Необходимата честота и интервал, на който да се оценява болката зависи от нейната продължителност, нуждите на пациента и как отговаря на прилаганата терапия, видът на прилаганите медикаменти и/или интервенции. По този начин се обхващат различни компоненти на болката.

В постоперативния период оценката на болката е нужно да се извършва статично (при покой) и динамично (при кашляне, сядане в леглото, тоалет). Статичното измерване може да се свърже с нарушения на съня, а динамичното измерване служи за оценка на качеството на аналгезията и дали тя съответства на възстановяване на функцията (119). Невъзможност за проконтролиране на болковия тригер изисква преоценка и вземане предвид в диференциално диагностичен план наличие на хирургично или нехирургично усложнение, наличие на невропатична болка.

Съществуват различни инструменти и методи за измерване на болката, които включват едномерни и мултимерни скали за оценка. Едномерните скали оценяват интензитета на болката или степента на облекчение от приложено лечение и са прости за приложение. Подходящи са в случаи, в които болката е с ясна етиология, каквато е постоперативната болка. В други прилагането само на едномерни скали за оценка може да доведе до недооценяване. Затова експертите препоръчват прилагане на мултимерните скали за оценка на сложен болков синдром или персистираща болка.

Мултимерните скали за оценка включват въпросници, касаещи анамнестични данни за предишни епизоди на болка, наличие на болка към момента и начини да бъде описана. Изискват съдействие от страна на пациента, разбиране, отнемат време за

събиране на данните. Подходящи са за провеждане на скрининг за праг на болката и наличие на болка предоперативно (120).

Оптималното време за оценка на болката и честота на повторно измерване не са уточнени в условията на постоперативна грижа. Времето за оценка на ефекта от приложено лечение е обичайно на 15-тата или 30-тата минута след парентерално приложение на медикаменти и един или два часа след перорално приложение. Измерването на болката се извършва с по-малка честота при стабилни пациенти (например с добър контрол на болката и без проява на странични ефекти от прилаганата терапия след 24-ия час постоперативно) (121).

Все още не е напълно ясно кои са най-подходящите скали за оценка в ранния следоперативен период при различни групи пациенти, особено при наличие на когнитивни нарушения. Някои ръководства за контрол на постоперативното обезболяване препоръчват използването на валидирани инструменти за оценка на болката и проследяване на промените в следствие на приложеното лечение (129). Във формирането на оценката участва субективна информация, докладвана от пациентите, както и начини за обективно измерване.

Налични са редица валидирани инструменти за прецизиране на налична болка и количествена оценка на нейния интензитет (119, 129). Такива са следните скали:

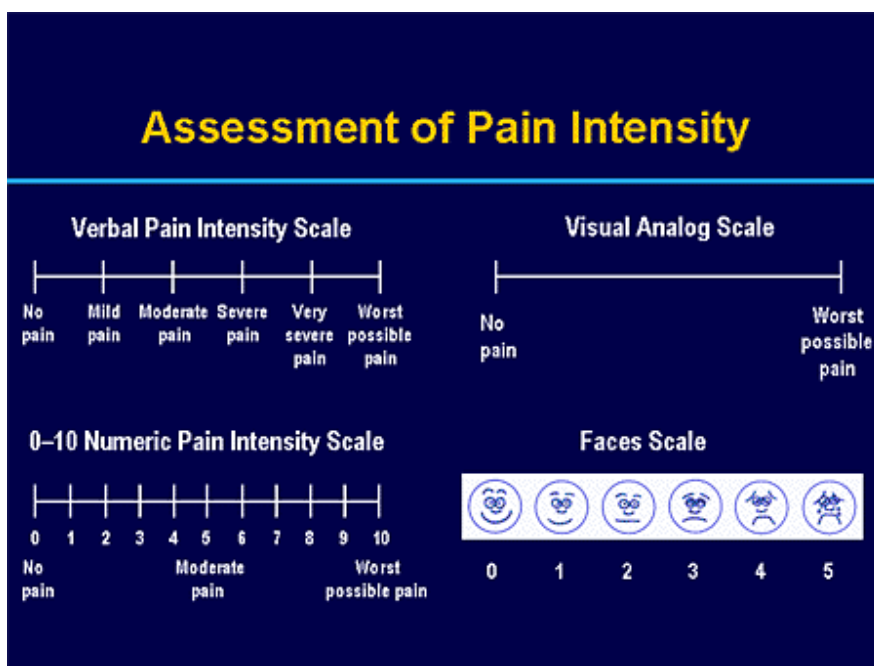
- Numeric Rating Scales, NRSs – цифрови скали за оценка, използват се при възрастни пациенти и деца над 10-годишна възраст:
 - ✓ NRS 6-точкова (NRS 0-5),
 - ✓ NRS 11-точкова (NRS 0-10),
 - ✓ NRS 21-точкова (NRS 0-20);
- Verbal Rating Scale, VRS – вербална скала за оценка:
 - ✓ VRS 4-точкова,
 - ✓ 7-точкова графична скала,
 - ✓ 6-точков въпросник за налична към момента болка (Present Pain Inventory, PPI);
- Visual Analogue Scale, VAS – визуална аналогова скала:
 - ✓ от 0 до 10 cm,
 - ✓ от 0 до 100 mm;
- Термометър на болката – комбинира визуален термометър с вербално описание на болката;
- Скали за оценка с лица:
 - ✓ Ревизирана скала за оценка с лица,
 - ✓ Wong-Baker скала за оценка с лица;
- Други скали.

Съществуват различни варианти на цифровата скала за оценка. Прилагат се както устни, така и писмени форми. Пациентите оценяват интензивността на болката на скала от 0 - „липса на болка“ до 10 - „най-силна възможна болка“. Скалите са съвместими и се препоръчва за липса на болка да се използва нула вместо едно (119). На таблица 5 е представено съответствие между дадената оценка и интензитета на болката, изразен с думи.

Таблица 5. Цифрова и вербална оценка на болката.

Оценка	Ниво на болката
0	Няма болка
1-3	Лека болка
4-6	Умерена болка
7-10	Силна болка

Визуалната аналогова скала за оценка е описана за първи път през 1921 г. от Hayes, M. H. S. и Patterson, D. G. (122). Започва да се използва като метод за проследяване на болката едва през 1969 г. (123). През 2006 г. се създава VAS Generator като безплатна услуга в интернет за създаване на скали и използването им с различни видове операционни системи с уеб браузъри (124). На фигура 5. са представени различни модели на визуалната аналогова скала.



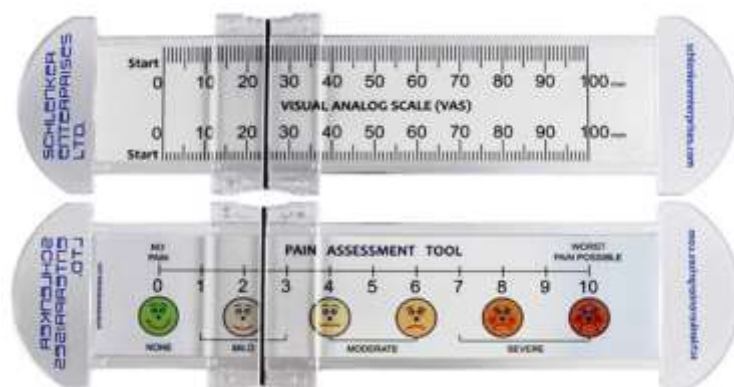
Фигура 5. Модели на визуалната аналогова скала

Визуалните аналогови скали представляват 100 mm хоризонтална линия с един израз в двата края: в лявата част „липса на болка“, в дясната част „най-силна възможна болка“ (фигура 6). Пациентът отбелязва знак на линията и „резултатът“ е разстоянието в mm от лявата част на скалата до отбелязаното място. Визуалната аналогова скала е най-често използваната за оценка на болката при проучвания. Тази скала се използва за измерване на интензивността на болката и други аспекти като афективен компонент, удовлетвореност на пациента, нежелани ефекти.

Категорийните скали осигуряват прости методи за пациентите да оценят силата на болката като се използват думи или образи за описание. Използват се думи за описание на силата на болката или степента на настъпилото облекчение. Скалите с вербално описание обичайно са четири или пет степенни и са най-често използваните. Използват се думи като липса на болка, лека, умерена, силна, мъчителна или агонизираща. Melzack R. въвежда скала с пет описателни думи - лека, дискомфортна, изтощителна, ужасна, мъчителна (125).

Категорийните скали имат предимството, че изискват минимално време, опростени са и могат да се използват при пациенти в напреднала възраст. Обаче ограниченият избор в категорийните скали в сравнение с цифровите скали за оценка може да затруднят разграничаването на промени, вследствие изменения на прилаганата терапия (126). Други ограничения са личностни, културни особености, лингвистични различия в интерпретацията на конкретни думи както между пациенти, така и между пациенти и лекари.

Оценка на болката незабавно след операция може да е трудно и да е причина за значими различия в получените резултати и тълкувания за изпитваната от пациента болка. Последното се дължи на когнитивно нарушение, предизвикано от анестетиците и намалена визуална активност. Machata, A.M. et al. разработват скала „Метър на болката“ (PAULA) (127). На нея се изобразяват пет лица с различно изражение пред линията или съответстващи на резултата от ВАС на задната част на този инструмент с възможност пациентите да придвижват плъзгач и да отбележат силата на изпитваната болка, което води до по-малко флуктуации от колкото резултатите, получени от стандартна ВАС. На фигура 6 е показан „Метър на болката“ (PAULA).



Фигура 6. Метър на болката (PAULA)

- ВАС 0-5 mm липса на болка,
- ВАС 5-44 mm е лека болка,
- ВАС 45-69 mm е умерена болка,
- ВАС > 70 mm е силна болка (128).

Намаляване на интензивността на болката с 30-35% се приема за клинично значима при пациенти с постоперативна болка (129, 130, 131, 132).

Тези скали имат предимството, че са прости и се прилагат бързо, като дават възможност за по-голяма възможност за избор и се избягват неточни описателни думи. Скалите обаче изискват концентрация и координация, необходимо е наличие на метър на болката и може да бъде неподходящо при повече от 26% от възрастната популация пациенти (133).

ВАС е показана като линейна скала за пациенти с лека до умерена болка и силна болка (134, 135). За това резултатите са равно разпределени по дължината на скалата, така че разликата в болката между всяко следващо нарастване е равна.

Вербална цифрова скала често се предпочита, защото се прилага по-лесно, съвместима е и корелира с ВАС (126). Според Jensen et al. оценката за силата на болката с ВАС за последните 24 часа е приемлив показател за средната сила на болката на пациента през този период (136).

За целите на клинични проучвания и сравнимост на резултатите се прилага по-често ВАС. Има добра корелационна връзка между оценка на болката чрез вербална скала и визуална аналогова скала. Вербалният начин за оценка е по-малко чувствителен в сравнение с визуалната аналогова скала по отношение резултатите от прилаганата аналгезия (126). Настъпилото облекчение от болката може да се оцени като липсващо, леко, умерено, силно. Думите могат да бъдат конвертирани в цифров еквивалент (например 0, 2, 5, 8, 10) за въвеждането им в табличен вид и сравнимост на резултатите във времето.

Аналгезията трябва да се титрира, за да се постигне както намаляване на интензитета, така и да се осигури възможност за подходяща функционална активност. По този начин аналгезията оптимизира възстановяването. Повечето инструменти за измерване на функционалното влияние на болката се основават на оценка на хронична болка и затова не се прилагат рутинно в случаите на остра болка.

Измерване силата на болката при движение или при кашляне е от полза за адаптиране на аналгезията, като се има предвид обаче, че измерването отразява субективното изживяване на пациента, а не капацитета за извършване на дадена физическа активност. Скалата за функционална активност (ФАС) е простоустроена тристепенна скала, която е подходяща за определяне обема на постоперативна рехабилитация (137). Пациентът е поканен да извърши дадена дейност. Оценява се възможността да изпълни докрай движението или се оценява по ФАС като:

- А – пациентът е способен да извърши активността без да е ограничен от болка (обичайно силата на болката се оценява от 1 до 3);
- Б – леко ограничение – пациентът може да извърши активността, но изпитва умерена до силна болка (обичайно силата на болката се оценява от 4 до 10);
- В – значимо ограничение – пациентът не е способен да осъществи активността поради болка или поради страничните ефекти от прилаганата аналгезия, независимо от силата, на която се оценява болката.

Резултатът се използва, за да се проследи ефектът от аналгезията по отношение възможността за активни движения и като тригер за допълнителни интервенции при нужда. Недостатък на ФАС е, че не е независимо валидиран.

За разлика от оценката на интензитета на болката, мултимерни инструменти дават оценка и за други характеристики на болката и нейното влияние върху личността. Кратък въпросник за оценка на болката дава информация за интензитета на болката и свързаното с нея увреждане. Въпросникът за оценка на болката на *McGill* включва сензорен, афективен и оценъчен аспект на болката (125, 138). Използват се повече за оценка на резултата в края на проведено лечение, отколкото за модифициране на аналгезията в острата фаза (138).

Удоволетвореността често се използва като общ показател за крайния резултат, обаче пациентите може да съобщават за високо ниво на удовлетвореност дори и ако имат умерена до силна остра болка (139). Удоволетвореността може да се повлияе от предоперативните очаквания за болка, ефективно постигане на облекчение на болката, връзката пациент-медицински персонал, степен на повлияване от болката на функционалната активност и проява на редица странични ефекти на опиоидите (140).

Според Jensen, M.P. et al. липсата на болка не е условие пациентите да заявят високо ниво на удовлетвореност и най-често умерена болка (VAS над 50 mm) се свързва с неудовлетворение (141).

Според Chou, R., Gordon, D.B. et al. постоперативната оценка на болката трябва да включва следните елементи и въпроси, които са представени на таблица 6 (142).

Таблица 6. Елементи и въпроси, част от оценка на болката

Елемент	Въпрос
1. Начало и вид на болката	Кога е започнала болката? Колко често се появява? Как се променя силата на болката?
2. Локализация	Къде е болката? В областта на оперативната рана ли е, отразена болка ли е или е на друго място?
3. Качество на болката	Каква е болката?
4. Интензивност	Колко силна е болката?
5. Фактори, които я усилват и намаляват	Какво влошава болката или какво води до облекчение?
6. Предишно лечение	Какво лечение е прилагано по-рано за повлияване на болката? Успешно ли е било?
7. Ефект	Как се отразява болката на физическите дейности, емоционалното състояние, съня?
8. Бариера за оценяване на болката	Какви фактори могат да повлияят на точната и надеждна оценка на болката? (например културни особености, когнитивни бариери, неразбиране за извършената интервенция)

2.11. Методи за повлияване на болката в оперативната урология

Известни са множество аналгетични техники за превенция и лечение на болка, предизвикана от урологична операция:

- механизъм насочен подход;
- мултимодален подход.

Постоперативното обезболяване е важно условие за ранното и успешно възстановяване след оперативна намеса. При това трябва да се има предвид, че някои евентуални усложнения като постоперативен стрес и/или функционални нарушения в някои системи и органи са от приложените аналгетични лекарствени средства и процедури.

2.11.1. Механизъм насочен подход

Подходът за лечение на постоперативната болка предполага познаване на компонентите в патогенезата на болката, която пациентите изпитват след хирургични интервенции. Такъв подход е подходящ за третиране на хронична болка, но не помага за постигане на значителна постоперативна аналгезия. За разлика от хроничната, острата болка предполага незабавна намеса, което ограничава възможностите за прилагане на механизъм насочен подход. Независимо от това клиничният опит сочи, че класическите аналгетични лекарства имат еднакъв ефект при различни модели на остра постоперативна болка (124). Емпиричният опит показва, че ефективно обезболяване на постоперативната болка не може да се постигне с аналгетична монотерапия. Затова се препоръчва балансиран подход за лекарствена аналгезия, т.е. мултимодална терапия с аналгетици, притежаващи различни механизми на действие (70, 134).

2.11.2 Мултимодален подход

Терминът мултимодална аналгезия или балансирана аналгезия е предложен от Kehlet, H. et al. през 1997 г. (70). Това схващане предполага комбинация от аналгетици с различен механизъм или място на действие, което да подобри аналгезията, да намали опиоидните нужди и по този начин да се намали риска от странични ефекти от приложението на опиоиди в постоперативния период (143, 144). Елементите на мултимодалния подход са:

- предварителна аналгезия (preemptive);
- системна аналгезия;
- регионална аналгезия.

Първоначалната идея за предварителна аналгезия е формулирана от Crile, G.W. през 1913 г., когато той описва използването на регионални техники за превенция на постоперативна болка (145). Счита се, че по този начин се предотвратява централна сенсibiliзация и свръхвъзбудимост. По-ниският интензитет на постоперативната болка вероятно се дължи на превенция на феномена *wind-up* и се счита, че има протективен ефект по отношение развитието на хронична болка. Аналгезия *pre-emptive* се дефинира като терапевтично повлияване на централната сенсibiliзация, предизвикана от кожния разрез и възпалителния отговор и трябва да бъде приложена преди разреза, да покрие целия интраоперативен период и ранния следоперативен (146, 8). Налице са редица противоречия за ефективността и времето на започване на предварителна аналгезия (147).

Системната аналгезия включва приложението на редица неопиоидни аналгетици, адюванти и регионални анестетични техники като потенциални компоненти на мултимодална аналгезия:

- локални анестетични техники (инфилтриране на локални анестетици),
- периферни нервни блокове,
- неврооксиален блок,
- системно приложение на локални анестетици,
- Paracetamol,
- НСПВС и коксиби,
- стероиди,
- Ketamine,
- $\alpha 2$ агонисти и $\alpha 2\delta$ лиганди.

2.12. Фармакологични средства

2.12.1. Опиоиди

Острата болка тригерира сложно организиран отговор, който включва промени в хемодинамиката, метаболизма, неврохуморални промени, имунни и соматосензорни реакции. Острата болка е често свързана с реална травма на тъканите поради операция. Хормонален метаболитен отговор, който включва повишени плазмени нива на Cortisol, катехоламини, Glucagon и намалена инсулинова чувствителност (148). Постоперативната болка е страдание с многопластова генеза, която не може да бъде овладяно изцяло. Появата на остра постоперативна болка изисква бърза, навременна реакция и ефективно повлияване.

Опиоидите са основни медикаменти в осъществяването на системна аналгезия при умерена и силна остра болка. Всички пълни агонисти на опиоидните рецептори предизвикват един и същ аналгетичен ефект. Трудно е да се определят еквивалентните дози поради индивидуални различия в кинетиката и динамиката на тези медикаменти (149, 150, 151). Оскъдни са сведенията по отношение различие в ефикасността и проявата на странични ефекти, когато се сравняват чисти опиоидни агонисти, въпреки че резултатите от отделни проучвания са дискутабилни.

Използват се таблици за установяване на еквивалентни дози при смяна на един опиоид с друг (152). Тези таблици се основават предимно на проучвания с единична доза при пациентите, които до този момент не са получавали опиоиди (153). Извършването на смяна на опиоида въз основа само на подобни таблици без да се вземат предвид клинични фактори се свързва със значителен риск от интоксикация и дори фатален край (154).

В лечението на острата болка може да е от полза ротация на опиоидите при пациенти нетолерантни към странични ефекти на опиоидите, рефрактерни на терапия и при пациенти с толерантност към опиоиди.

Наблюдават се и значителни индивидуални различия в нуждите от опиоиди и дозите на опиоидите, ето защо е необходимо опиоидите да се титрират според нуждите на отделния пациент. Причините за различия са възраст, пол, генетични особености, психологични фактори, толерантност към опиоиди (154).

Fentanyl е мощен аналгетик, производно на Phenylpiperidine, структурно свързан с Pethidine. Метаболизира се предимно в черния дроб до минимално активни метаболити. По-малко от 10% от Fentanyl се екскретира през бъбреците. Обикновено се използва за повлияване на остра болка, тъй като няма активни метаболити, има бързо начало на действието, което е от клинично значение. Бързото начало на действие се дължи на неговата високата липофилност, което води до трансферен полуживот 4,7-6,6 мин между плазма и ЦНС (151).

Sufentanil е мощен μ -опиоиден агонист с висок терапевтичен индекс. В сравнение с Fentanyl има по-малък обем на разпределение и по-кратка продължителност на действие. Той е 5-10 пъти по-мощен от Fentanyl и с по-кратък период на възстановяване след продължителна интравенозна инфузия. Медикаментът е по-силно липофилен в сравнение с Fentanyl и Alfentanil. Бързо преминава кръвно-мозъчната бариера и за кратък период от време се достига до равновесни концентрации с гръбначно-мозъчната течност. Аналгетичният му ефект е с кратка продължителност, поради бързото му преразпределение към мастната и мускулната тъкан. Плазменото свързване с белтъците е 92,5 %. Биотрансформацията на медикамента настъпва предимно в черния дроб. При метаболизирането му не се формират активни метаболити. Приблизително 80 % от приложената доза Sufentanil се елиминира за 24 часа. Максималната плазмена концентрация на Sufentanil се достига до 10 минути след епидурално приложение и е 4-6 пъти по-ниска от концентрацията след интравенозно приложение. След интравенозното му приложение настъпва бързо преразпределение от плазмата. За осигуряване на адекватна аналгезия се налага приложение на повтарящи се дози (155).

Morphine е опиоиден аналгетик. Представлява естествен алкалоид, изолиран от растението *Papaver somniferum*. Morphine е перкурсор на опиоиди като Dihydromorphone, Hydromorphone, Hydrocodone, Oxycodone, Codeine и редица други семи-синтетични и синтетични деривати. Медикаментът взаимодейства с опиоидните рецептори в ЦНС, предимно с μ - и κ -рецепторните субтипове. Фармакокинетиката на Morphine е различна от тази на Fentanyl. Основна причина за това е, че Morphine е с ниска липидна разтворимост. Morphine има дисоциационна константна (pKa) 8.0, което е по-високо от физиологичното pH. Поради тази причина след интравенозно приложение само малка част от медикамента (10%-20%) остава нейонизиран. Преминаването на кръвно-мозъчната бариера е по-бавно отколкото при останалите опиоиди. Приблизително 20%-40% от приложения Morphine е свързан с плазмените протеини, основно Albumin. Morphine е опиоид с активни метаболити и елиминирането му зависи от бъбречния клирънс. Метаболизира се чрез конюгиране в черния дроб до два водно разтворими метаболита: Morphine-3-glucoronide (M3G) и Morphine-6-glucoronide (M6G). В екстрахепаталното метаболизиране на медикамента (около 40%) ключова роля имат бъбреците, където също настъпва конюгиране. M3G е основният метаболит на Morphine, но той не взаимодейства с опиоидните рецептори и притежава минимална до липсваща аналгетична активност. M3G може дори да антагонизира действието на Morphine и този ефект да доведе както до различна индивидуална ефективност, така и до резистентност към действието на този опиоиден аналгетик. Налични са научни данни, че M3G предизвиква гърчова симптоматика при опитни животни и алодиния при деца (156). Метаболизирането на Morphine до M6G е около 10%. M6G притежава по-мощно аналгетично действие от Morphine със съизмерима с

него продължителност на действието. Научни изследвания сочат, че аналгетичният ефект на Morphine се дължи основно на неговия метаболит - М6G, при пациенти с нормална бъбречна функция (157). При пациенти с бъбречна недостатъчност акумулирането на М6G може да повиши риска от нежелани реакции, включително респираторна депресия. Morphine може да се прилага интравенозно, субкутанно, перорално, интратекално, епидурално. При перорално приложение аналгетичният ефект се дължи основно на метаболита М6G, докато при кратковременно интравенозно приложение неговото значение е минимално (158).

Епидурално приложени опиоидите преминават *dura mater* и *membrana arachnoidea*, за да достигнат цереброспиналната течност (ЦСТ) и задните рогчета на гръбначния мозък (6). Липофилните опиоиди, като Fentanyl и Sufentanil, попадат в мастната тъкан и се откриват в по-ниски концентрации в ЦСТ, отколкото Morphine, Hydromorphone. Fentanyl и Sufentanil се абсорбират в системната циркулация и се счита, че това е основният механизъм на аналгетично действие при епидуралното им приложение (159).

Сравними проучвания на моноаналгезия с опиоиди и мултимодален подход показват полза не само по отношение на аналгезията и удовлетвореност на пациента, но също и за други положителни резултати. След сърдечна хирургия, мултимодална аналгезия (Paracetamol, НСПВС, Dexamethasone, alpha-2 delta лиганди и Morphine при нужда) спрямо Paracetamol и Morphine води до по-ниска стойност по скалата за оценка на болката през първите три дни, по-ниска честота на постоперативно гадене и повръщане и тенденция за по-малко усложнения.

Според редица автори за оценка ефективността на повлияване на острата болка е нужна допълнителна информация за мястото и вида на хирургична намеса (160, 161, 162).

Налични са клинични и експериментални данни, които сочат, че от два до четири пъти намаляват нуждите от опиоиди с напредване на възрастта (163, 164). Намаляването на опиоидните нужди не се асоциира със съобщаване за по-силна болка (165).

Отговорът към опиоиди може да варира и това се дължи на редица променливи. Тези различия както и други известни и все още неизвестни фактори, на които се дължат индивидуалните различия в нуждите от опиоиди, означава, че полът не може да се използва като основа за определяне на дозата. Нужно е титриране на дозата при всеки пациент (166).

Често срещани странични ефекти на опиоидите са седация, сърбеж, гадене, повръщане, нарушение на преглъщането или функцията на ГИТ, задръжка на урина. Мета-анализи посочват, че рискът от проява на странични ефекти от опиоиди, прилагани с пациент контролирана аналгезия (*Patient Control Analgesia*, PCA) са подобни на тези, наблюдавани при традиционно системно приложение, с изключение на пруритус, който се среща по-често при пациенти, използващи PCA (167).

Клинично значимите странични ефекти, свързани с опиоидите са зависими от дозата. Рискът от гадене нараства с 0,9% и от повръщане с 0,3% за всяко повишаване с 1 mg консумацията на Morphine, прилаган с PCA следоперативно (168). При пациенти след лапароскопска холецистектомия след достигане на праговата доза (около 10 mg Morphine еквиваленти на ден), всяко покачване с още 3-4 mg на Morphine-еквивалентната доза дневно се свързва с проява и на други клинично значими странични ефекти (169).

Страничните ефекти, свързани със следоперативното приложение на опиоиди, водят до удължен болничен престой, повече финансови разходи. Прилагането на техники, които намаляват опиоидната консумация може да намалят финансовата тежест (170,

171). В голямо кохортно проучване (n=37 031) оперираните пациенти, при които се наблюдава проява на свързан с опиоидите страничен ефект, имат 55% по-дълъг болничен престой, 47% повече разходи, 36% повишен риск от рехоспитализация, 3.4 пъти по-висок риск от болнична смъртност (172).

Един от клинично значимите ефекти на опиоидите е нарушение на дихателната функция. Индуцирано от опиоидите нарушение на дихателната функция (*Opioid-induced ventilatory impairment*, OIVI) е терминологичен израз, с който по-добре се описват ефектите на опиоидите върху вентилацията, отколкото да се обозначава само като дихателна депресия (173). При прекомерна употреба на опиоиди намалява централният оговор към CO₂, което води до хиповентилация и повишено ниво на парциалното налягане на CO₂ в артериалната кръв (PaCO₂), същевременно се потиска съзнанието и поради по-нисък мускулен тонус настъпва нарушение на проходимостта на горните дихателни пътища. Според Overdyk, F. et al. се наблюдава по-голяма честота на развитие на OIVI сред пациенти от женски пол, пациенти със сънна апнея, обезитет, нарушена бъбречна функция, белодробно заболяване и полиморфизъм на ензима CYP450 (174). OIVI може да се избегне посредством титриране на опиоидната доза за постигане на желания ефект, внимателно наблюдение и мониториране на пациента.

Гадене и повръщане са друга често срещана странична реакция от приложението на опиоиди. Широко се проучва въпросът за редуциране на постоперативното гадене и повръщане, за което голям принос има приложението на опиоиди. Според Horn, S.C. et al. женски пол, анамнеза за склонност към гадене и повръщане или кинетоза, инхалационна анестезия и нетютюнопушене са рискови фактори за проява на постоперативно гадене и повръщане (175). Механизмът на това постоперативно усложнение все още не е напълно изяснен.

Приложението на мултимодална аналгезия, с което се намалява опиоидната консумация може да редуцира постоперативното гадене и повръщане. Подобен ефект се съобщава при приложение на Gabapentine и Pregabalin, НСПВС неселективни и Ketamine.

Намаляване на опиоидната консумация без да се оказва ефект върху постоперативното гадене и повръщане се наблюдава при Paracetamol и коксиби (176). Прилагането на Paracetamol i.v. предоперативно и интраоперативно подобрява качеството на постоперативната аналгезия, а оттам и по-ниска честота на гадене и повръщане (177).

Друг нежелан ефект от приложението на опиоидите при продължителна употреба е констипацията. Употребата на опиоиди постоперативно забавя възстановяването на гастроинтестиналната функция, което може да удължи болничния престой.

Опиоидите са причина за задръжка на урина, като вероятно механизмите са централни и периферни. Опиоидните антагонисти премахват този ефект, като Naloxone купира напълно задръжката на урина след употреба на опиоиди, докато периферният антагонист Methylnaltrexon, приложен i.v., е ефективен само при 42% от случаите в проучване, проведено от Rosow, S.E. et al. (178). Резултатите от това проучване сочат, че поне част от индуцираната от опиоиди мехурна дисфункция е периферно медирана.

Механизмът на пруритус, предизвикан от приложението на опиоиди, най-често при невроаксиална аналгезия, не е напълно изяснен, но се счита че първична причина е медиран от μ -рецепторите централен механизъм (179). Приложението на Naloxone, Naltrexone, Nalbuphine, Droperidol са ефективни в лечението на пруритуса в този случаи, въпреки че все още не е уточнена минималната ефективна доза (180).

Употребата на опиоиди води до когнитивна дисфункция, объркване, делир. Любопитно е да се спомене, че употребата на Morphine 5 mg i.m. след сърдечна операция има по-добър ефект от Haloperidol 5 mg i.m. в повлияването на следоперативен делир (181).

Болката само по себе си може да е причина за следоперативен делир. В свое проучване Herrick, I.A. et al. сравняват приложението на PCA с различни опиоиди. Те определят каква е вероятността от развитие на делир и/или когнитивни промени. Не устанвяват значими различия в честота на проява на объркване след приложение на Morphine и Fentanyl, но се наблюдава по-ниска степен на депресия на когнитивната функция при употреба на Fentanyl (182). Silvasti, M. et al. при сравняване на когнитивни промени след употребата на Morphine и Tramadol не установяват клинично значими различия (183).

При липса на прогресия на болестта, намаляване ефективността на опиоидната аналгезия традиционно се счита, че се дължи на опиоидна толерантност. Известно е, че прилагането на опиоиди може да доведе до толерантност, десензитизация на антиноцицептивните пътища на опиоидите и опиоид индуцирана хипералгезия (*Opioid Induced Hyperalgesia* ОИН), сензитизация на проноцицептивни пътища на болката, което е причина за хиперсензитивност. Тези две явления са вероятна причина за намаляване на аналгетичния ефект на опиоидите (184). Механизмите на развитие на толерантност и хипералгезия не са докрай изяснени, но се счита, че включват активиране на глутамат-ергичната система, опосредствана от NMDA рецепторите, както и други трансмитери и рецепторни системи (62, 185).

В своето проучване Fletcher, D. et al. установяват, че високи интраоперативни дози опиоиди, водят до по-висока интензивност на болката постоперативно за разлика от контролната група на 1-ия час, на 4-ия час и на 24-ия час и по-висока консумация на Morphine постоперативно през първите 24 часа (186). Тези резултати са получени при употреба на Remifentanil.

Kim, S.H. et al. правят обзорен преглед на ефекта на Remifentanil да индуцира остра опиоидна толерантност и хипералгезия (187). Тези ефекти на Remifentanil може да са доза-зависими. При приложението на Propofol в сравнение със Sevoflurane този ефект се потенцира (188). NMDA рецепторните антагонисти, като Ketamine, Magnesium, Amantadine, понижават риска от развитие на толерантност и хипералгезия, индуцирани от Remifentanil, като оценката се основава на намалена интензивност на постоперативната болка и нуждите от опиоиди, по-дълго време до първо поискване на аналгетик и по-висока удовлетвореност (189).

Опиоидни рецептори са описани в гръбначния мозък на плъх през 1976 г. от Pert, C.V. et al. (190) и същата година се наблюдава силен аналгетичен ефект при директно интратекално приложение на Morphine при тези животни (191). Опиоидната аналгезия е спинално медирана от пресинаптични и постсинаптични рецептори в *substantia gelatinosa* в задното рогче. Спиналните опиоидни са 70% μ -, 24% δ - и 6% κ -рецептори (192). От всички рецептори 70% μ - и δ -рецепторите са пресинаптични, докато κ -рецепторите са постсинаптични. Опиоид-медираната антиноцицепция може да се допълва от десцендентния инхибиторен ефект на активацията на μ -опиоидните рецептори в *area periaqueducta* в мозъка, което се потенцира от опиоиди, приложени невроаксиално.

Спинално и епидурално приложение на опиоиди е свързано с някои нежелани реакции, като респираторна депресия, седация, гадене, повръщане, пруритус, ретенция на урина, намалена подвижност на ГИТ. В зависимост от дозата и вида на прилагания опиоид, вероятно спинални и системни (супраспинални) механизми са причина за проява на тези нежелани ефекти.

2.12.2. Paracetamol

Paracetamol е единственият Para-aminophenol останал в клиничната практика. Той е ефективен аналгетик и антипиретик. Абсорбира се бързо и надеждно в тънките черва след перорално приложение с бионаличност 63% до 89% (193). Медикаментът се прилага интравенозно и пер ректум.

Механизмът на действие остава неизяснен. Инхибира слабо активността на ензима cyclooxygenase (COX), като е селективен към COX-2 (194). Съвременни данни потвърждават наличието на допълнителен централен антиноцицептивен ефект. Приложението на Paracetamol i.v. периоперативно намалява постоперативното гадене и повръщане (177). Комбинацията между Paracetamol и НСПВС е по-ефективна отколкото само Paracetamol или НСПВС (195).

Paracetamol има по-малко странични ефекти от НСПВС и може да се използва, когато последните са противопоказани – при пациенти с нарушена бъбречна функция, астма, пептична язва. Рискът от хепатотоксичност от терапевтични дози (максимално 4 g дневно) не е доказан (196). Препоръчва се Paracetamol да се прилага в редуцирани дози и с повишено внимание при пациенти с активно чернодробно заболяване, данни за етилизъм, дефицит на глюкоза-6-фосфат-дехидрогеназа. Терапевтични дози от медикамента е малко вероятно да са причина за хепатотоксичност при пациенти с алкохолна злоупотреба.

Кохортно проучване на Куо, Н.W. et al., проведено при 19 163 пациенти, които са диагностицирани с хронично бъбречно заболяване, установяват, че те са с повишен риск от развитие на краен стадий на ХБН при употреба на Paracetamol и увеличаване на риска с увеличаване на дозата (197).

2.12.3. НСПВС

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) са хетерогенна по своята химична структура група съединения с еднаква фармакотерапевтична характеристика и нежелани странични реакции с подобна симптоматика.

По-големият брой НСПВС по своите химични характеристики представляват слаби органични киселини с относително ниски стойности на рKa, което обуславя редица от общите им фармакокинетични характеристики:

- добра орална резорбция,
- висока степен на свързване с плазмените протеини,
- елиминиране (чрез гломерулна филтрация или чрез тубулна секреция)
- способността да акумулират в местата на възпаление (по-ниско рН).

Основни фармакодинамични характеристики на НСПВС са аналгетични, антипиретични и антиинфламаторни ефекти, които се свързват със способността на тези лекарства да потискат синезата на простагландини (198). Простагландините се синтезират в ензимните системи от мембранни фосфолипиди – фосфолипаза А2 (PLA2) – арахидонова киселина (AA) – циклооксигеназа (COX-1 и COX-2). По-голям брой НСПВС са обратими, конкурентни инхибитори на ензимните системи: циклооксигеназа и простагландинсинтаза.

Определени са няколко вида на ензима COX. При активирането на COX-1 (конститутивна) се синтезират простагландини, които действат като медиатори в редица физиологични реакции, при активиране на COX-2 (индуцируема) се синтезират PG, които действат като медиатори в редица патологични процеси.

Простагландините регулират физиологични функции, сред които защита на стомашната лигавица, бронходилатация, функция на бъбречните тубули, вътреренална

вазодилатация. Продукцията на ендотелен простаглицин води до вазодилатация и предотвратява агрегацията на тромбоцитите, докато тромбоксан, произвеждан от тромбоцитите посредством ензима COX, води до тромбоцитна агрегация, вазоконстрикция. С изключение на простаглицин синтезата (медирана основно от COX-2), подобни физиологични функции са медираны основно от COX-1, с което са свързаны нежеланите ефекти на неселективните НСПВС. Увреждането на тъканите индуцира продукцията на COX-2, което води до синтез на простаглицини. Последните предизвикват каскада на възпалителна реакция, периферна сензитизация на ноцицепторите и увеличена болкова чувствителност. Индуцирането на COX-2 в гръбначния мозък води до централна сензитизация. В някои тъкани COX-2 може да бъде „конститутивен“ ензим, както в бъбреците, сърдечно-съдовата система и мозъка (199).

Много от ефектите на НСПВС могат да се обяснят с инхибиране на простаглициновата синтеза в периферните тъкани, нервите и ЦНС (200). НСПВС и Aspirin може да имат ефект и посредством други механизми, независими от действието върху простаглициновата синтеза, като ефект върху основни клетъчни и невронални процеси.

НСПВС са обратими инхибитори на COX с изключение на Aspirin, който се свързва ковалентно и ацетилизира ензима необратимо, което води до инхибиране на тромбоцитната функция. Неселективните COX инхибитори потискат COX-1 и COX-2. Коксидите са разработени да инхибират селективно, но не специфично COX-2 (200). Единични дози НСПВС са ефективни в лечението на следоперативната болка като елемент на мултимодална аналгезия (70). Приложени самостоятелно не са достатъчни да копират силна остра болка (201). Комбинацията между НСПВС и Paracetamol е по-ефективна от приложението им поотделно (195).

Страничните ефекти на НСПВС са по-често наблюдавани при дълготрайна употреба. Клинично значими са нежеланите ефекти по отношение на стомашната лигавица, бъбреците и сърдечно-съдовата система. При пациенти с повишен риск в периперативния период се наблюдава нарушение на бъбречната функция, тромбоцитната агрегация, зарастването на оперативната рана и костна фрактура, пептична язва или бронхоспазм. Рискът нараства при употреба сред възрастната популация пациенти (202). В тези случаи се предпочита употреба на опиоиди пред НСПВС.

Бъбречните простаглицини регулират електролитния баланс в тубулите, модулират действието на бъбречните хормони и поддържат бъбречния кръвоток и гломерулната филтрация при циркулиращи вазоконстриктори. При хиповолемия, дехидратация и голяма по обем хирургия, наличието на вазоконстриктори във високи плазмени концентрации като ангиотензин II, норадреналин, вазопресин повишават продукцията на ендогенни вазодилататори, включително простаглицин, като поддържането на бъбречната функция може да е зависимо от синтезата на простаглицини и затова е възможна повишена чувствителност по отношение нежеланите ефекти на НСПВС дори при краткосрочно приложение.

При пациенти с нормална периперативна бъбречна функция, неселективните НСПВС водят до клинично незначимо и преходно намаление на креатининовия клирънс през първия следоперативен ден и не се наблюдава разлика между Diclofenac, Indometacin, Ketorolac и Ketoprofen (203). Рискът от приложението на НСПВС се увеличава при пациенти с вече нарушена бъбречна функция, хиповолемия, хипотония, употреба на други нефротоксични медикаменти включително ACE инхибитори, интравенозно приложение на контрастни вещества и аминогликозиди.

Нефректомията може да не е независим рисков фактор за бъбречна недостатъчност, тъй като при продължителна инфузия на Ketorolac 24 часа след *Nephrectomia laparoscopica* при нефродонор не се наблюдава значим ефект върху бъбречната функция при проследяване на функцията до 18 месеца следоперативно (204).

В проучване на Lafrance, J.P. et al. се оценява рискът от остра бъбречна недостатъчност при употреба на НСПВС (205). При повишаване на креатинина с 50%, селективността на COX-2 намалява. Рискът нараства в различна степен при различните НСПВС, като медикаментите са изброени във възходящ ред: Diclofenac, Naproxen, Ketorolac, Ibuprofen и висока доза Aspirin.

Кохортно проучване на Kuo, H.W. et al. при пациенти, диагностицирани с хронична бъбречна недостатъчност за първи път, се установява повишен риск за развитие на краен стадий на ХБН при употреба на Aspirin и неселективни НСПВС и по-висок риск с покачване на дозата (197).

При подходящ избор на пациенти и наблюдение, рискът за развитие на периоперативна бъбречна недостатъчност, индуцирана от употребата на НСПВС, е нисък. При пациенти с нормална предоперативна бъбречна функция НСПВС могат да се прилагат в препоръчаните от производителя дози (203).

Неселективните НСПВС инхибират тромбоцитната функция. В съответствие с други проучвания, честотата на кръвене, свързано с оперативната намеса е 2,4% след употреба на неселективни НСПВС в сравнение с 0,4% при плацебо (206). След гинекологична хирургия и хирургия на млечната жлеза прилагането на Diclofenac се свързва с по-голяма кръвозагуба отколкото прилагането на коксиба Rofecoxib (207).

Всички неселективни НСПВС, използвани за продължителен период, увеличават риска от усложнения от горния отдел на храносмилателна система. Комбинацията между неселективни НСПВС и инхибитори на протонната помпа допълнително увеличава риска от кръвене от ГИТ (208).

НСПВС, особено неселективните аналгетици от тази група, често предизвикват реакции на свръхчувствителност. Острите реакции включват ринит, астма, уртикария, ангиоедем, анафилаксия. Късните реакции са синдром Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, макулопапулна реакция, пневмонит, нефрит или асептичен менингит.

Коксибите са селективни инхибитори на индуцируемия ензим COX, COX-2, и относително слабо конститутивния ензим COX-1. Коксибите, които се използват в клиничната практика са Celcoxib, Etoricoxib, Parecoxib. Инхибират освобождаването на простагландин на възпалението, като запазват производството на физиологичния тъканен простагландин, с което се осигурява ефективна аналгезия с по-малко странични ефекти спрямо неселективните НСПВС.

Коксибите и неселективните НСПВС са еднакво ефективни за лечение на постоперативна болка. Използвани в комбинация с опиоиди, намаляват опиоидната консумация, подобно на неселективните медикаменти от групата, но не се наблюдава по-нисък резултат при оценка със скалите за болка, нито намаляване на страничните ефекти от опиоидите (206). Съотношението полза-риск за коксибите след ортопедични операции е по-добро от това при неселективните НСПВС (209). Комбинирането на перорален коксиб с приложение на торакална продължителна епидурална инфузия на локален анестетик и опиоид се постига по-добро облекчаване на болката в покой и при движение при операции в горния коремен етаж (210).

Моментът, в който се прилагат коксибите, може да не е от значение за качеството на следоперативното обезболяване. Сравнително проучване на Celecoxib на продължителна инфузия започната предоперативно спрямо същата започната постоперативно с продължителност 3 дни след операцията сочи, че има ефект за

намаляване на опиоидната консумация, по-добро ниво на удовлетвореност в двете групи пациенти при сравняването им с контролна група с приложение на плацебо. Не се наблюдава предимство на предоперативно започнатата инфузия спрямо постоперативната (211).

При друго сравнително проучване, проведено от Lee, L.H. et al. за облекчаване на постоперативна болка в коремната хирургия, не се отчита полза от приложението преди оперативния разрез на Parecoxib в сравнение с приложението му в края на операцията (212).

Ензимът COX-2 е експресиран конститутивно в бъбреците и се регулира в отговор на промени във васкуларния обем. COX-2 участва в регулирането на бъбречния кръвоток, опосредства освобождаването на ренин и регулацията на натриевата екскреция. Единична доза от 80 mg Parecoxib не оказва ефект върху бъбречната функция при пациенти с физиологичен статус по ASA I-II, под 60 годишна възраст използван при лапароскопска хистеректомия (213). Наблюдават се само преходни промени в бъбречната функция след 3-ия ден от приложението на Parecoxib 40 mg при възрастни пациенти след голяма по обем ортопедична операция (214). При сравняване с неселективни НСПВС коксибите са с по-висок статистически значим риск от бъбречна недостатъчност след сърдечна операция (215).

Приложение на коксиби (Parecoxib, Valdecoxib) за лечение на остра болка за кратко време след несърдечна хирургия не увеличава риска от сърдечно-съдови усложнения (216). Всички НСПВС удвояват риска от застойна сърдечна недостатъчност (217). Употребата на Parecoxib и последваща употреба на Valdecoxib след имплантиране на графт за байпас на коронарна артерия повишава риска от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови усложнения. В тези случаи коксибите са противопоказани.

Приложението на коксиби и неселективни НСПВС е с еднакъв риск по отношение нарушение на бъбречната функция, въпреки че повишената COX-2 селективност може да е свързана с по-нисък риск от остра бъбречна недостатъчност. Периоперативното приложение на неселективни НСПВС повишава риска от кървене следоперативно, докато коксибите не нарушават тромбоцитната функция, на което се дължи по-ниският риск от следоперативно кървене.

2.12.4. Ketamine

Комплексите NMDA-рецептор/йонен канал се намират централно и периферно в нервната система (218). Тези йонотропни рецептори са важен компонент от глутаматергичната невротрансмисия и затова участват в редица процеси като учене, запаметяване, когнитивни функции, невронално развитие, невропластичност, възбудимост, развитие на зависимост, психични нарушения и ноцицепция.

На нивото на гръбначния мозък активирането на NMDA рецепторите води до развитие на централна сенсибилизация, която клинично се проявява като хипералгезия и алодиния. Активиране на NMDA-рецепторите от глутамат, който се освобождава от възбудни невронални синапси, улеснява разпространението на ноцицептивния сигнал и за това се свързва със състояние на остра и хронична болка както и индуцирана от опиоиди толерантност и хипералгезия.

Антагонист на NMDA-рецепторите са Ketamine, Dextromethorphan, Amantadine, Memantine, Magnesium. Последните години се проучва ефектът на тези медикаменти, приложени при наличие на остра болка.

Ketamine (Ketalar) е синтезиран през 1962 г. и се прилага за първи път при хора през 1965 г. Ketamine започва да се използва в клиничната практика през 1970 г. и и до днес продължава да намира приложение (219). Предизвиква дисоциативна анестезия, а не генерализирана депресия на ЦНС. Ketamine е рацемична смес от R(-)-ketamine и (S+)-

ketamine. Известно е, че (S+)-ketamine (Ketanest) е 3 до 4 пъти по-мощен аналгетик с по-бърз клирънс и по-бързо възстановяване с по-малко психимиметични странични реакции (219). Интересът към Ketamine нараства поради неговия ефект върху хипералгезията и опиоидната толерантност, потенциални невро-протективни ефекти, наличието на регистриран S(+)-ketamine в някои държави. В България се прилага Ketamine (Calypsol) 50 mg/ml, Gedeon Richter®, който е рацемична смес.

Ketamine в ниски (субанестетични) дози действа предимно като некомпетативен антагонист на NDMA рецепторите, въпреки че има и други механизми на действие в периферната и централна нервна система (220). Медикаментът има потенциал да промени централната сенситизация.

Централната сенситизация е част от пластичността на ЦНС и се получава в отговор на тъканна травма, което може да е причина за развие на персистираща постоперативна болка. Има редица проучвания, които изследват методи за превенция на невропластични промени посредством приложение на *preemptive* (от англ. предварителен, превантивен) или превантивни техники за мултимодална аналгезия. Първоначалното схващане за *preemptive* аналгезия предполага приложението на аналгетик преди оперативния разрез. По този начин е вероятно да се намали интензивността на постоперативната болка чрез намаляване на централната сенситизация. Дефиницията за *preemptive* аналгезия се приема за твърде ограничена, тъй като централната сенситизация се тригерира от хирургичния разрез и продължава в интраоперативния и постоперативния период поради наличието на болезнени стимули. За това приложението на аналгетичен режим, който покрива целия период с ноцицептивни стимули, може да осигури ефективна постоперативна аналгезия. Терминът превантивна аналгезия се въвежда, за да подчертае факта, че приложението на медикамент във всеки момент в периоперативния период е възможно да редуцира постоперативната интензивност на болката и/или нуждата от аналгетик отвъд продължителността на действие на дадено превантивно средство.

Приложението на Ketamine i.v. намалява консумацията на опиоид, отлага се във времето поискване на аналгетик за първи път следоперативно, намалява постоперативното гадене и повръщане. Laskowski, K. et al., провеждат сравнително проучване на приложение на Ketamine и плацебо, при което установяват по-добро качество на аналгезията при 78% от пациентите в групата с Ketamine (221). Tablov, V., et al., при изследване влиянието на еднократна доза Ketamine в края на коремна операция установяват по-добро качество на постоперативния контрол на болката (9). Вероятно Ketamine има роля като допълнително средство за лечение на болка, свързана с централна сензитизация при силна остра болка, невропатична болка и болка, резистентна на опиоиди. При приложение на медикамента се увеличава и честотата на невропсихичните ефекти (халюцинации и кошмарни сънища), без да се предизвиква седация.

Данните сочат, че няма доза-зависим ефект. Ползи от приложение на Ketamine се наблюдават при пациенти със силна болка (VAS>7/10) и няма полза при умерена болка (VAS <4/10). По отношение мястото на операция Ketamine е ефективен при гръдна операция, операция в горния коремен етаж, големи по обем ортопедични операции. Не се наблюдава положителен ефект при приложението на медикамента след тонзилектомия, операция в областта на главата и шията. Добавен към опиоид в устройство за пациент-контролирана аналгезия, се отчита полза от Ketamine след гръдна операция, но не и след ортопедична и коремна операция. Вероятно тези резултати се дължат на хетерогенността на проучванията и малкия брой на участниците (222).

Ketamine се използва за лечение на остра и хронична. Когато се използва като средство за превенция на болката, периперативното приложение на Ketamine спрямо плацебо намалява хронична постоперативна болка (*Chronic Postsurgical Pain, CPSP*) на 3 месец, но само когато се прилага повече от 24 часа (223). Тези ефекти се наблюдават в абдоминалната хирургия.

Друг мета-анализ установява полза от периперативно приложение на Ketamine спрямо плацебо при намаляване на случаите на CPSP на 3 месец, 6 месеца, но не и на 12 месец постоперативно. Подобни ползи не се установяват при епидурално приложение на Ketamine (224).

Определяне на болката като заболяване е от ключово значение за привличане на общественото внимание върху този световен здравен проблем и разработването и внедряването на практика на специфични терапевтични подходи (225).

2.12.5. Локални анестетици и регионална аналгезия

Локалните анестетици блокират натриевите канали и по този начин преустановяват възбудата и провеждането на акционния потенциал по невроналната мембрана. Локалните анестетици се различават основно по продължителност на действието, сила на ефекта и системна токсичност. Lidocaine е най-широко използваният краткотраен локален анестетик, използван за лечение на остра болка. Въпреки че плазменият му полуживот е приблизително 90 мин, продължителността на действие зависи в голяма степен от мястото на приложение, дозата и наличието или не на вазоконстриктор.

Използването на Lidocaine за постоперативно обезболяване е ограничено. Най-често се прилага за кратко докато започне действието на други локални анестетици. Към Lidocaine се развива тахифилаксия или остра толерантност. Продължителна перинеурална инфузия на Lidocaine за 24 часа води до по-малко ефективна аналгезия и по-силно изразен моторен блок отколкото дългодействащия локален анестетик Ropivacaine (226). Merivacaine е кратко- до среднодействащ локален анестетик, близък по структура до Bupivacaine и Ropivacaine. Употребата му е ограничена до интраоперативна аналгезия.

Bupivacaine, Levobupivacaine (Chirocaine) и Ropivacaine са дълго действащи локални анестетици, които са с близка химична структура. Bupivacaine е рацемична смес от (R)-(S)-стереоизомери. Поради установената кардио-васкуларна токсичност от инцидентно интравенозно приложение на Bupivacaine са разработени локални анестетици, съдържащи само енантиомери, с което се цели по-ниска токсичност. Ropivacaine (Naropin) и levo-S-bupivacaine (Chirocaine) се счита, че са с по-ниска кардиотоксичност (219). При внимателно титриране на дозата, минималната анестетична концентрация на локалния анестетик може да се установи при 50% от пациентите задоволително ниво на аналгетичен блок. Levobupivacaine има малко по-слабо изразен моторен блок отколкото Bupivacaine. Моторният блок е от клинично значение при ниска торакална епидурална инфузия или лумбална епидурална инфузия. Редица проучвания показват, че моторният блок е по-слабо изразен при употреба на Ropivacaine отколкото при Bupivacaine (227, 228). Резултатите от проучването на Casati A. et al. не са в подкрепа на това твърдение (226).

Качеството на постоперативната аналгезия се подобрява, ако локалните анестетици се комбинират с опиоид, най-често Fentanyl. Страничните ефекти на локалните анестетици (хипотония и моторен блок) са по-слабо изразени при комбинация с опиоиди, но не и страничните ефекти на опиоидите (229).

Някои проучвания сравняват различни локални анестетици или дози на локални анестетици при продължителен периферен перинеурален блок. При кожна инфилтрация използването на Lidocaine с по-високо рН ($\geq 7,35$) (като се прибавя

натриев бикарбонат преди инжектиране) намалява болката при инжектиране (230). Качеството на аналгетичния ефект се увеличава при добавяне на Adrenaline.

Повечето изследвания в областта на локално инфилтриране на анестетик показват, че тълкуванията за ефективността на техниката са възпрепятствани от различия в методологията, особено при прилагането на различна системна аналгезия при сравняваните групи. Инфилтриране на оперативната рана с локален анестетик е проста за изпълнение, ефективна и икономически изгодна техника. Тя може да бъде елемент от мултимодалния подход в контрола на постоперативната болка, с което да се редуцира консумацията на опиоид и оттам нежеланите странични ефекти като вертиго, седация, констипация, респираторна депресия.

Енкапсулиран в липозоми Bupivacaine води до освобождаване на медикамента в продължение на няколко дни, при което пикови концентрации се постигат на 12-36 час след инжектирането (231). Нужни са допълнителни изследвания за ефикасността и индикациите за прилагане на липозомен Bupivacaine.

Всички локални анестетици са токсични при висока концентрация и продължително приложение. Прилагане на Lidocaine 5% инфузия през лумбален субарахноидален микрокатетър се свързва с докладвани случаи на *syndrome cauda equina*. Високи локални концентрации на Lidocaine са невротоксични и подобна техника вече не се прилага.

Системна токсичност при голяма доза интравенозно приложение на Bupivacaine се изразява с тежка миокардна депресия и рефрактерни камерни фибрилации. Причината за това се отдава на бавната дисоциация на Bupivacaine от миокардните натриеви каналчета, което е по-слабо изразено при Levobupivacaine и Ropivacaine. Експериментални проучвания сочат, че високи системни дози Levobupivacaine и Ropivacaine са необходими, за да предизвикат камерна аритмия, циркулаторен колапс или асистолия (232). Рискът от токсичност е най-висок при Bupivacaine, по-нисък при Levobupivacaine и най-нисък при Ropivacaine. При инфузия на локални анестетици общата плазмена концентрация се покачва през първите 48 часа следоперативно, като нивата на свободната фракция са относително ниски (323). В публикуваните проучвания токсичност поради инцидентна системна абсорбция от епидурална или перинеурална инфузия не се докладва като проблем. Остава рискът от инцидентна свръхдоза при постоперативна инфузия, поради което се препоръчва използването на медикаменти с по-ниска токсичност и приложение в минимално ефективни дози.

Минимално инвазивните урологични процедури са по-малко болезнени. Приложението на регионални техники като епидурална аналгезия е с ограничено приложение поради проявата на странични реакции (хипотония, пруритус, моторна блокада) (233). При колоректална лапароскопска хирургия невроаксиланите блокове не се препоръчват поради увеличаване на съотношението риск:полза.

Инервацията на кожата, мускулите, париеталния перитонеум на предната коремна стена са от предните разклонения на Th7-L1. Th1 до Th11 са интеркостални нерви и интеркосталните регионални блокове може да са от полза за постоперативно обезболяване при лапароскопска хирургия в горния коремен етаж. Интеркосталните нерви 9, 10 и 11 могат да бъдат блокирани от TAP блок (*Transversus Abdominis Plane, TAP block*). Прилагането на двустранен интеркостален регионален блок успешно се съчетава с TAP блок за осигуряване на адекватна аналгезия, която да продължи и в ранния следоперативен период (234).

TAP блок, приложен самостоятелно, се препоръчва като елемент на мултимодалната аналгезия и протокола за ускорено постоперативно възстановяване на пациентите (235). Този вид регионална аналгезия успешно се прилага в роботизираната урологична хирургия (236). Приложението на паравертебрален блок (*paravertebral block, PVB*) е

допълнителна възможност за подобряване качеството на постоперативната грижа. Използването на PVB подобрява резултатите при измерване интензитета на болка при движение и води до намаляване на опиоидната консумация. Проспективно рандомизирано проучване при пациенти с PVB (ниво Th5-Th6), оперирани за лапароскопска холецистектомия, сочи намаляване на постоперативната болка, но вероятно поради малкия брой участници не се доказва статистическа значима разлика (237). Нужни са по-широкомащабни рандомизирани, контролирани проучвания, с които да се докажат евентуалните ползи.

2.13. Оперативна урология

Урологията е наука, започнала своето развитие още в древността. В своите публикации проф. Панчев описва, че тогавашните теории се доминират от разбирането за „карнозитите“ и „карункулите“. Те господстват в науката до края на XVII-ти век, когато аутопсията се въвежда в медицинската практика (10, 11).

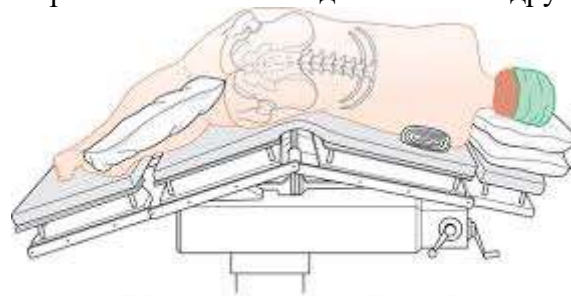
Оперативната урология може да бъде малка по обем, минимално инвазивна процедура до голяма по обем хирургия, която води до значителни физиологични нарушения. Обща анестезия с вентилация с интермитентно положително налягане и използване на регионални техники за аналгезия са метод на избор. Възможна е обилна кръвозагуба. Нужна е внимателна оценка и прецизно дозиране на обем-заместителната терапия. Позиционирането на пациента и предпазването на зоните с повишен натиск е от значение за постоперативното възстановяване, като по този начин се избягва увреждане на нерви и развитие на компартмент синдром при продължителни урологични интервенции (12).

Минимално инвазивните подходи предлагат значителни ползи за пациентите в лечението на урологични злокачествени заболявания. Робот-асистираната радикална простатектомия (РАРП) е стандарт в съвременното минимално-инвазивно лечение на рака на простатната жлеза в стадий T1, T2. Георгиев, М. et al. съобщават, че РАРП може да се окаже с изключителни предимства пред останалите хирургични методи, особено, когато се касае за пациенти в стадий T3, T4 (13). Радикална цистектомия с отворен достъп остава „златен стандарт“ при лечението на инвазивен карцином на пикочния мехур в България към момента. Обаче процесът на продължаващо осъвършенстване на лапароскопските техники и натрупването на опит от въвеждането на робот асистираната радикална простатектомия води до завишен интерес за развитието на минимално инвазивни подходи за извършване на цистектомия (238). През 2018 г. в България е извършена успешна робот-асистирана цистектомия с лимфаденомектомия с интракорпорално изграден ортотопичен неомехур посредством системата Da Vinci.

Въвеждането на иновативни урологични оперативни техники значително променя анестезиологичната практика. Необходимо е извършването на стриктен мониторинг, проследяване и подпомагане при нужда на хемодинамиката, респираторната функция и осигуряване на адекватна аналгезия. Проучвания, които изследват ефективността на прилагането на съвременни насоки за Ускорено възстановяване на пациентите (Enhanced-Recovery-After-Surgery, ERAS), сочат ефективност по отношение намаляване заболеваемостта след големи по обем операции като радикална цистектомия. Клиничните ръководства на ERAS включват стандартизиран анестезиологичен план, регионална анестезия, прилагане на стратегии за цел-ориентирана/ограничена по количество обемзаместителна терапия, ефективен контрол на болката. Честотата на прилагане на минимално инвазивна и роботизирана хирургия в урологията нараства с бързи темпове. Тези процедури изискват поддръжане на

продължителен пневмоперитонеум и позиция *Trendelenburg*, което е свързано със специфични рискове и усложнения (239).

Позициониране на пациента на операционната маса е от значение за появата на болков синдром постоперативно поради притискане на нервни структури, исхемизиране на меките тъкани и др. При необходимост от оперативен достъп до бъбрека често се използва латерална позиция с флексия и повдигане (фигура 7). Пациентът лежи на зависимата *crista iliaca* на мястото на счупване на операционната маса. Горната част на масата е под наклон около 30 градуса, при което се улеснява достъпът до независимия бъбрек. Поставя се дунапренено руло под раменете, за да се избегне компресия на *plexus brachialis*. Независимата ръка се поставя на специално пригодена за целта рамка. Зависимият крак е свит в коляното, докато другият крак остава изпънат. Прекомерната екстензия на тялото може да е причина за увреждане на нерви или гръбначния мозък. Положението на главата по-ниско от останалата част на тялото създава рискове за потенциален въздушен емболизъм, който е част от диференциалната диагноза при нестабилна хемодинамика без друга очаквана причина.



Source: Longnecker DE, Brown DT, Newman MF, Zapol WM: Anesthesiology, 2nd Edition. www.accessanesthesiology.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Фигура 7. Осигуряване на оперативен достъп до бъбрека в латерална декубитална позиция с флексия и повдигане.

Пациентът е в позиция *Trendelenburg* при необходимост от отворен или лапароскопски оперативен достъп до простатната жлеза и пикочния мехур (фигура 8).



Фигура 8. Осигуряване на оперативен достъп до простата и пикочен мехур в позиция *Trendelenburg*.

При лапароскопска урологична операция в малкия таз позицията *Trendelenburg* се комбинира с инсуфлация на периотеналната кухина за продължителен период от време. Това може да е причина за значими физиологични нарушения (12).

Урологичните оперативни техники за минимално инвазивен подход се развиват с бързи темпове. Анестезиологичната практика се обновява в синхрон с напредъка в хирургичната област. Създават се предпоставки за намаляване на периода за анестезия,

постоперативно обезболяване и възстановяване, съкратен болничен престой и намаляване на финансовите разходи на болничните заведения. Изброените ползи са в основата на подобро качество на медицинските грижи, увеличена удовлетвореност на пациента и подобро качество на живот. За постигането им в реалната клинична практика е необходимо умение за колаборативност, продължаващо професионално развитие и иновативен подход при провеждане на анестезия и постоперативно наблюдение, лечение и съвременно обезболяване.

3. Постановка и методи

При всички пациенти след урологична операция е необходимо да се осигури качествено обезболяване и комфорт в най-ранния следоперативен период. Важна задача в комплексния подход е оптималният контрол на болката, който трябва да започва интраоперативно и да продължи следоперативно с участието на пациентите. Друга задача на анестезиолога е да осигури надеждни условия за работата на урологичния екип и създаване на подходящи условия за възстановяване на пациентите в ранния следоперативен период. Важна дейност в тази насока е адекватното мониториране на анестезията по-време на оперативната интервенция, превенция на възникването на остра постоперативна болка и надеждно и ефективно повлияване при налична такава. За подпомагане на подобна дейност, в настоящата работа се постави следната цел и задачи.

4. Цел

Целта на настоящето проучване е:

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

4.1. За постигане на поставената цел се очертават следните задачи:

- 1. Изследване на 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. 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. Сравнение на невро-ендокринният отговор следоперативно при приложение на различните методи и техники за обезболяване при отворени урологично оперативни интервенции;**
- 4. Установяване на удовлетвореността на пациентите при различни техники и методи и кои са най-честите усложнения при провеждане на обезболяване след урологични операции;**
- 5. Предлагање на алгоритъм за интра-следоперативно обезболяване в урологията.**

5. Постановка на изследването

Същността на настоящата работа се свежда до следното:

- да се установи дали мониторингът за контролиране дълбочината на анестезията, основаващ се на време и честотно балансираната спектрална ентропия на ЕЕГ, може да намали интраоперативната опиоидна консумация като същевременно се осигури качествена аналгезия в интра- и постоперативния период.
- да се констатира нивото на облекчение на болката следоперативно при приложение на комбинирани техники за аналгезия и посредством кои техники и методи се постига добър следоперативен контрол;
- да се установи как се повлиява стресовият отговор в организма след приложението на различни методи и техники за обезболяване при големи по обем отворени операции;
- да се проучи нивото на удовлетвореност на пациента и как се отразява на неговото следоперативно възстановяване,
- да се установи кои постоперативни усложнения биха могли да се ограничат посредством различните техниките и методите за обезболяване;
- да се изработи алгоритъм за обезболяване след урологични оперативни интервенции.

6. Методи на изследване

6.1. 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 µg/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 µg/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 миорелаксант 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 (ВАС) и се отбелязва дозата на приложени 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.

Проследяват се следните показатели:

- Неинвазивно артериално налягане (систолично, диастолично, средно артериално налягане);
- Сърдечна честота;
- Кислородна сатурация;
- End-tidal CO₂;
- Крайна експираторна концентрация на Isoflurane;
- Наличие на движения;
- RE-ентропия;
- SE-ентропия;
- RE-SE индекс.

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).

6.2. 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. преди оперативния разрез 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 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 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 (BAC>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 BAC-П;
- Етап 2: 4-ти следоперативен час, измерва се BAC-П;
- Етап 3: 6-ти следоперативен час, измерва се BAC-П и BAC-Д;
- Етап 4: 8-ми следоперативен час, измерва се BAC-П и BAC-Д;
- Етап 5: 10-ти следоперативен час, измерва се BAC-П и BAC-Д;
- Етап 6: 12-ия следоперативен час през първия следоперативен ден, измерва се BAC-П, BAC-Д;
- Етап 7: втори следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч, измерва се BAC-П, BAC-Д;
- Етап 8: трети следоперативен ден в 07:00 ч и 15:00 ч. се измерва се BAC-П, BAC-Д;
- Етап 9: четвърти следоперативен ден в 10:00 ч, измерва се BAC-П, BAC-Д;

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

6.3. 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 коремен 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 BAC 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 (BAC>30 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 транспортират 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 резистентност 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 мониторира по време на престоя в КАИЛ.

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

6.4. 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. (240):

- 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. Удовлетвореността на пациентите се оценява посредством кратка анкетна карта с Ликертова скала, която се попълва в края на изследвания период преди извеждане от КАИЛ (таблица 7).

Таблица 7. Ликертова скала за оценка на удовлетвореността на пациентите

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

6.5. 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 метода 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, 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.

7. Контингент пациенти

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.

Пациентите подлежат на диагностика и лечение на заболявания на бъбреците, простатата, пикочния мехур. Всички пациенти са хоспитализирани за планови урологични оперативни интервенции под обща интубационна анестезия и в следоперативния период са преминали през III-ти НАИЛ на КАИЛ към УМБАЛ „Александровска“. В изследването са включени пациенти със съмнение за злокачествени новообразувания, такива, които вече са преживели химио- и лъчелечение, пациенти с коморбидитет, оценени по ASA (American Society of Anaesthesiologists) II и III клас. Включване в проучването се извърши след провеждане на събеседване и подписване на информирано съгласие. Клиничните данни са събрани в рамките на болничния престой. Усложнения и важни детайли са документирани и анализирани.

Критерии за включване са както следва:

- възраст над 18 г.;
- физическо състояние, оценено по ASA II-III клас;
- планова коремна урологична операция.

Приложените критерии за изключване от проучването са, както следва:

- отказ от страна на пациента;
- анамнеза за психиатрично или неврологично заболяване;
- предшестваща черпномозъчна травма със загуба на съзнание;
- зависимости (алкохол, наркотици);
- прием на медикаменти с действие върху ЦНС,
- анамнеза за хронична болка;
- регулярен прием на болкоуспокояващи средства преди оперативната интервенция;
- контраиндикация за епидурална аналгезия;
- неконтролирана хипертония (изходни стойности на систолното артериално налягане > 160 mmHg или изходни стойности на диастолното артериално налягане > 105 mmHg);
- изходно систолно артериално налягане < 90 mmHg;
- сърдечна честота под 55 удара/минута;
- чернодробно заболяване;
- бъбречна недостатъчност с изчислена скорост на гломерулна филтрация (*estimated glomerular filtration rate, eGFR*) < 45 ml/min/1.73m;
- хемодиализно лечение;
- Индекс на телесна маса (ИТМ) > 33 ;
- значими лабораторни отклонения: Hb <90 g/l, Ht $<0,30$, общ белтък <45 g/l, албумин <35 g/l, K $^+$ < 3.5 и >5.6 mmol/l, Na $^+$ < 136 и >151 mmol/l;
- доказана алергия към аналгетични медикаменти;
- периоперативна хемотрансфузия;
- реоперация поради усложнение.

На таблица 8. са представени видовете проведени оперативни интервенции.

Таблица 8. 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

От таблица 8 се вижда, че най-голям е броят на пациентите с доказан карцином на простатната жлеза и оперативна интервенция - простатектомия с отворен достъп – 82. На второ място е броят на пациенти с доказан карцином на пикочния мехур за радикална цистектомия с отворен достъп – 64, следвани от броя пациенти, оперирани за нефректомия с лумбален достъп – 55. На четвърто място е групата пациенти, при които е извършена нефректомия с трансперитонеален достъп – 16. Най-малък е броят на пациентите, при които е извършена парциална резекция на бъбрек – 8.

В изследването за определяне влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на Fentanyl по време на обща анестезия и възстановяване на пациентите в най-ранния следоперативен период са включени 63 пациенти, от които 34 мъже и 29 жени, оценени по клас ASA като ASA II и III. Всички те са подложени на планови урологични оперативни интервенции под обща анестезия. Демографската характеристика на пациентите е представена на таблица 9:

Таблица 9. Демографска характеристика на пациентите, включени в задача 1 за изследване на влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на Fentanyl и интензитета на болката в ранния следоперативен период.

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

От таблицата се вижда, че средната възраст на изследваните пациенти от група А е 63,77 (SD±5,03), а при пациентите от група Б е 57,86 (SD±5,54). При сравняване на тези средни стойности между група А и група Б не се установява наличие на статистически значима разлика (p>0.05). Такава не се установява и при сравняване на получените средни стойности за телесно тегло и височина между група А и група Б (p>0.05). Това

показва, че 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 10.

Таблица 10. 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 (см) 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 ($p>0.05$). От таблица 11 се вижда, че средната възраст на пациентите от група А е 56,90 ($SD\pm 4,29$), а в група Б е 63,05 ($SD\pm 3,64$). Разпределението по пол сочи, че преобладава броят на мъжете и в двете групи. При сравняване на получените средни стойности за телесно тегло и височина между група А и група Б не се установява статистически значима разлика ($p>0.05$). Това показва, че 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 11.

Таблица 11. 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 (см) 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

От таблица 11 се вижда, че средната възраст на изследваните пациенти от задача 3 от група А е 65,18 год. ($SD\pm 5,5$), а при пациентите от група Б е 67,32 год. ($SD\pm 2,87$). При сравняване на тези средни стойности между група А и група Б не се установява наличие на статистически значима разлика ($p>0.05$). Такава не се установява и при сравняване на получените средни стойности за телесно тегло и височина между група А и група Б ($p>0.05$). 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 12.

Таблица 12. Демографска характеристика на пациентите от задача 3.

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 ($p>0.05$). От таблица 14 се вижда, че 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. ($SD\pm 4,65$). От резултатите по отношение средната стойност на теглото в група А е 82,75 kg ($SD\pm 8,5$), а в група Б 80,32 kg ($SD\pm 7,14$). Средната стойност на ръста на пациентите групи А е 175,25cm ($SD\pm 1,58$), а в група Б е 176,31 cm ($SD\pm 1,86$).

На таблица 13 е представена характеристиката на оперираните пациенти и разпределение според вида на оперативната интервенция по задача 1.

Таблица 13. Характеристика на пациентите по задача 1 за изследване влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на Fentanyl и интензитета на болката в ранния постоперативен период.

Клас по ASA	Група А	Група Б
ASA I	0	0
ASA II	12	13
ASA III	20	18
Общо	32	31
Оперативни интервенции		
Нефректомия с лумботомия	9	10
Нефректомия с трансперитонеален достъп	5	4
Нефролитотомия	4	3
Пиелолитотомия	2	4
Резекция парциалис ренис	4	3
Радикална простатектомия	7	4
Пластика уретерис	1	3
Общо	32	31

На таблица 13 се вижда, че най-голям е броят на пациентите оперирани за нефректомия с лумботомия: 19, следвани от 11 пациенти, оперирани за радикална простатектомия с отворен достъп. На трето място е групата пациенти, оперирани за нефректомия с трансперитонеален достъп: 9, следвани от броя пациенти, оперирани за парциална резекция на бъбрек: 7. Пациентите с анестезиологичен риск ASA II са 25, а пациентите с ASA III са 38.

На таблица 14 е представено разпределение според вида на оперативната интервенция и според физическия статус на пациентите с приложение на Ketamine.

Таблица 14. Характеристика на пациентите по задача 2 с приложение на Ketamine.

Клас по ASA:	Група А	Група Б
ASA I	0	0
ASA II	18	17
ASA III	24	23
Общо:	42	40
Оперативна интервенция:		
Нефректомия с лумботомия	17	19
Нефректомия с трансперитонеален достъп	6	1
Нефролитотомия	4	3
Пиелолитотомия	3	5
Пластика уретерис	5	7
Радикална простатектомия	6	5
Резекция парциалис ренис	1	0
Общо	42	40

От таблица 14 се вижда, че най-голям е броят на пациентите, оперирани за нефректомия с лумбален достъп: общо 36, следвани от броя пациенти, при които е извършена пластика на уретера: 12. На трето място е броят на пациентите, оперирани за простатектомия с отворен достъп: 11, следвани от пациентите оперирани за пиелолитотомия: 8. На следващо място е групата пациенти, оперирани за нефректомия с трансперитонеален достъп: 7, и нефролитотомия: 7. Най-малобройна е групата пациенти с парциална резекция на бъбрек: 1. Пациентите с анестезиологичен риск по ASA – ASA II са 35, а пациентите по ASA III са 47.

На таблица 15 са представени видът на оперативната интервенция и характеристиката на пациентите, включени в задача 2 за сравняване на епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди след радикална цистектомия.

Таблица 15. Характеристика на пациентите от задача 2 за сравняване на епидурална аналгезия и системно приложение на опиоиди след радикална цистектомия.

Клас по ASA:	Група А	Група Б
ASA I	0	0
ASA II	14	15
ASA III	16	19
Общо:	30	34
Оперативна интервенция:		
Радикална цистектомия с долна срединна лапаротомия	30	34

От таблица 15 се вижда, че пациентите оперирани за радикална цистектомия с лапаротомия от група А, оценени по ASA III са 16, а тези от група Б са 19. Пациентите с физически статус ASA II от група А са 14, а от група Б са 15.

На таблица 16 е представен видът на оперативната интервенция и характеристиката на пациентите от задача 3, при които е извършена радикална простатектомия с отворен достъп.

Таблица 16. Характеристика на пациентите по задача 3

Клас по ASA:	Група А	Група Б
ASA I	0	0
ASA II	16	14
ASA III	14	16
Общо пациенти за радикална простатектомия с отворен достъп:	30	30

От таблица 16 се вижда, че пациентите, включени в задача 3 за проследяване на невро-ендокринния отговор след радикална простатектомия с анестезиологичен риск ASA II от група А са 16, а от тези от група Б са 14. Пациентите, оценени по ASA III от група А, са 14, а тези от група Б са 16. Всички пациенти са с хистологично доказан карцином на простатата, оперирани за радикална простатектомия. Двете групи пациенти са сравними помежду си.

8. Статистически методи

За провеждане на статистическото изследване е приложен 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 за 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.

9. Резултати и обсъждане

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 г.). 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. Проследяваните показатели при пациентите са отразявани в специално създаден фиш за всеки пациент.

9.1 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 17 са представени резултати, получени за двете групи – група А и група Б, по отношение на консумацията на опиоид, събуждане от анестезия и стойностите на ентропията.

Таблица 17. 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)	49 (36-79)	41 (16-72)	0.001
RE по време на анестезия (средно)	54 (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 17 се вижда, че групата с мониториране на ентропия (група А), получените средни стойности на ентропията 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, която не е статистически значима. При двете групи е налице адекватно обезболяване, отчитано от ниските стойности на RE-SE индекса.

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

На таблица 18 са показани получените резултати по отношение на сърдечната честота и артериалното налягане.

Таблица 18. Промени на сърдечната честота (Ps) и артериалното налягане (RRs, RRm, RRd)

Показатели	Група А	Група Б	P стойност
Ps (удара/минута)	98,5(SD±23,5)	78,9(SD±14,9)	0.01
RRs(mmHg)	133,00(SD±13,5)	123,57 ((SD±15,57)	0.08
RRm (mmHg)	95,5(SD±11,52)	86,5(SD±8,42)	0.09
RRd (mmHg)	77,50(SD±15,5)	70,70(SD±11,45)	0.06

По отношение на хемодинамиката се отчитат сравними стойности между двете групи. Наблюдаваните разлики са най-значими през последните 15 минути от анестезията. От таблица 18 се вижда, че при ентропия групата – група А, средната стойност на сърдечната честота е по-висока: 98,5 (SD±23,5) удара/минута, спрямо средната стойност при контролната група – група Б, сърдечна честота: 78,9 (SD±14,9) удара/минута. При сравняване на получените средни стойности за сърдечна честота се установява наличие на статистически значима разлика ($p=0.01$). Средната стойност на систолното налягане при пациентите от група А е 133,00 mmHg (SD±13,5), а при пациентите от група Б е 123,57 mmHg (SD±15,57). При сравняване на средните стойности за систолното налягане не се установява наличие на статистически значима разлика ($p=0.08$). Статистически значима разлика няма и при сравняване на средното артериално налягане ($p=0.09$), като при група А е 95,5 mmHg (SD±11,52), а при група Б – 86,5 mmHg (SD±8,42). Диастолното артериално налягане при пациентите от група А е със средна стойност 77,50 mmHg (SD±15,5), а при пациентите от група Б е 70,70 mmHg (SD±11,45). При сравняване на получените средни стойности за диастолно артериално налягане не се установява наличие на статистически значима разлика ($p=0.06$).

На таблица 19 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 19. 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
SE по време на анестезия (средно)	51 (31-82)	43 (16-60)	0.001
RE по време на анестезия (средно)	54 (35-89)	44 (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)	47 (17-78)	0.001
RE последните 15 минути	55 (34-92)	48 (16-79)	0.001
RE-SE последните 15 минути	4 (2-5)	3 (2-4)	0.07

От таблицата 19 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). При сравняване на получените средни стойности за времето, което е необходимо за възстановяване на спонтанно дишане при пациентите от група А и група Б се установява наличие на статистически значима разлика ($p < 0.001$).

Средното време, необходимо за екстубация при пациентите от група А е 6,80 минути, а за пациентите от група Б е 10,14 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 ($p < 0.001$).

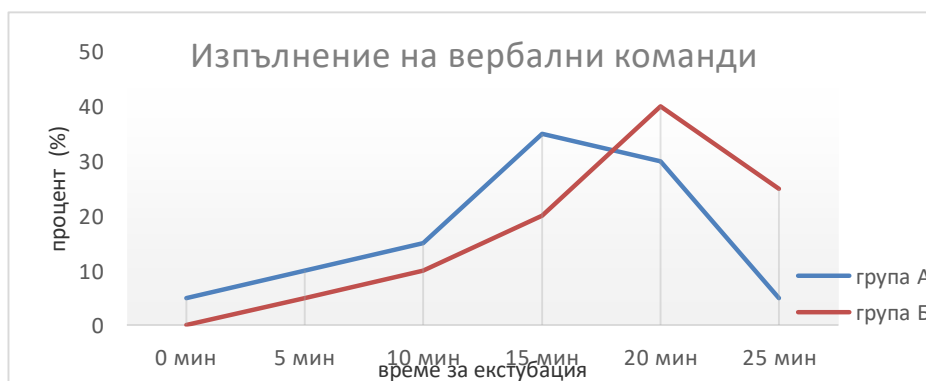
При сравняване на получените средни стойности на показателите: отваряне на очи – 7,71 минути, стискане на ръка – 8,20 минути, ориентация за време и място – 13,4 минути и извеждане от операционната зала – 12,1 минути при пациентите от група А, със средни стойности на показателите: отваряне на очи – 11,8 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 43, като разликата е статистически значима. Средната стойност на RE по време на цялата анестезия в група А е 54, а в група Б е 44. 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, съзене, кашляне, мръсене, 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 9 са представени резултатите за процентното съотношение на пациентите, които изпълняват вербални команди при група А и група Б.



Фигура 9. Процент пациенти, които изпълняват вербални команди след края на анестезията.

От фигура 9 се вижда, че при пациентите от група А, времето необходимо за излизане от анестезия и изпълнение на вербални команди е по-кратко, за разлика от група Б, в която за пациентите е необходимо по-дълго време за събуждане и осъществяване на вербален контакт между пациентите и анестезиолога. Най-висок процент пациенти от група А реагират и изпълняват вербални команди на 15-тата минута след края на анестезията, докато най-големият процент пациенти от група Б изпълняват вербални команди на 20-тата минута след края на анестезията.

На фигура 10 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 10. Процент на пациентите, ориентирани за време и място след края на оперативната интервенция.

От фигура 10 се вижда, че при пациентите от група А времето, необходимо за ориентиране за време и място след края на оперативната интервенция, е по-кратко за разлика от пациентите от група Б, за които е необходимо по-дълго време за ориентиране за време и място. Разликата в процентното съотношение на пациентите между двете групи е най-изразено до 40-тата минута, след което постепенно се изравнява за двете групи до 160-тата минута след екстубацията.

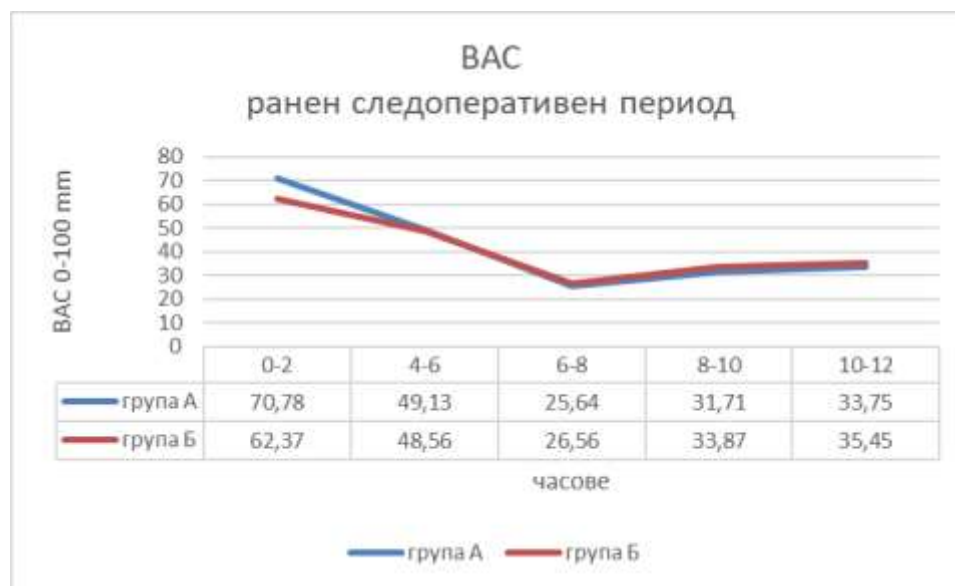
На фигура 11 са показани получените резултати по отношение на момента, в който пациентите могат да бъдат преведени от операционна зала в структурата за следоперативно наблюдение.



Фигура 11. Процент на пациенти, изведени от операционната зала в даден момент след екстубацията

От фигура 11 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.

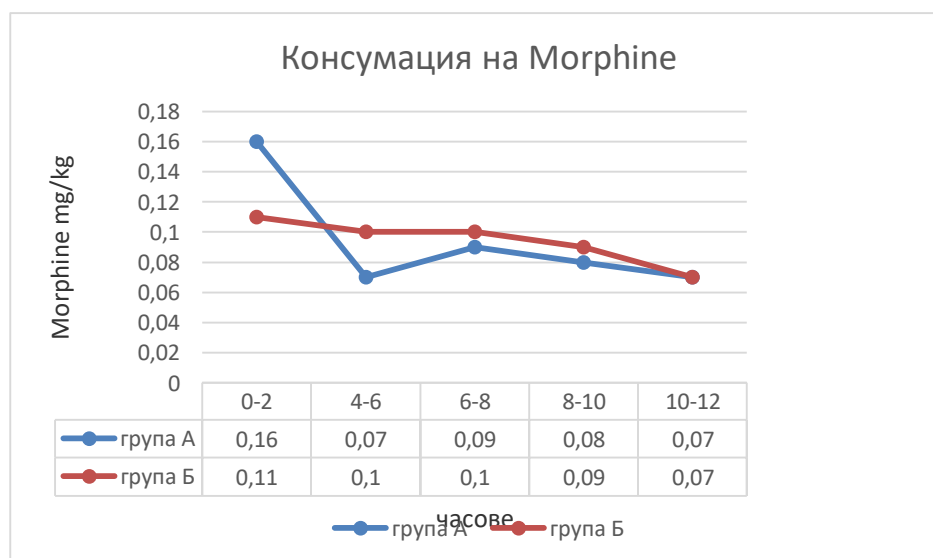
Възстановяването в най-ранния следоперативен период е сравнимо за двете групи. На фигура 12 са представени резултатите от измерване интензитета на болката в двете групи за първите 12 часа следоперативно (ранен следоперативен период).



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

От фигура 12 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 62,37 mm 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.

На фигура 13 е представена консумацията на Morphine за първите 12 часа след оперативната интервенция при двете групи пациенти.



Фигура 13. Консумация на Morphine (mg/kg) в ранния следоперативен период

От фигура 13 се вижда, че в група А средната стойност на използвания Morphine за първите два часа е 0,16 mg/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.

Обсъждане:

Резултатите от задача 1 показват, че различните ЕЕГ-производни индекси, какъвто е методът за ентропия, могат да са полезни за оптимизиране воденето на анестезия. Пациентите, които са мониторираны с модула за ентропия (група А) в сравнение с пациентите от контролната група, се възстановяват по-бързо по отношение на:

- спонтанно дишане;
- отваряне на очи;
- изпълнение на вербални команди;
- ориентация за време и място;
- транспортабилност от операционната зала до структурата за следоперативно наблюдение.

Относително малки промени в стойностите на ентропията клинически значимо намаляват консумацията на приложените медикаменти за анестезия и ускоряват събуждането при пациентите от група А.

За пациентите от група Б по време на анестезия се отчете допълнително приложение на:

- инхалационен анестетик
- Fentanyl – 3,38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD±0,8).

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

Проследените хемодинамични показатели (RRs, RRm, RRd и Ps) показват тенденция за по-високи стойности при пациентите от група А в сравнение с пациентите от група Б. От най-голямо значение за пациентите е мониторирането на пулсовата честота (Ps), като разликата е статистически значима. Разликите в хемодинамичните показатели са най-изразени през последните 15 минути от анестезията.

Възстановяването в следоперативния период е сравнимо за двете групи. Честотата на следоперативното гадене и повръщане, времето за престой в следоперативното отделение, общото състояние на пациентите, както и удовлетворението от аналгезията са сравними между двете групи.

В края на анестезията се подхожда с внимание с оглед опасността от твърде бързо събуждане на пациента.

Остава открит въпросът дали стойностите на RE-ентропията и RE-SE индекса предлагат различна информация относно интраоперативната ноцицепция в сравнение с хемодинамичните параметри.

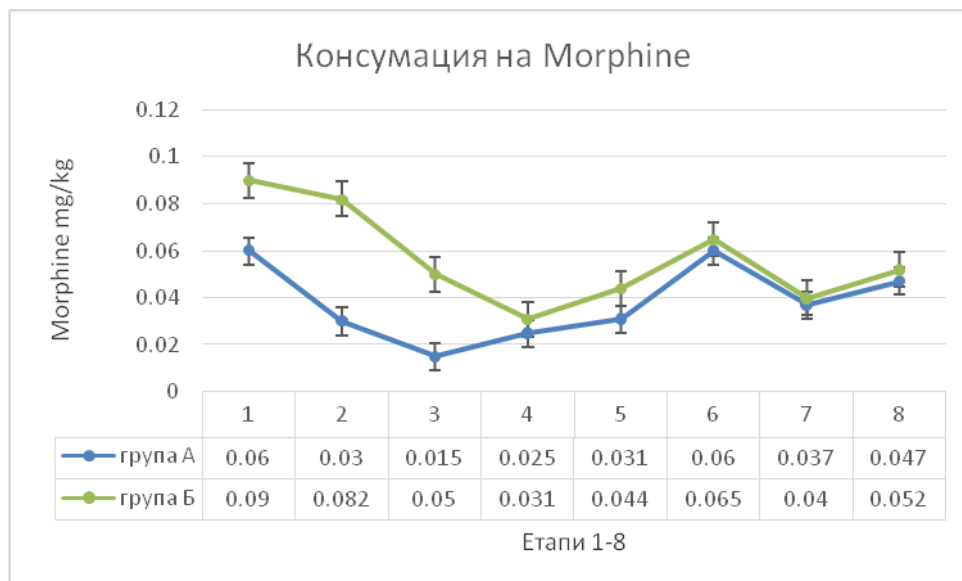
9.2. Резултати получени при сравняване на интравенозна аналгезия с Morphine и Ketamine, приложен в субанестетични дози на постоянна инфузия, и приложение на Morphine без Ketamine. Сравняване на постоперативна аналгезия с епидурална постоянна инфузия на смес от Ropivacaine и Morphine и интермитентно приложение 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 20.

Таблица 20. 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±15,4), при група Б е 158,4 мин (SD±13,1) ($p>0,05$). При пациентите от група А средното време за поискване на аналгетик е 32,7 минути (SD±5,81), а при пациентите от група Б е 17,2 минути (SD±4,18) ($p<0.001$). Средната консумация на Morphine за изследвания период в група А е 0,31 mg/kg (SD±0,16), а в група Б е 0,47 mg/kg (SD±0,17). На фигура 14 е представена консумацията на Morphine в отделните етапи на проучването в група А и група Б.



Фигура 14. Консумация на Morphine в отделните етапи на проучването

От фигура 14 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 (0-100 mm) при покой и при движение. На фигура 15 са представени обобщени данни за ВАС-покой при група А и група Б.



Фигура 15. Резултати от ВАС-покой 0-100 mm при пациенти от група А и група Б.

От фигура 15 се вижда, че средната стойност на силата на болката в покой, оценена по ВАС, в група А на етап 1 е 62,04 (SD±8,2) mm, а в група Б е 68,13 (SD±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 е представен на фигура 16.



Фигура 16. Интензитет на болката ВАС-движение (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 ($SD \pm 4,35$) ($p < 0.001$). На етап 4 средната стойност на ВАС при пациентите от група А е 68,60 mm ($SD \pm 16,62$), а при пациентите от група Б е 75,08 mm ($SD \pm 10,33$) ($p < 0.001$). 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 ($SD \pm 5,52$), а при група Б е 37,60 mm ($SD \pm 8,62$) ($p < 0.05$).

По време на престоя на пациентите в КАИЛ се проследяват показателите на хемодинамиката, честотата на дишане, кислородната сатурация. На таблица 21 са представени обобщени данни на посочените показатели при пациентите от група А и група Б.

Таблица 21. Данни за хемодинамичните параметри, дихателна честота и кислородна сатурация при пациентите от група А и група Б.

Етапи на проучването	Група А				Група Б			
	RRm mmHg (±SD)	Ps удара/мин ±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 21 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 радикална цистектомия с отворен достъп и деривация на урината чрез уретерокутанеостомия доведе до следните обобщени резултати.

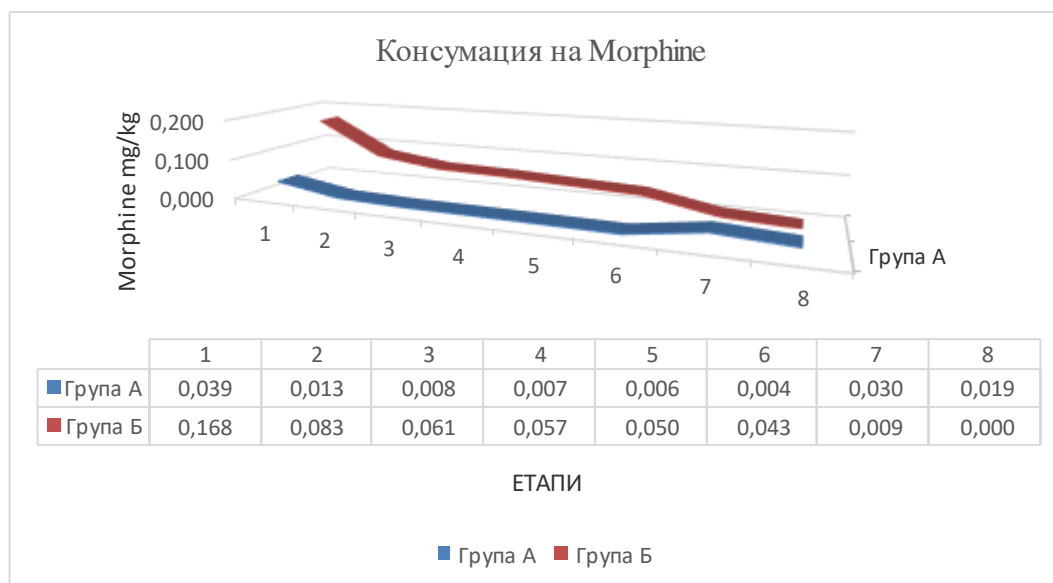
На таблица 22 са представени получените резултати относно продължителност на операцията, консумация на опиоид и нервно мускулен блокатор интраоперативно за група А и група Б.

Таблица 22. Продължителност на операцията, консумация опиоид и нервно-мускулен блокер интраоперативно в група А и група Б.

Показатели	Група А (±SD)	Група Б(±SD)	P 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 22 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), $p=0.09$. Интраоперативното време, необходимо за извършване на цистектомия, лимфна десекция и деривация на урината посредством уретрокутанеостомия в група А е средно 247,5 минути (SD±29.9), а в група Б е 257,5 минути (SD±37,76). Средната продължителност на операцията и консумацията на нервно-мускулен блокер интраоперативно са сравними между двете групи.

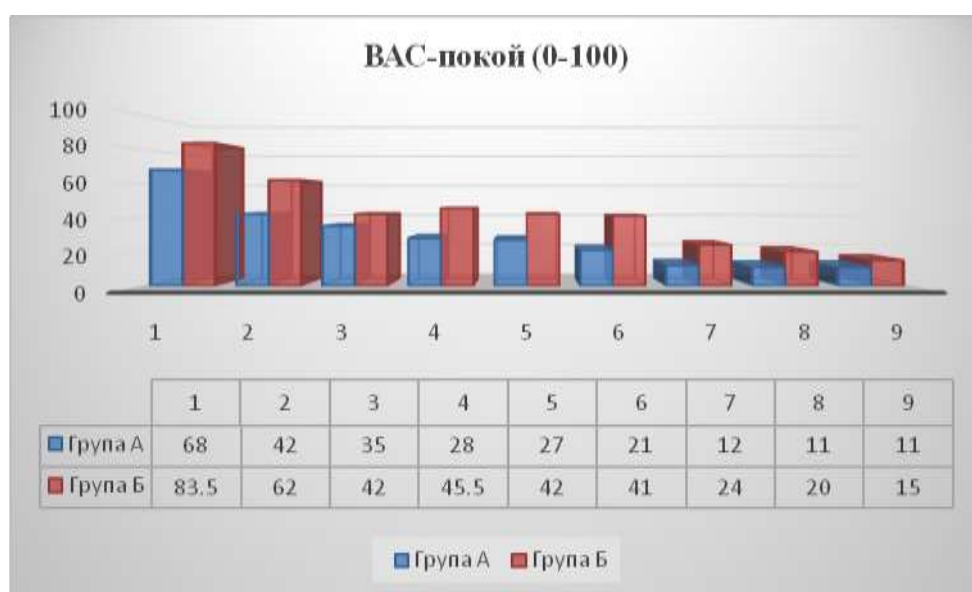
При постъпване в КАИЛ при пациентите от група А продължава постоянна инфузия на Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml на скорост 3-5 ml/h. Пациентите от група Б получават болус дози Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. Следоперативно епидуралният катетър се използва до 72 часа. От средната скорост на епидуралната инфузия е изчислена дозата на Morphine при пациентите от група А. Средната стойност на консумацията на Morphine следоперативно при пациентите от група А и група Б е представена на фигура 17 в отделните етапи на проучването.



Фигура 17. Средна консумация на Morphine mg/kg при пациентите от група А и група Б в етапите на изследването.

От фигура 17 се вижда, че консумацията на Morphine 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. 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). През етапи 7 и 8 консумацията на Morphine в група А е по-висока от тази в група Б: 0,030 mg/kg (етап 7) и 0,019 mg/kg (етап 8) в група А и 0,009 mg/kg в група Б (през етап 8 в група Б не е прилаган Morphine). През етап 9 в нито една от двете групи не се налага приложение на Morphine поради ниски стойности на ВАС.

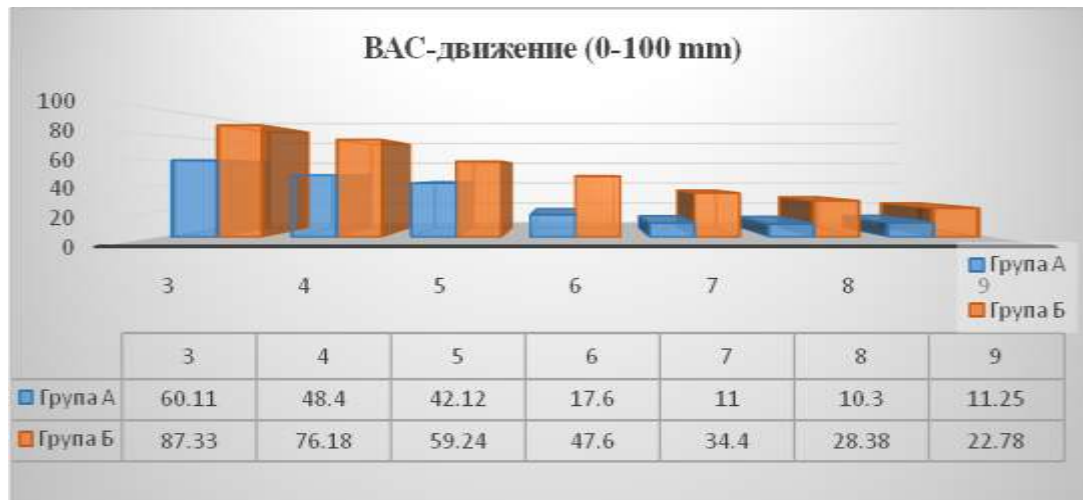
На фигура 18 е представена графично динамиката на интензитета на болката следоперативно при пациентите от група А и група Б.



Фигура 18. ВАС-покой (0-100 mm) при група А и група Б

От фигура 18 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±8.55), а в група Б е 83,5 mm (SD±8.89), (p<0.01). В следващите часове (етап 2) болката при пациентите от група А е 42 mm (SD±11.61), а при група Б е 62 mm (SD±16.51), (p<0.01). През етап 5 (10-ти час следоперативно) средната величина измерена по ВАС в група А е 27 mm (SD±7.8), а в група Б е 42 mm (SD±15.64), (p=0.03). През етап 6 интензитетът на болката в група А е със средна стойност 21mm (SD±6.14), а в група Б е 41 mm (SD±10.79), (p=0.04).

На фигура 19 е представена динамичната промяна в интензитета на болката, оценена при физическо усилие (ВАС-Д) в група А и група Б.



Фигура 19. Промени в стойностите на ВАС-Д при пациентите от група А и група Б

От фигура 19 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 операционния 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.

За периода от постъпването до 72-ри час следоперативно се мониторираат жизнените показатели на пациентите от група А и група Б. Получените резултати са представени на таблица 23.

Таблица 23. Проследяване на артериалното налягане, сърдечната честота, дихателната честота, сатурацията на кислорода.

Етапи на проучването	Група А				Група Б			
	RRm mmHg (±SD)	Ps/min ±SD	f/min ±SD	SpO2% (±SD)	RRm mmHg (±SD)	Ps/min (±SD)	f/min (±SD)	SpO2% (±SD)
Етап 1	88,43±13,8*	72,63±7,5	14±1,48	100±0,99	112,75±14,9	78,17±12,3	15±1,33	99±1,2
Етап 2	71,11±10,7*	76,21±11,8	15±1,6	99±1,37	115,17±12,3	81,03±19,4	14±2,66	98±4,5
Етап 3	80,98±16,6*	70,24±13,7	12,±2,5	98±1,44	103,85±17,6	79,63±17,1	13±3,42	98±2,2
Етап 4	93,43±14,2	69,47±8,1	14±2,7	98±1,42	109,57±10,7	79,41±15,8	15±1,44	99±2,1
Етап 5	103,56±13,3*	74,44±6,7	12±3,7	99±1,23	127,25±15,1	78,18±12,1	12±2,71	97±4,5
Етап 6	106,12±10,6	66,19±12,5	13±1,5	97±2,1	114,91±14,1	79,36±19,6	13±1,67	96±0,8
Етап 7	99,71±14,3	63,76±13,6	15±1,2	98±1,21	97,81±13,8	70,51±12,4	14±2,65	99±1,02
Етап 8	116,74±18,7	71,24±8,5	14±2,2	99±2,01	121,52±13,5	79,12±10,7	14±0,28	97±2,5
Етап 9	102,92±19,8	66,75±7,5	16±3,1	98±0,78	109,28±15,3	74,29±11,4	16±1,41	98±7,4

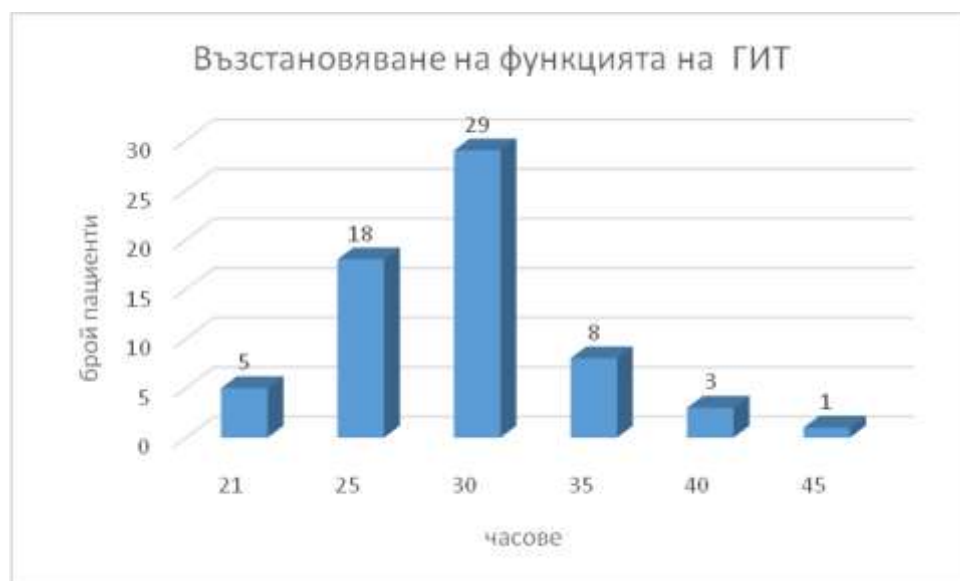
средно артериално налягане (RRm), сърдечна честота (Ps), дихателна честота (f), сатурация на кислорода (SpO2); *p<0.05

От таблица 23 се вижда, че 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. В група А средното артериално налягане през етап 1 е 88,43 mmHg (SD±13.8), а в група Б е 112,75 mmHg (SD±14.9). През етап 2 средното артериално налягане в група А е 71,11 mmHg (SD±10.7), а в група Б е 115,17 mmHg (SD±12.3). През етап 3 средното артериално налягане в група А е 80,98 mmHg (SD±16.6), а в група Б е 103,85 mmHg (SD±17.6). През етап 5 средното артериално налягане в група А е 103,56 mmHg (SD±13.3), а в група Б е 127,25 mmHg (SD±15.1).

При проследяване на средните стойности на сърдечната честота се наблюдават по-ниски стойности при група А спрямо група Б, но разликата не е статистически значима (p>0,05). През етап 1 средната стойност на сърдечната честота в група А е 72,63 удара/мин (SD±7.5), а в група Б е 78,17 удара/мин (SD±12,3). През етап 2 средната стойност на сърдечната честота е 76,21 удара/мин (SD±11,8), а в група Б е 81,03 удара/мин (SD±19,4). През етап 3 средната стойност на сърдечната честота при група А е 70,24 удара/мин (SD±13.7), а в група Б е 79,63 удара/мин (SD±17.1). През етап 5 средната стойност на сърдечната честота в група А е 74,44 удара/мин (SD±6,7), а в група Б е 78,18 удара/мин (SD±12,1).

Получените резултати за дихателната честота и кислородната сатурация при двете групи пациенти, оперирани за радикална цистектомия, са сравними и не се наблюдава значима разлика.

При пациентите от група А и група Б се проследи възстановяването на гастроинтестиналната функция по отношение на поява на флатуленция и наличие на колокообразна болка следоперативно. На фигура 21 са представени обобщени данни.



Фигура 21. 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 21 се вижда, че повечето пациенти възстановяват нормална функция на гастроинтестиналния 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 ($SD\pm 3.56$), $p > 0.05$.

Обсъждане:

Наличието на силна болка в следоперативния период увеличава риска от инциденти, обременява психиката на пациента, удължава се времето необходимо за рехабилитация и връщане към обичайната физическа активност (241). Приложението на Ketamine i.v. при група А води до значително намаляване на дозата на опиоид интра- и следоперативно, понижава се процентът на нежеланите реакции за изследвания период (до 72-рия час).

От получените резултати в настоящото изследване може да се обобщи, че интраоперативно използваната доза Fentanyl при пациентите от група А е по-ниска от тази при група Б. В постоперативния период в група А се наблюдава по-ниска консумация на Morphine (0,31 mg/kg) спрямо група Б (0,47 mg/kg), с което се потвърждава положителния ефект на Ketamine за редуциране дозата на опиоидите и ползата от него като медикамент за *preemptive* аналгезия. Като аналгетик при нужда (*rescue analgesic*) се използва 0,05 mg/kg Morphine i.v. и допълнителна доза по преценка на анестезиолога. Времето за първо поискване на аналгетик в група А е по-дълго от това в група Б.

Интензитетът на болката се оценява по субективен критерий. Сравняване на средната стойност на силата на болката в покой, оценена по VAS, в група А и група Б на етап 1 е с малка разлика, която не е от статистическо значение. На етапи 2 и 3 пациентите от група А изпитват по-слаба болка в сравнение с пациентите от група Б,

като разликата е статистически значима. В следващите часове интензитетът на болката в покой намалява и при двете групи пациенти. Изследването на болката в движение при смяна на позицията на пациента, извършване на тоалет в ранния следоперативен период е допълнителен маркер за оценка на качеството на аналгезията. Статистически значима разлика в интензитета на болката между двете групи се наблюдава през етапи 3, 4 и 6, като интензитетът на болката е по-слаб при пациентите от група А. При ВАС>30 mm се прилагат допълнителни аналгетични средства.

При наблюдаваните от нас пациенти се установи, че тези с хипертонични стойности на артериалното налягане се нуждаят от по-високи дози Morphine постоперативно. През ранните етапи на изследването се наблюдава по-стабилна хемодинамика при пациентите от група А. Нужно е да се отбележи, че средната доза Ketamine, която пациентите в група А получават, е под 50 mg за 24 часа и не би следвало да оказва значим ефект върху хемодинамиката. При пациентите от група А стойностите на средното артериално налягане през етап 1 и 3 са по-ниски спрямо група Б, като разликата е статистически значима ($p<0,001$). Сърдечната честота в етап 1, 3 и 5 е по-висока при пациентите от група Б, но разликата е малка и не е статистически значима. През останалите етапи на изследването артериалното налягане и сърдечната честота са съпоставими между двете групи.

Установи се, че приложението на Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml има предимства спрямо интермитентно приложение на Morphine 0.07-0.15 mg/kg i.v. при нужда. Започване на инфузията интраоперативно води до намаляване на консумацията на Fentanyl при пациентите от група А спрямо тези от група Б. Пациентите от група А изпитват значително по-слаба болка в покой и при движение от пациентите от група Б през целия период на изследването (до 72-рия час).

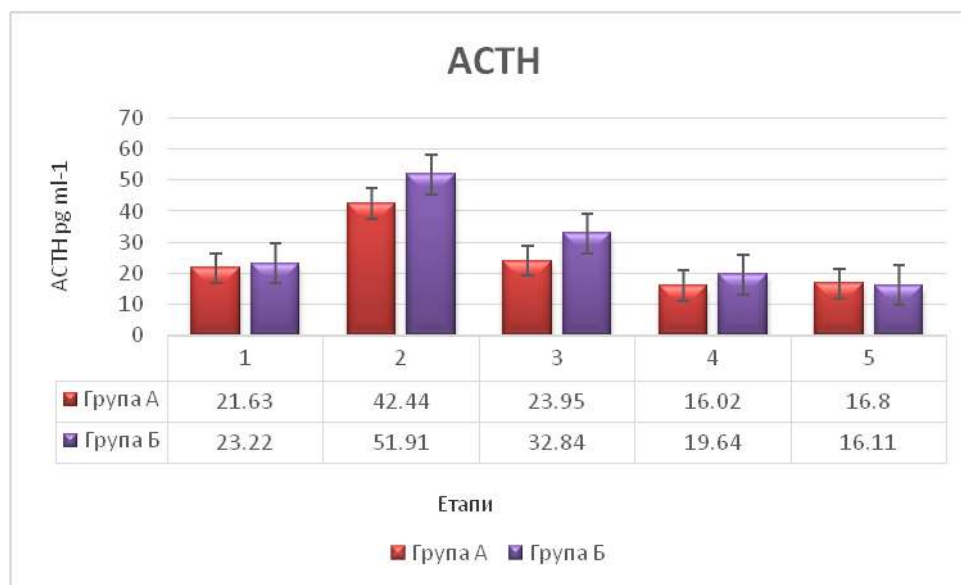
Факторите, които корелират с по-висок интензитет на болката при пациенти, оперирани за радикална цистектомия с уретерокутанеостомия като преживяна химиотерапия, възраст, пол, предшествващи операции в малкия таз бяха анализирани. По тези показатели пациентите от двете групи са сравними. Затова може да се направи заключение, че разликата в оценката по ВАС се дължи на приложения аналгетичен режим.

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 два възможност за по-ранно активно раздвижване на пациентите.

При сравняването на хемодинамичните показатели при двете групи пациенти се установяват по-ниски стойности на средното артериално налягане в група А спрямо група Б. През етап 1, 2 и 3 разликата е статистически значима. Поради наличието на епизоди на хипотония при 5 от пациентите в група А се наложи приложение на вазоконстрикторен медикамент – Ephedrine 0.1-0.3 mg/kg i.v. При пациенти с кормобидитет значими промени в стойностите на артериалното налягане са рискови могат да са причина за повишена заболеваемост и смъртност.

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

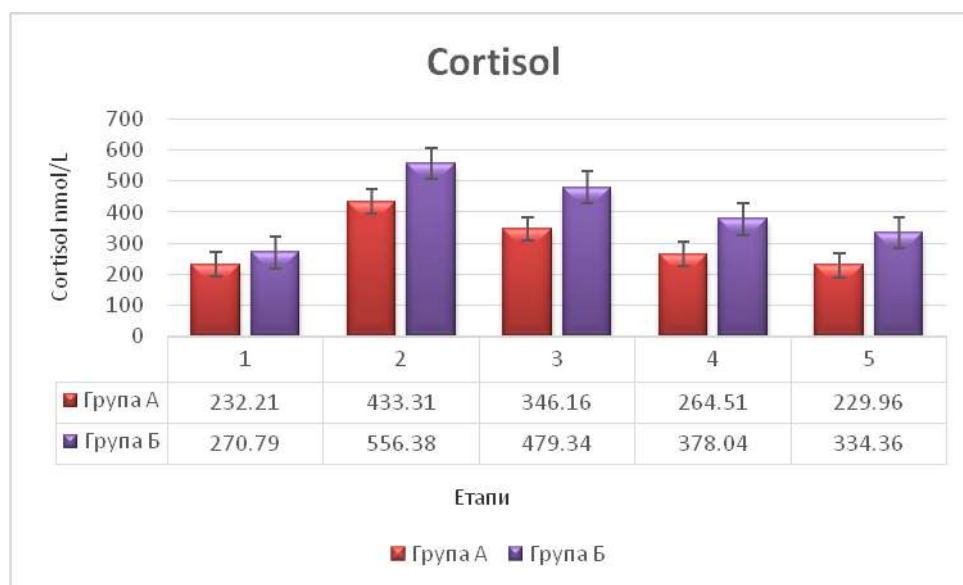
На фигура 22 са представени получените резултати при проследяване плазмените концентрации на АСТН при двете групи.



Фигура 22. Промени в стойностите на концентрацията на АСТН в различните етапи при група А и група Б.

От фигура 22 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 ($SD \pm 18,24$), 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 ($SD \pm 8,84$), а при група Б е 32,84 pg/ml ($SD \pm 6,77$), ($p < 0,003$). Разликата в плазмената концентрация на АСТН през етап 3 е статистически значима ($p < 0,007$). През етап 4 изследваните нива АСТН остават по-високи в група Б, но разликата между двете групи не е статистически значима ($p > 0,05$). В края на изследвания период концентрациите са сравними между двете групи.

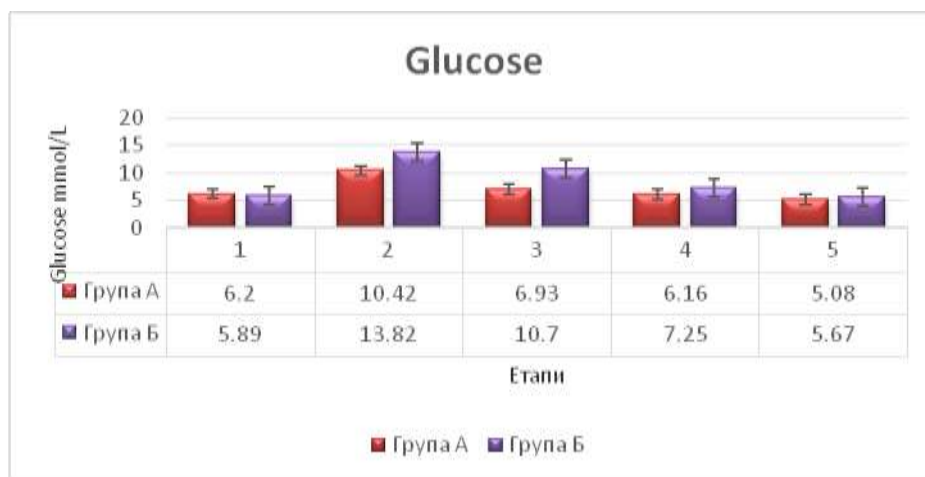
На фигура 23 са представени резултатите, получени при проследяване на концентрациите в плазмата на Cortisol.



Фигура 23. Промени в концентрацията Cortisol в различните етапи при група А и група Б

От фигура 23 се вижда, че плазмените нива на Cortisol през етап 1 от изследването, преди оперативния разрез, при група А е 232,21 nmol/L ($SD \pm 158,730$), а при група Б е 270,79 nmol/L ($SD \pm 126,9$), 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 ($SD \pm 104,6$), а при група Б е 556,38 nmol/L ($SD \pm 139,5$). 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 ($SD \pm 67,5$), а в група Б е 479,34 nmol/L ($SD \pm 115,3$) при $p < 0,05$.

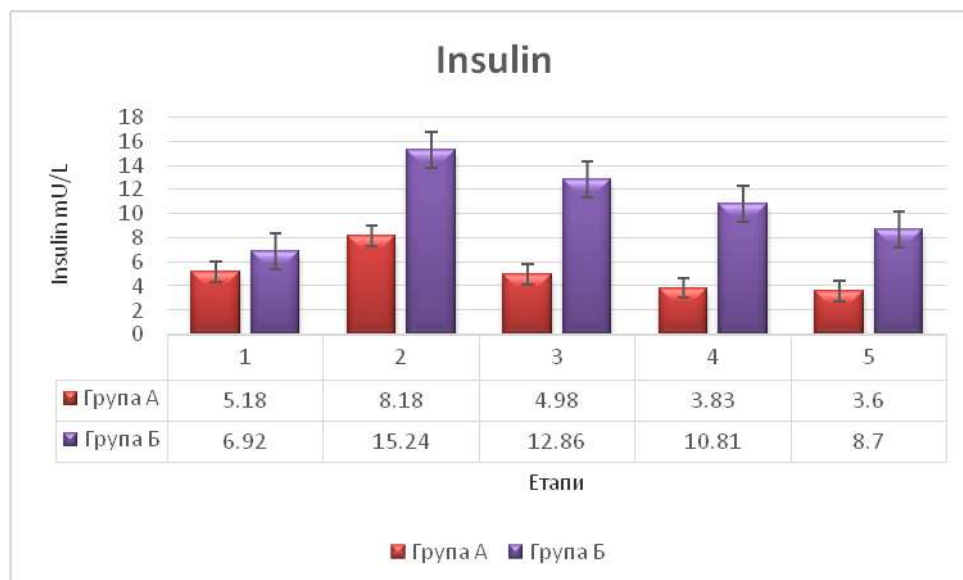
Следоперативното ниво на кръвната захар се повишава значимо. На фигура 24 са представени резултатите, получени при изследване на промени в серумните нива на Glucose.



Фигура 24. Промени в плазмената концентрация на Glucose в различните етапи на изследването в група А и група Б.

От фигура 24 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-независим захарен диабет (ИНЗЗД) са 26% (n=8), а тези в група Б с ИНЗЗД са 13% (n=4).

В ранния следоперативен период нивото на Insulin е високо, като в следващите етапи на проучването е с тенденция към понижаване. На фигура 25 са посочени резултатите, получени при изследване серумното ниво на Insulin.

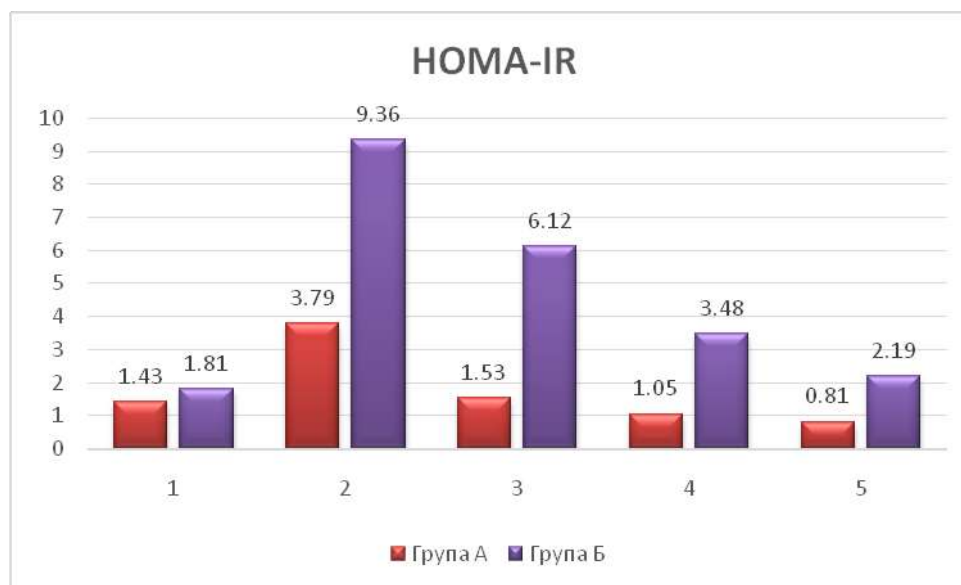


Фигура 25. Серумно ниво на Insulin при група А и група Б.

От фигура 25 се вижда, че разликите в средните стойности в етапи 2, 3, 4 и 5 са значими между двете групи. През етап 2 средната стойност на Insulin в група А е 8,18 mU/L (SD±1.14), а в група Б е 15,24 mU/L (SD±3.56), като ($p < 0,005$). Не толкова

очаквани са статистически значимите различия в етап 3 и 4 ($p < 0,001$). През етап 3 в група А средната стойност на Insulin е 4,98 mU/L ($SD \pm 2,03$), а в група Б е 12,86 mU/L ($SD \pm 3,10$). През етап 4 средната стойност на Insulin в група А е 3,83 mU/L ($SD \pm 0,98$), а в група Б е 10,81 mU/L ($SD \pm 2,68$). През етап 5 средната стойност на Insulin в група А е 3,6 mU/L ($SD \pm 2,32$), а в група Б е 8,7 mU/L ($SD \pm 4,03$), ($p < 0,05$).

На фигура 26 са представени резултати при сравняване на стойностите на индекс НОМА-IR при двете групи пациенти.



Фигура 26. Стойности на индекс НОМА-IR при група А и група Б.

От фигура 26 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 $p < 0,003$.

Обсъждане

При проследяване на невро-ендокринния отговор при пациентите от група А и група Б е видно, че при група А (пациентите с епидурална аналгезия) невро-ендокринният отговор е атенюиран.

От получените резултати за концентрация на АСТН във връзка с оперативната травма може да се заключи, че тя 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 ($p < 0,005$). Сравняване на плазмените концентрации на АСТН през етап 3 (12 часа следоперативно) разликата между група А и група Б е отново статистически значима ($p < 0,003$). На 24 и 48 час от изследването (етапи 4 и 5) стойностите на хормона в група А остават по-ниски, но разликата не е статистически значима.

Подобни резултати се наблюдават и при получените средни стойности на Cortisol. През етап 1 (базови нива на хормона) разликите между двете групи пациенти се дължат

на индивидуални особености, като стойностите са сравними. 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) ($p < 0,003$). През етапи 4 и 5 промените на Cortisol са сравними между двете групи, въпреки че в група А те остават по-ниски. Вероятно епидуралното приложение на локален анестетик интраоперативно е от ключово значение за наблюдаваните по-ниски нива на стресовите хормони в ранния постоперативен период.

За оценка на метаболитната компонента на стресовия отговор на организма постоперативно са изследвани Glucose и Insulin. Резултатите, получени за средната стойност на Glucose при група А и група Б през етапи 2 и 3 са статистически значими ($p < 0,05$). Нужно е да се отбележи, че 26% от пациентите в група А са с ИНЗЗД, а в група Б процентът на пациентите с ИНЗЗД е 13%. 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. През етап 1 стойностите на Insulin са съпоставими. Предвид сравнително големия процент пациенти в група А с ИНЗЗД (26%) вероятно обяснение за това е добър преоперативен контрол на заболяването. През етап 2 средната стойност на Insulin в група А е по-ниска от средната стойност на Insulin в група Б, като разликата е статистически значима ($p < 0,005$). През етапи 3 и 4 средната плазмена концентрация на Insulin остава по-ниска в група А ($p < 0,001$). През етап 5 наблюдаваната разлика се задържа и е статистически значима, като ($p < 0,05$).

От получените резултати след изчисляване на НОМА-IR индекса се установи, че разликата между двете групи е значима за етапи 2, 3 и 4. 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.

Проследяване на невро-ендокринния отговор 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, инициирана интраоперативно, да може 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.

9.4. 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 Fentanyl се установи каква е честотата на нежеланите реакции при пациентите от група А и група Б. Обобщените данни са представени в таблица 24.

Таблица 24. Нежелани реакции при пациентите от група А и група Б, включени в задача 1 за влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fentanyl

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 24 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. Пациентите оценяват пруритуса 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.

На таблица 25 са представени данните от оценка на съзнанието на пациентите, включени в задача 1 за влиянието на мониторинга на ентропията върху консумацията на Fentanyl.

Таблица 25. Седация при пациентите от група А и група Б, включени в задача 1 за влиянието на мониторинга за ентропия върху консумацията на Fenatnyl.

Степен	Характеристика	Група Аn (%)	Група Бn (%)
I	Буден	28 (87,5)	28 (90,3)
II	Сънлив, разбужда се при вербална стимулация	4 (12,5)	3 (9,67)
III	Сънлив, разбужда се при физическа стимулация	0	0
IV	Не се разбужда	0	0

От таблица 25 може да се направи извод, че не се наблюдава значимо потискане на съзнанието в постоперативния период при пациентите от група А и група Б. При четирима пациенти от група А и трима пациенти от група Б се наблюдава II степен на седация, при която пациентите отговарят на повикване по име и са ориентирани за време, място и собствена личност.

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 26.

Таблица 26. 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 26 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.

На таблица 27 е представена оценка на степента на седация при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2 за сравняване на постоперативна аналгезия с Ketamine и Morphine спрямо аналгезия с Morphine без Ketamine.

Таблица 27. Оценка на седацията при пациентите от група А и група Б

Степен	Характеристика	Група Аn (%)	Група Бn (%)
I	Буден	36 (85,7)	37 (92,5)
II	Сънлив, разбужда се при вербална стимулация	4 (9,52)	3 (7,5)
III	Сънлив, разбужда се при физическа стимулация	2 (4,76)	0
IV	Не се разбужда	0	0

От таблица 27 се вижда, че при пациентите от група А двама са с III степен на седация. При разбуждане 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 разбуждане са напълно контактни и адекватни. Полученият резултат в група А е ненапълно очкаван. 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 28.

Таблица 28. 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 28 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 затопляне. Извърши се доплер сонография и се установи наличие на малък

пристенен тромб. Приложи се симптоматично лечение, увеличаване на дозата на Слехане 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 един пациенти от група Б се регистрира епизод на клинично значима хипотония, която се овладя медикаментозно. Разликата по отношението на проява на хипотония при група А и група Б е статистически значима, като проявата е по-честа в група А. При двама от пациентите поставянето на ЕДК се случва от трети опит поради анатомична особеност и възрастови костни дегенеративни изменения. При 3-ма от пациентите в група А се установи наличие на парестезии, като при двама от тях усещането е в левия крак, а при един е в двата долни крайника. При пациентите от група Б се регистрираха епизоди на гадене (20,58%), като при 5,8 % са съчетани с vomitus. Антиеметичен препарат, прилаган по назначение, даде добър клиничен резултат. При 14,7% от пациентите се установи пруритус, който отмина спонтанно.

На таблица 29 е представена 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.

Таблица 29. Оценка на седацията при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2.

Степен	Характеристика	Група Аn (%)	Група Бn (%)
I	Буден	28 (93.3)	27 (79)
II	Сънлив, разбужда се при вербална стимулация	2 (6,6)	5(14,7)
III	Сънлив, разбужда се при физическа стимулация	0	2 (5,8)
IV	Не се разбужда	0	0

От таблица 29 се вижда, 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 анаестетик и опиоид) и група Б (интермитентна опиоидна аналгезия) се регистрираха нежелани реакции, които са обобщени в таблица 30.

Таблица 30. 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 30 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.

На таблица 31 е представена оценка на степента на седация при пациентите от група А и група Б, включени в задача 2 за сравняване на различни интраоперативни условия след лапароскопска радикална простатектомия.

Таблица 31. Оценка на седацията при пациентите от група А и група Б, включени в задача 3

Степен	Характеристика	Група Аn (%)	Група Бn (%)
I	Буден	29 (96)	24 (80)
II	Сънлив, разбужда се при вербална стимулация	1 (3,33)	5 (16,6)
III	Сънлив, разбужда се при физическа стимулация	0	1 (3,33)
IV	Не се разбужда	0	0

От таблица 31 се вижда, че 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.

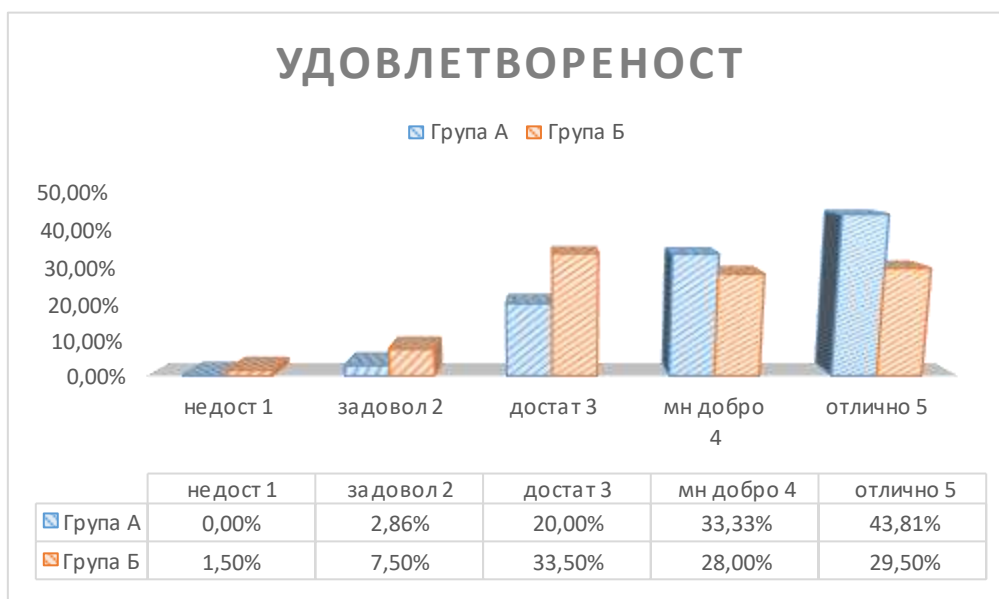
При изследване на удовлетвореността 45,94% от всички изследвани пациенти, включени в задачи 1, 2 и 3, дават обща оценка „отличен“, 32,04% дават обща оценка „много добър“. От всички пациенти 18,71% оценяват състоянието си, качеството на проведеното лечение, отношението на персонала като „достатъчно добро“, 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 27.



Фигура 27. Удовлетвореност на пациентите от група А и група Б, оценени по Ликертова скала.

От фигура 27 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 въпроса „Как оценявате състоянието си след анестезията?“ най-много пациенти (67,74%) дават оценка „отлично“ в група А, а в група Б най-големият дял пациенти (35,48%) дават оценка „много добро“. На въпроса „Как оценявате качеството на обезболяването?“ в група А най-големият дял пациенти (59,38%) дава отговор „много добро“, а в група Б 51,52% от пациентите отговарят „достатъчно“. На въпроса „Как оценявате метода на обезболяване?“ 50% в група А и 58,06% в група Б го определят като „много добър“. На въпроса „Как оценявате отношението на персонала към Вас?“ 75% в група А и 61,29% в група Б дават оценка „отлично“. На въпроса „Как оценявате удовлетвореността си от проведеното лечение?“ 84,3% от пациентите в група А отговарят „отлично“, 15,63% оценяват степента на удовлетвореност като „много добра“. На същия въпрос в група Б 48,39% отговарят „достатъчно“, 32,26% дават оценка на степента на удовлетвореност „много добра“.

На фигура 28 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 28. Удовлетвореност на пациентите от група А и група Б, оценени по Ликертова скала, включени в задача 2

От фигура 28 се вижда, че 43,81% от пациентите в група А дават обща оценка „отлична“ за степента си на удовлетвореност от лечението и престоя. Най-големият процент от пациентите от група Б (33,50%) дава оценка „достатъчно“ като обща оценка на удовлетвореността. На въпроса „Как оценявате състоянието си след анестезия?“ 40,48% от пациентите от група А дават оценка „много добро“, 28,57% дават оценка „отлично“ и 28,57% оценяват състоянието си като „достатъчно“ (3 от 5), а едва 2,38% съобщават, че състоянието им е „задоволително“ (2 от 5). В група Б 45% оценяват състоянието си след анестезия като „много добро“, 30% като „достатъчно доволен“, 15% съобщават че се чувстват „отлично“, а 10% „задоволително“. По отношение оценка на качеството на анестезията най-голям процент от пациентите от група А (57,14%) отговарят „отлично“, а в група Б най-голям процент от пациентите (45%) отговарят „достатъчно добре“. На въпроса „Как оценявате метода на обезболяване?“ 38,10% от пациентите от група А го намират за „задоволителен“, а 35% от пациентите в група Б го оценяват като „много добър“. Отношението на персонала е оценено от пациентите от група А като „отлично“ (61,90%), както и от преобладаващия брой на пациентите от група Б (52,50%). 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 29 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 29. Удовлетвореност на пациентите по Ликертова скала от група А и група Б, включени в задача 2

От фигура 29 се вижда, че 65% от пациентите от група А и 28% от пациентите от група Б са дали обща оценка „отлично“. Най-голям брой от пациентите от група Б (37,84%) дават оценка „много добро“. 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% 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%.

Обсъждане

При изследване на пациентите от задача 1 се установи, че най-често срещаната реакция е гадене и повръщане като разликата е съпоставима между двете групи. Причината за тази неприятна странична реакция е вероятно бързо приложение на болус доза Morphine. Състоянието успешно се повлия с прилагане на антиеметик.

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. Известно е, че един от нежеланите странични ефекти на Morphine е появата на пруритус, най-често в областта на горната част на торса и лицето. Проявата на пруритус отмина спонтанно, но дава отражение на общата оценка на удовлетвореността на пациентите.

Друга нежелана реакция е регистрирането 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. Овладяването на

хипотоничния епизод с вазоконстрикторен медикамент доведе до възстановяване на нормална хемодинамика без допълнителни усложнения. В група А и група Б не се наблюдават случаи на респираторна депресия и тромбемболизъм.

При изследване степента на съзнание в група А и група Б не се установи значимо потискане, дължащо се на резидуална постанестетична седация или страничен ефект от постоперативната аналгетична терапия. При общо 7 от пациентите се наблюдава II степен на седация по скалата на Filos et al. Пациентите се разбуждат при повикване по име и са ориентирани за време, място и собствена личност.

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, като резултатите са сравними между двете групи. Общата честота на проявата на пруритус е 17,14%. При пациентите от група А и група Б проявата е придимно в областта на торса и лицето в лека до умерена степен.

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. Средната честота на проява на гадене и повръщане е 19,6%. Назначаването на антиеметичен препарат два пъти дневно има добър клиничен резултат.

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 пациентите са контактни, леко объркани. Установяване на седация в групата с приложение на субанестетични дози Ketamine е недотам очакван резултат. Възможно е синергичното действие на двата аналгетика, съчетано с по-голяма податливост на индивидуално ниво да са причини за известна степен на потискане на съзнанието. В група Б се наблюдава II степен на седация при 7,5% от пациентите.

При наблюдение на пациентите от група А (епидурална аналгезия) и група Б (системна опиодна 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 оперативна намеса в областта на малкия таз рискът от тромбемболизъм е висок. В случая вероятно се касае за пристенен тромб във v. poplitea с голяма давност. Приложеното симптоматично лечение, по-продължителен постелен режим и увеличаване дозата на антикоагуланта беше достатъчно за овладяване на състоянието без допълнителни усложнения.

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. Причината за симптоматичната хипотония при пациентите от група А най-вероятно се дължи на инфузията на смес от локален анестетик и опиоид. След симптоматичното повлияване и коригиране на скоростта на инфузията 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, като при двама от тях усещането е в левия крак, а при един е в двата долни крайника. Коригирането на скоростта на инфузия се оказва достатъчна мярка, не се наложи преустановяване на инфузията.

При 20,58% от група Б се регистрира епизод на гадене и при 5,8 % - повръщане, което наложи коригиране на терапията и добавяне на антиеметичен медикамент по назначение. При 14,7% от пациентите от група Б се установи пруритус, който беше в лека до умерена форма без да налага допълнителна терапия.

При оценката на седацията при пациентите от група А се установиха двама с II степен, като при вербален контакт пациентите се разбуждат. В група Б при 5,8% от пациенти се установи сънливост и рабуждане при физическа стимулация (III степен на седация).

Удовлетвореността на пациента е важен резултат от приложеното болнично лечение. Общата оценка на удовлетвореността на пациентите е добра. 45,94% от всички изследвани пациенти, включени в задачи 1, 2 и 3, дават обща оценка „отличен“, 32,04% дават обща оценка „много добър“. Сравнително нисък е процентът на пациентите, които са дали най-ниска оценка „недостатъчно“ – 0,91%.

Отношението на персонала е важен компонент от цялостното възприятие на пациентите за престоя му в структурата за постоперативно наблюдение и лечение. 75% от пациентите от група А и 61,29% от пациентите от група Б са дали висока оценка (оценка 5) за отношението на персонала. 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 и отношението на персонала.

Задаването на конкретен въпрос за удовлетвореността от лечението дава възможност за по-широк обхват, който включва самооценка на психическото и физическо благосъстояние както и отразяване на неприятни усещания във връзка с лечението. На въпроса за удовлетвореността от проведеното лечение 84,3% от пациентите от група А дават отлична оценка. В група Б 32,26% от пациентите оценяват лечението като „много добро“.

Представянето на резултатите за степента на удовлетвореност при пациентите, включени в задача 2, е по групи в зависимост от прилаганата техника и метод за постоперативен контрол на болката. Пациентите от група А, при които интра- и постоперативно се прилага субанестетична доза Ketamine заедно с Morphine, дават висока обща оценка (5 от 5, отлично) на степента на удовлетвореност от анестезията, аналгезията, престоя в КАИЛ. Преобладаващият брой от пациентите от група Б (33,5%), при които се прилага интермитентна аналгезия с Morphine, дават средна обща оценка (3 от 5, достатъчно добър). Резултатите между двете групи са сходни по отношение на самооценката за състоянието след анестезията (в група А 40,48% и в група Б 45% дават оценка 4). Пациентите от група А изразяват по-висока степен на удовлетворение от качеството на аналгезията и отношението на персонала в сравнение с пациентите от група Б. Част пациентите от група А изразяват недоволство от това, че по време на престоя имат постоянна венозна инфузия, което ограничва движенията им и изисква повишено внимание, за да се избегне инцидентна екстракция на венозната линия. Това обяснява средната оценка (3 от 5), която пациентите от тази група дават за методиката на обезболяването. При пациентите от група Б се наблюдава средна удовлетвореност (3 от 5) от качеството на аналгезията, но много добра оценка на аналгетичната методика (4 от 5). При тази група пациенти се прилага Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. при поискване и по преценка на анестезиолога. Много голямо значение има човешкият фактор. От една страна индивидуалните особености на пациента (възпитание, култура, навици), а от друга готовността на персонала да откликне адекватно и своевременно на нуждата от аналгезия. Влияние оказват съобразителност, търпение, проявено от пациента, въпреки наличието на болка, нежелание да се

привлича вниманието на персонала или точно обратното – нужда от внимание и нисък болков праг. Това обяснява по-ниската обща оценка при пациенти, при които се прилага интермитентна опиоидна аналгезия при поискване. Степента на удовлетвореност от лечението при пациентите от група А е висока (оценка 5 от 5). При пациентите от група Б оценката на удовлетвореността от лечението е средна степен (оценка 3 от 5).

9.5. Алгоритми за клинично приложение.

Предложените алгоритми позволяват да се въведе в анестезиологичната практика мониторинг, базиращ се на съвременните представи за баланс между ноцицепция и антиноцицепция. Това би помогнало в ежедневната клинична дейност на анестезиолога, за да се осигури безопасност за пациента интра- и постоперативно.

Алгоритъм за титриране на дозата на Fentanyl по време на анестезия с Isoflurane според стойностите на RE-SE индекс, промените в хемодинамиката и контролиране на следоперативната болка:

Условия:

- Обща интубационна анестезия, поддържана с Isoflurane 0.8-0.9 MAC, постоянна инфузия с Fentanyl 0,015-0.03 mcg/kg/min, мускулна релаксация с болуси Atracurium 0,4 mg/kg по преценка на анестезиолога.
- Достигане на стабилно хирургично състояние: липса на хирургична стимулация след увод в анестезия, $P_s \pm 20\%$ от изходните стойности, $RR_m \pm 20\%$ от изходните стойности; $(RE-SE) < 10$;
- Определяне на ED (entropy difference: RE-SE): За долна граница на нормата за ED (цифровата стойност за RE-SE индекс), се приема стойността при липса на хирургична стимулация. Определят се средната ED и осредненият процент ED, еквивалентни на нула по време на този период;
- При достигане на така детерминираната нулева стойност скоростта (позицията) на перфузията с Fentanyl се намалява с 10%. Ако след 10 минути от намаляването на скоростта на перфузията ED остава под посочените гранични стойности (което се счита за негативен отговор), скоростта на перфузията с Fentanyl се увеличава с по 2,5% до 5% от изходните стойности.
- Горната гранична стойност на ED се определя първоначално при неадекватно ниво на опиоидите, например при наличието на помръдване/движения от страна на пациента или покачване на сърдечната честота и артериалното налягане с повече от 20% от изходните стойности. При посочените условия се приема стойност 9 като горна гранична стойност. Разликата във времените прозорци между двата параметъра на ентропията изисква стойността на ED да се осредни спрямо няколко отчитания, тъй като при включването на твърде малък брой отчитания на ED има опасност от промени в концентрацията (скоростта на перфузия на Fentanyl), които не са необходими. Обратното също е верно, при включване на твърде голям брой стойности системата бавно отчита промени в усещането за болка. Броят ED, които трябва да се осреднят, свързани с 95% специфичност да представят „реално“ покачване на стойностите, а не временната ситуация, която бързо се променя.
- При първоначално увеличение на скоростта на перфузията с 20%, ако след 10 минути не последва намаление на стойностите на ED под горната гранична стойност (считано за негативен отговор), се увеличава скоростта на перфузия на

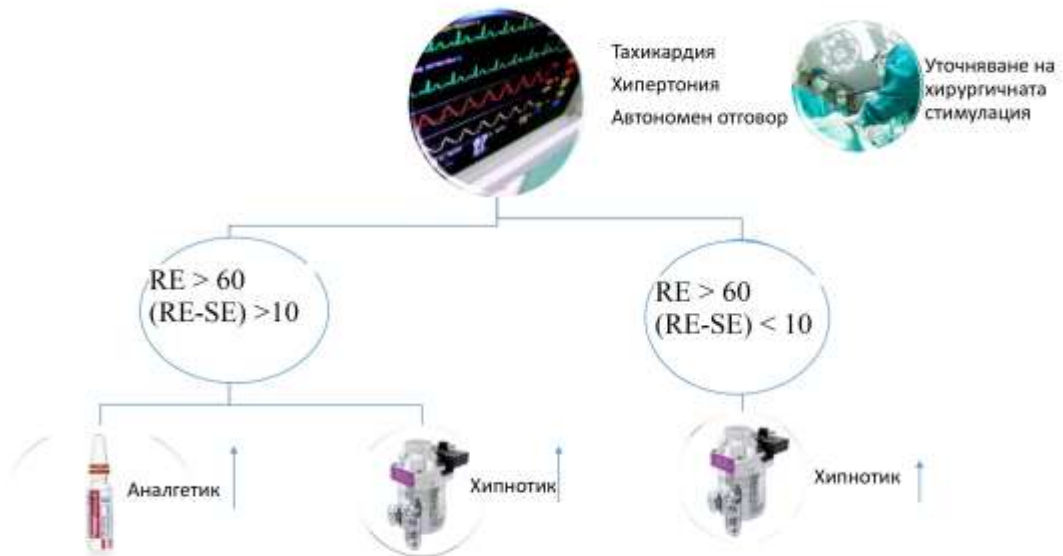
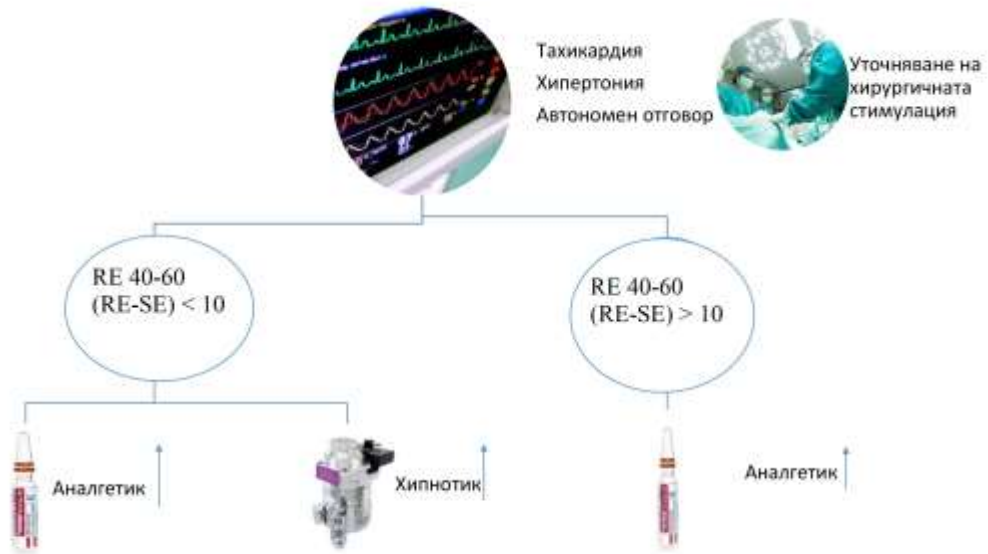
Fentanyl с още 5%, т.е. общо 25%, при позитивен отговор (спадане на стойностите на ED под горната гранична стойност), при което увеличената скорост на перфузията се намалява с 5%, т.е. остава 15%. Накрая, заключващият период след увеличението на Fentanyl, по време на който не се допуска по-голямо увеличение, се определя при изследване на всеки позитивен резултат и измерване на времето, за което увеличената стойност на ED се връща под горната гранична стойност. Времето, за което се наблюдават 95% от позитивните резултати се приема за заключващ период.

- Анестезията се провежда в съответствие с посочения алгоритъм по отношение перфузията на Fentanyl, при липсата на клинични контраиндикации за предлаганите промени. Обемният процент Isoflurane се увеличава или намалява за постигане стойност на SE-ентропията 50. Неинвазивно артериално налягане се измерва на всеки 5 минути в началото, а след това на 10 минути. При промяна в стойностите на сърдечната честота и артериалното налягане с над 20% се увеличава обемният процент на Isoflurane с 0.2.

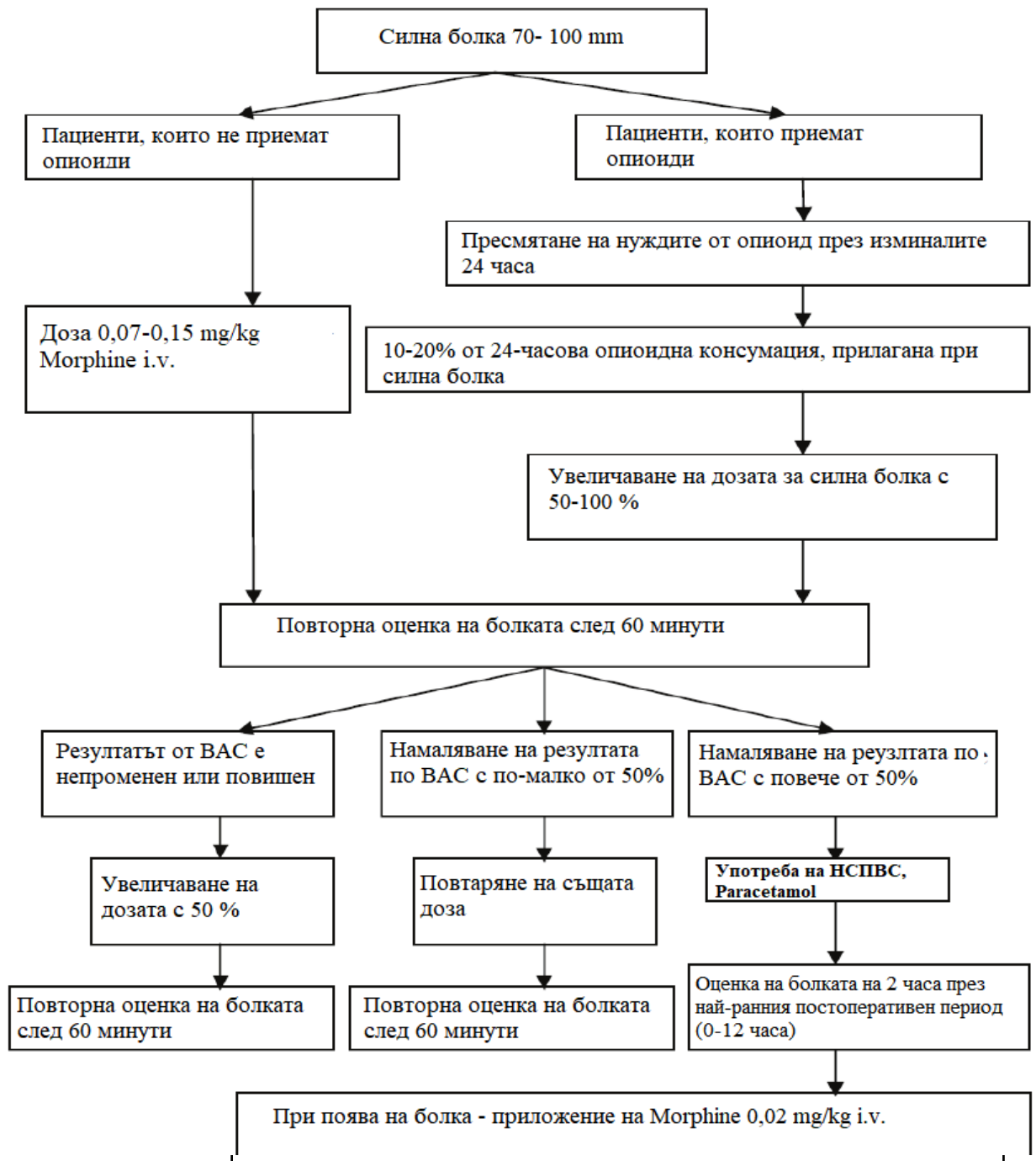
Целта на така посочения алгоритъм е:

- да се постигне по-добър баланс ноцицепция/антиноцицепция;
- да се постигне по-бързо и гладко събуждане от анестезия;
- по-кратко време за достигане ориентация за време и място след края на оперативната интервенция;
- да се намали честотата на следоперативното гадене и повръщане (най-вече като нежелан ефект на опиоидите);
- да се постигнат по-ниски стойности на визуалната аналогова болкова скала непосредствено след екстубацията.
- RE-SE индекс до момента остава актуален показател за ориентировъчно титриране на аналгетиците. Интерпретирането на стойностите при конкретния пациент е изкуство. Нужно е то да се владее от анестезиолога, който има и известен опит за работа с модула за ентропия.
- Практически насоки за употреба на модула за ентропията:
 - ❖ Доброто прилепване на електродите е от значение за създаването на импеданс с кожата и отчитане на надеждни стойности;
 - ❖ Всяка промяна на позицията на пациента може да доведе до разместване или отлепяне на електродите, съответно отчитане на фалшиви стойности.

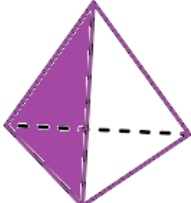
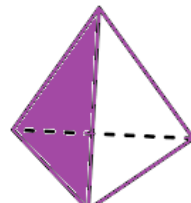
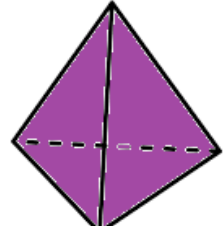
Алгоритъм 1: Примерна схема за клинично поведение въз основа на стойностите на RE-ентропия и RE-SE индекс, в съчетание с клиничните признаци.



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



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

НОМА-IR индекс	Стойности	Вероятна интерпретация	Преценка на пациента, оперативната ситуация, мероприятия
 НОМА-IR	< 2	Добра инсулинова чувствителност	Пациент с нисък риск от развитие на постоперативна инсулинова резистентност. Очакван кратък период на възстановяване
 НОМА-IR	2 – 5	Повишен риск от инсулинова резистентност добър гликемичен контрол	Препоръчително е при липса на контраиндикации приложение на регионална аналгезия постоперативно
 НОМА-IR	>5	Понижена чувствителност на тъканите, инсулинова резистентност	Препоръчително е приложение на регионална аналгезия. Завишен контрол на кръвната захар. Прилагане на минимално инвазивни оперативни техники.

10. 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% (31). 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. Най-голям е броят на пациентите с доказан карцином на простатната жлеза и оперативна интервенция - простатектомия с отворен достъп – 82. На второ място е броят на пациенти с доказан карцином на пикочния мехур за радикална цистектомия с отворен достъп – 64, следвани от броя пациенти, оперирани за нефректомия с лумбален достъп – 55. На четвърто място е групата пациенти, при които е извършена нефректомия с трансперитонеален достъп – 16. Пациенти с бъбречна калкулоза, включени в проучването, са 28, при 14 от които е извършена нефролитотомия и при 14 – пиелолитотомия. При 23-ма пациенти е извършена трансперитонеална нефректомия. Най-малък е броят на пациентите, при които е извършена парциална резекция на бъбрек – 8. Всички тези пациенти са в различна степен на развитие и проява на болестта, която по механизма на туморно-медираните процеси се намесва във физиологичния метаболизъм и влияе на останалите органи и системи в организма.

Настоящото проучване е фокусирано върху оптимизиране на постоперативната аналгезия посредством няколко способа. От една страна се търси достъпен метод за мониториране на интраоперативния баланс ноцицепция/антиноцицепция. От друга страна се извършва 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. На края, но не на последно място, е извършен анализ на най-честите усложнения след урологични оперативни интервенции и установяване степента на удовлетвореност на пациентите.

Ноцицепцията не е субективно чувство както болката, а физиологично кодиране и обработване на ноцицептивните стимули. Ноцицепцията и болката могат да съществуват независимо една от друга. 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 (242). 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.

Резултатният индекс от ЕЕГ- и ЕМГ-активността се обозначава като ентропия и се счита като показателен за хипнотичния ефект на прилаганите анестетични средства. 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 може да се отдаде на факта, че ноцицепция-свързаното активиране на ЕМГ започва под 20 Hz, т.е. отразява се от стойностите на SE-индекса (243). 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 по-ниски концентрации на анестетиците в края на операцията, преди събуждане на пациентите (244). На монитория дисплей стойностите на SE варират между 0 (потиснат сигнал от електроенцефалограмата, сочеща твърде задълбочена анестезия) и 91 (посочва будно състояние). RE стойностите варират между 0 и 100. Стойността на RE е винаги по-висока или равна на стойността на SE. Когато не е на лице активност от ЕМГ, SE и RE са с една и съща стойност. Целта на различен обхват на двата индекса е ЕМГ активността да може да се отчете по време на цялата анестезия. Това повишава RE над SE.

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.

От 63-мата пациенти най-голям е броят на оперираните за нефректомия с лумботомия – 19, следвани от 11 пациенти, оперирани за радикална простатектомия с отворен достъп. На трето място е групата оперирани пациенти за нефректомия с трансперитонеален достъп – 9, следвани от броя пациенти, оперирани за парциална резекция на бъбрек – 7, нефролитотомия – 7 и пиелолитотомия – 6. Пациентите с анестезиологичен риск ASA II са 25, а пациентите с ASA III са 38. Средната възраст на изследваните пациенти в група А е 63,77 год. ($SD\pm 5,03$), а на тези в група Б е 57,86 год. ($SD\pm 5,54$).

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 апликация на 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, съзене, 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 (245, 246). 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. Резултатите от задача 1 са в съответствие с по-ранни проучвания, при които се използва методиката за ентропия. (3). Wheeler, P. et al. съобщават, че повишаването на RE-ентропия, която отразява фронталната ЕМГ (фЕМГ) активност, може да послужи за определяне на неадекватно ниво на анестезия и дисбаланс между ноцицепция и антиноцицепция (247). Получените от нас резултати се потвърждават и от други изследователи (248, 249, 250). Vakkuri, A. et al. 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 (248). Ngai, L. et al. потвърждават, че метода за ентропия осигурява двупосочен анализ – от една страна относно дълбочината на анестезията, а от друга относно

интраоперативната аналгезия (249). Допълване на стандартния интраоперативен мониторинг с проследяване на RE-SE индекса на модула за ентропия може да послужи за титриране на опиоидите. Подобни са и резултатите на Mathews, D.M. et al., които използват система за обратна връзка, основана на RE-SE разликата за титриране на Remifentanil при пациенти в ортопедична хирургия (250). Авторите правят заключение, че е възможно посредством метода за ентропия да се осигури допълнителна информация за баланса ноцицепция/антиноцицепция. Обаче те не изследват консумацията на Remifentanil по време на обща анестезия. Gruenewald, M. et al. също прилагат разликата RE-SE за титриране на Remifentanil и установяват, че RE-SE индекса води до по-ниска консумация на Remifentanil в сравнение със стандартната практика по време на обща анестезия с Propofol-Remifentanil (251). Все още RE-, SE- и индекса RE-SE не са валидирани като инструмент за оценка на баланса ноцицепция-антиноцицепция.

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 (252, 253).

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 ВАС 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 ВАС 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 (254, 255).

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 (3).

От направения литературен преглед може да се направи извод, че интраоперативната опиоидна консумация вероятно се понижава при наличие на ноцицептивен мониторинг в сравнение със стандартен мониторинг. Резултатите от задача 1 показват статистически значимо понижаване на консумацията на Fentanyl. Във връзка с постоперативната опиоидна консумация, интензитета на болката в ранния постоперативен период и постоперативните странични ефекти не се наблюдава статистически значима разлика между наблюдаваните групи пациенти.

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. С натрупването на повече анестезиологичен опит и данни в бъдеще е възможно да се направят допълнителни изводи и да се въведат стандарти за ежедневната употреба на ентропията, като сравнително финансово изгоден интраоперативен мониторинг.

Все още не е установено дали рутинното мониториране на ноцицепция/антиноцицепция посредством метода за ентропия може да доведе до промяна в дозирането на аналгетиците (253). Обаче са налични литературни данни в достатъчен обем, които потвърждават, че контролираното прилагане интраоперативно на опиоиди посредством мониторинг на баланса ноцицепция/антиноцицепция може да послужи за предотвратяване на предозиране на опиоидите, индуцирано от опиоидите хипералгезия, странични реакции и осигуряване на по-кратко време за извеждане от анестезия (7, 242, 256, 257).

Интраоперативният баланс ноцицепция/антиноцицепция 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 (218). 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 (258). Ketamine се залавя некомпетативно за фенциклидин-свързващото място на NMDA рецептори и ги модифицира чрез алостеричен механизъм (259). 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 (260).

Интравенозно приложен Ketamine като допълнителен елемент на мултимодалния контрол на болката интра- и постоперативно намалява постоперативната опиоидна консумация и интензитета на болката (9, 261). Обаче в други проучвания не се установява подобна полза от неговото приложение (262, 263). 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 (263). 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 пол и 34 са от женски пол. Средната възраст на изследваните пациенти от група А е 56,90 год. ($SD\pm 4,29$), а при пациентите от група Б е 63,05 год. ($SD\pm 3,64$). Най-голям е броят на пациентите, оперирани за нефректомия с лумбален достъп: общо 36, следвани от броя пациенти, при които е извършена пластика на уретера: 12. На трето място е броят на пациентите, оперирани за простатектомия с отворен достъп: 11, следвани от пациентите оперирани за пиелолитотомия: 8. На следващо място е групата пациенти, оперирани за нефректомия с трансперитонеален достъп: 7, и нефролитотомия: 7. Най-малобройна е групата пациенти с парциална резекция на бъбрек: 1. Пациентите с анестезиологичен риск по ASA – ASA II са 35, а пациентите по ASA III са 47.

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. Интраоперативно се прилага първоначална болус доза Fentanyl 1.0-1.5 $\mu\text{g/kg}$ i.v. и допълнителни болус дози Fentanyl 0,5-1.0 $\mu\text{g/kg}$ i.v. Средната доза Fentanyl i.v., използван интраоперативно при група А е 3,80 $\mu\text{g/kg}$ ($SD\pm 1,28$), а в група Б е 4,42 $\mu\text{g/kg}$ ($SD\pm 3,23$). 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.

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 ($SD\pm 0,17$), ($p<0,001$). 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. В група А на етап 1 е 62,04 mm ($SD\pm 8,2$), а в група Б е 68,13 mm ($SD\pm 10,3$), 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. За да се предотврати патологична болка, Ketamine трябва да се прилага по време на операцията и известно време след това (264).

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 ($SD\pm 3,73$), а в група Б е 77,23 mm ($SD\pm 4,35$) ($p<0,001$). На етап 4 средната стойност на ВАС-движение при пациентите от група А е 68,60 mm ($SD\pm 16,62$), а при пациентите от група Б е 75,08 mm ($SD\pm 10,33$) ($p<0,001$). 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 ($SD\pm 5,52$), а при група Б е 37,60 mm ($SD\pm 8,62$) ($p<0,05$). Cengiz, P., et al. също установяват, че резултатите от ВАС са значително по-ниски в групата, която получава Ketamine спрямо плацебо групата (265).

Дозирането на Ketamine, използван за целите на острата оперативна болка, се влияе от редица фактори в това число и от това каква е очакваната сила на постоперативната

болка. 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 (266). При редуциране дозата на Ketamine на половина de Kock, M. et al. не отчитат положителен резултат по отношение на постоперативната болка и консумацията на Morphine (266). Цитираните резултати частично съвпадат с получените от нас резултати. Протоколът на проведеното от нас проучване не включва дългосрочно проследяване, което ще е обект на бъдеща работа.

След гастректомия и голяма по обем бъбречна операция с обща анестезия, Ketamine води до подобряване на качеството на постоперативната аналгезия (267). При по-малко болезнени процедури приложението на 0,5 mg Ketamine i.v. болус преди инцизията и последваща инфузия в доза 120 µg/kg/h за 12 часа и последващо редуциране 60 µg/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 ($SD \pm 5,81$), а при пациентите от група Б е 17,2 минути ($SD \pm 4,18$) ($p < 0,001$). В резултатите от изследването, проведено от Cengiz, P., et al. също се посочва по-дълъг период от време до първо поискване на аналгетик при пациентите, при които се прилага субанестетична доза Ketamine спрямо контролна група (265). Получените данни сочат, че е възможно Ketamine да бъде използван като средство за превантивна аналгезия.

При наблюдаваните от нас пациенти се установи, че тези с хипертонични стойности на артериалното налягане се нуждаят от по-високи дози Morphine за 48 часовия период. През ранните етапи на изследването се наблюдава по-стабилна хемодинамика при пациентите от група А. При пациентите от група А стойностите на средното артериално налягане през етап 1 и 3 са по-ниски спрямо група Б, като разликата е статистически значима ($p < 0,001$). Сърдечната честота в етап 1, 3 и 5 е по-висока при пациентите от група Б, но разликата е малка и не е статистически значима. През останалите етапи на изследването артериалното налягане и сърдечната честота са съпоставими между двете групи.

Проследяване на жизнените показатели в следоперативния период има за цел да се оцени ефектът на контрола на болката посредством обективизиране. Връзката между артериалното налягане и постоперативната болка е с важно физиологично значение и предизвиква значим клиничен интерес. Хипертонични стойности на артериалното налягане и хипоаналгезия е биологичен механизъм за защита на организма от по-нататъшно увреждане. Посредством барорецепторен механизъм се регулират десцендентните инхибиращи пътища на болката (268). Точната взаимовръзка между артериалното налягане и болката не е докрай изяснена.

Наличието на хипертонични стойности обичайно се дължи на комплекс от причини, като болката е само един от тях. След сравняване различията в постоперативната болка и пола на пациентите в редица проучвания Zheng, H. et al. установяват, че възрастта и наличието на предоперативна болка са сред най-значимите фактори за полови различия в следоперативната болка (269). За това ние извършихме допълнителен анализ на данните въз основа на пола на пациентите. Средната възраст на пациентките в двете групи е 55,4 години и някои от жените може да имат менопаузни или комплексни хормонални причини, които да водят до по-високи стойности на артериалното налягане от една страна и по-изразено усещане за болка, от друга. Остава открит въпросът дали женският пол е прогностичен фактор за постоперативна болка, особено при по-възрастните жени (на възраст над 50 години).

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 (270). 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 наблюдаваните пациенти от задача 2 не се установи респираторна депресия, дефинирана като $SpO_2 < 92\%$, $RR < 8-10$. Причината вероятно е приложеният стриктерен мониторинг, мултимодален подход и внимателно дозиране на опиоидите постоперативно.

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. В проведено проучване от Snijdelaar, D.G. et al. получените резултати от нас се потвърждават (271). Според някои автори появата на странични ефекти е основна причина за ограничаване употребата на този медикамент (272, 273). 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 (273). Добавянето на бензодиазепини или алфа-2 агонисти към терапията обикновено ограничават проявата на странични ефекти (274). Дълготрайна употреба на Ketamine е свързана с риск от поява на медикаментозно индуциран хепатит, хеморагичен цистит и вероятно когнитивен дефицит (272).

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 (275). Weinbroum, A.A. et al. 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 (275).

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. Ketamine е най-ефективен за редуциране на постоперативна болка при големи по обем операции, намалява опиоидната консумация особено през първите 6 постоперативни часа без поява на значими шизотипни симптоми. Често употребата на Ketamine е ограничена заради получени резултати, съпоставими с плацебо. Това е така в случаите, в които се прилага в твърде ниска доза поради опасения от нежелани реакции. Персонализирано, внимателно и грижливо дозиране на този медикамент има място като елемент на съвременната терапия на остра постоперативна болка (273).

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 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 (329). Докато получените данни при други проучвания не доказват този ефект (330). Нужни са

допълнителни широкомащабни рандомизирани проучвания за проследяване на ефекта му в дългосрочен план и уточняване на неговата ефективна доза 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 (276). 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 (277). 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 (278). Същевременно е вярно, че ограничената експозицията на опиоиди посредством епидурална техника, намалява риска от потенциална опиоидна зависимост след дехоспитализация на пациентите (279). 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 са с физически статус, оценен по ASA са 16, ASA-III и 14, ASA-II. Пациентите от група Б оценени ASA III са 19 и ASA II са 15. 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 ВАС 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. При проследяване на средните стойности на сърдечната честота се наблюдават по-ниски стойности при група А спрямо група Б, но разликата не е статистически значима ($p>0,05$). 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 (280). 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 гастроинтестиналната 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. Повечето пациенти възстановяват нормална функция на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) в интервала 26-30 часа постоперативно.

При пациентите от група А и група Б се проследи възстановяването на гастроинтестиналната 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. Повечето пациенти възстановяват нормална функция на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) в интервала 26-30 часа постоперативно. При пациентите от група А възстановяването на физиологична перисталтика е средно на 21-вия час (SD±3.08), а при пациентите от група Б на 25-ия час (SD±3.56), $p > 0.05$. Според някои изследователи гастроинтестиналната функция е подтисната 2-3 дни след абдоминална хирургия (281). В случая на радикална цистектомия с екстракорпорална деривация на урината не се извършва тънкочревна резекция и формиране на неомехур. Въпреки това при стандартни постоперативни грижи и системна опиоидна аналгезия възстановяването на физиологична перисталтика е забавено. Парентералното и епидурално приложение на опиоиди нарушава възстановяването на нормалната функция на ГИТ, като забавя изпразването на стомаха и интестиналния пасаж. Епидуралното приложение на комбинация от опиоид и локален анестетик може да минимизира тези странични ефекти на опиоидите. Симпатиков блок от епидурално приложен локален анестетик може да атенюира постоперативното инхибиране на гастроинтестиналния мотилитет. Системната абсорбция на епидурално приложените локални анестетици може да редуцира инфламаторния отговор и риска от постоперативния илеус (282, 283). Ropivacaine е чист лявовъртящ стереоизомер и

дълго-действащ амиден локален анестетик, който се използва широко за локална анестезия, постоперативна аналгезия, епидурална инфузия. По-ниската липофилност на медикамента се свързва с по-ниска честота на невротоксичност и кардиотоксичност (284). В настоящото проучване Ropivacaine е медикамент на избор за епидурално и локално приложение.

В съответствие с посочените механизми, експериментални данни сочат, че епидурална аналгезия с локални анестетици намалява продължителността на интестинална пареза, увеличава силата на дебелочревните контракции (285).

Мета-анализ на данни от Cochrane при пациенти след коремни операции сочи, че епидурална аналгезия с локални анестетици редуцира времето, необходимо за възстановяване на гастро-интестиналната функция в сравнение със системно приложение на опиоиди или опиоидна моноинфузия през епидурален катетър (286). Гастро-интестиналната функция се възстановява 24-37 часа след операции в коремната кухина (287).

Резултатите в настоящото проучване сочат, че при сравняване на епидурално приложение на смес от Ropivacaine 3 mg/ml и Morphine 0,1 mg/ml с интермитентно приложение на Morphine i.v. 0,07-015 mg/kg, епидуралната техника има предимства. При пациентите след радикална цистектомия с уретерокутанеостомия с долна срединна лапаротомия от група А (епидурална аналгезия) интензитетът на болката е по-нисък при покой и движение 72 часа постоперативно. Налице е тенденция за по-ранно възстановяване на ентералния прием и мобилизиране на пациентите от група А (епидурална техника).

Получените резултати се потвърждават от по-ранни проучвания, като авторите съобщават за по-добро качество на аналгезията и възстановяване на пациентите (14, 288). Тези проучвания са провеждани при пациенти в коремната хирургия (288, 289). 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 (288, 289). 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 (290). 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% (291, 292). 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 отношение наличието на болка между пациенти, които са обезболявани с епидурална техника и такива, които са обезболявани с други методи (293).

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.

В България радикална цистектомия с отворен достъп все още е „златен стандарт“ за лечение на инвазивен карцином на пикочния мехур (15). Същевременно с напредването на съвременните технологии се натрупва все повече клиничен опит с минимално инвазивни урологични техники. Минимално инвазивният подход предлага значими ползи за пациентите в лечението на новообразувания в урогениталния тракт. Такъв подход е робот-асистираната цистектомия с интракорпорална изграден неомехур. Все още рядко изпълнявана операция в Европа, за първи път извършена в България през 2018 г. В тези случаи регионалните техники отстъпват своята челна позиция на други по-малко рискови и същевременно ефективни техники, като ТАР блок, комбинирана медикаментозна аналгетична терапия.

С цел минимално инвазивните техники да бъдат безопасни и ефективни фокусът на вниманието е насочен върху прецизна предоперативна оценка на състоянието на пациента и високо качество на постоперативната грижа. В световен мащаб се наблюдава тенденция за удължаване средната продължителност на живот и същевременно увеличаване на заболяемостта. Анестезиологът е изправен пред предизвикателството да осигури качествена и безопасна грижа за пациенти с коморбидитет и редуциране на нежеланите реакции и усложнения с цел ранно мобилизиране и минимален болничен престой.

През 70-те години на ХХ-ти век проф. Панчев въвежда за първи път в урологичната дейност на България трансуретралните техники с видеонаблюдение. По-късно се въвеждат и лапароскопски техники за оперативно лечение на заболявания на бъбреци, уретери, простатна жлеза, пикочен мехур. В България Клиника по Урология е водеща по отношение приложението на тези методи. Лапароскопските техники са свързани с намаляване на кръвозагубата, тъканната травма и продължителността на болничния престой.

Лапароскопската техника за извършване на простатектомия редуцира постоперативната болка. Ползите от това са намалена болестност, което позволява по-кратка продължителност на хоспитализацията, намаляване на разходите, повишаване удовлетвореността на пациентите (294). Редуциране на болката при лапароскопска простатектомия се дължи на по-щадящо манипулиране на тъканите и по-малка големина на оперативния разрез (295). Все пак процедурата е болезнена и е нужно осигуряването на постоперативна аналгезия с минимални нежелани реакции.

Лапароскопските урологични операции са ежедневна практика с тенденция да се намали честота на приложение на техниките с отворен достъп. Това носи значими ползи за пациента като намаляване на морбидността, по-висока степен на удовлетвореност, кратък болничен престой, така и институционални икономически ползи. Все още болката след лапароскопски операции е предизвикателство при редица случаи и би имала негативно влияние, ако не се приложат ефективни аналгетични методи и техники с минимални нежелани реакции.

Хирургичната намеса и анестезията предизвикват широк спектър от промени в организма с ангажиране на невроендокринни, метаболитни, имунологични, хематологични процеси (296). Стресовият отговор на организма зависи от обема на хирургичната интервенция (297). Терминът стресов отговор е сборно понятие за хормоналните и метаболитни промени, които настъпват след травма (298).

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, Thyrotropin, Follitropin, Lutropin. Секрецията на АСТН, Somatotropin и Prolactin 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 (299). 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 (300). 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 невро-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, което налага радикално оперативно лечение (18).

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 ($p < 0,005$). Сравняване на плазмените концентрации на АСТН през етап 3 (12 часа следоперативно) разликата между група А и група Б е отново статистически значима ($p < 0,003$). На 24 и 48 час от изследването (етапи 4 и 5) стойностите на хормона в група А остават по-ниски, но разликата не е статистически значима.

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) ($p < 0.003$). През етапи 4 и 5 промените на Cortisol са сравними между двете групи, въпреки че в група А те остават по-ниски.

Резултатите показаха 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 (301). 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 (301).

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 (302, 303).

В настоящото проучване изследваните кръвни проби показват, че се поддържа пулсативност в концентрациите на АСТН и Cortisol периперативно и че е налице съгласуваност в цикличната секреция на двата хормона. Тъй като осцилациите на АСТН и глюкокортикоидите произлизат от механизмите на права и обратна връзка между хипофиза и надбъбрек, това предполага, че връзката хипофиза-надбъбрек е налице при пациенти, подложени на операции с голям обем (304). Казаното до тук е в противовес с постулираното по-рано твърдение, че механизмът на обратна връзка изглежда е неефективен след операция (298).

Някои автори съобщават, че е налична подчертана чувствителност на адреналния отговор към всяка промяна на концентрацията на АСТН (301). Това не се наблюдава при здрави доброволци при нормални, нестресови условия. Наблюдаваното в настоящото проучване последващо спадане на АСТН е в унисон с добре описания механизъм за обратна връзка, дължащ се на повишеното ниво на Cortisol в кръвта (305). Това, което прави впечатление е промененото съотношение на Cortisol:АСТН по време на операцията и в следоперативния период. Причина за това може да са редица механизми, като повишена адренална чувствителност към АСТН, специфична активност на автономната нервна система. Нужни са широкомащабни проучвания, при които допълнително да се изследва промяната на съотношението на двата хормона и установяване на механизмите, от които зависи. Активирането на стресовия отговор в организма става вероятно още в предоперативния период и се амплифицира многократно от медиаторите, отделени по време на операция. 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 радикалната 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 аферентните сигнали и по този начин редуцира невро-ендокринния метаболитен отговор (306). Вероятно епидуралното приложението 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 (298). 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 периперативна смъртност, неблагоприятни клинични резултати и повишен риск от постоперативни усложнения, продължителен болничен престой (16). 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 (307).

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 (308).

За оценка на метаболитната компонента на невро-ендокринния отговор от страна на организма постоперативно са изследвани Glucose и Insulin. Резултатите, получени за средната стойност на Glucose при група А и група Б през етапи 2 и 3, са статистически значими ($p < 0,05$). Нужно е да се отбележи, че 26% от пациентите в група А са с ИНЗЗД, а в група Б процентът на пациентите с ИНЗЗД е 13%. 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. През етап 1 стойностите на Insulin са съпоставими. Предвид сравнително големия процент пациенти в група А с ИНЗЗД (26%) вероятно обяснение за това е добър преоперативен контрол на заболяването. През етап 2 средната стойност на Insulin в група А е по-ниска от средната стойност на Insulin в група Б, като разликата е статистически значима ($p < 0,005$). През етапи 3 и 4 средната плазмена концентрация на Insulin остава по-ниска в група А ($p < 0,001$). През етап 5 наблюдаваната разлика се задържа и е статистически значима, като $p < 0,05$.

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 (309). Практичен, бърз и икономически изгоден скринингов метод, използван за количествен израз на инсулинова резистентност и β -клетъчна функция. НОМА-IR индекс е описан за първи път от Matthews, D. et al. през 1985 г. (310). Авторите използват данни от физиологични изследвания, за да разработят математическо уравнение, описващо регулирането на глюкозата посредством механизма на обратна връзка. Те публикуват компютърен софтуер, който решава уравнението, така че инсулиновата резистентност може да бъде оценена от глюкоза и инсулинови нива в плазмата на гладно. 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 (311). НОМА-IR е възприет от редица автори и се използва в епидемиологични проучвания за определяне на инсулинова резистентност при деца, подрастващи и възрастни (312, 313).

От поулечните резултати след изчисляване на НОМА-IR индекса се установи, че разликата между двете групи е статистически значима за етапи 2, 3 и 4. 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 коремнен етаж и се нормализира около три седмици след операцията (314).

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 периоперативна заболеваемост и смъртност. Известно е, че постигането на добър гликемичен контрол благоприятства краткосрочната и дългосрочната прогноза. Инсулиновата резистентност е ключов патогенетичен механизъм на нарушен глюкозен метаболизъм. След голяма по обем хирургия по-високите нива на катаболни хормони повишават продукцията на глюкоза и потискат нейната утилизация в периферията. Възрастта, индексът на телесна маса и продължителността на операцията не се асоциират с повишена постоперативно инсулинова резистентност (315).

Според някои автори стрес-индуцираната хипергликемия без анамнеза за нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет предоперативно е негативен прогностичен белег за резултатите в постоперативния период. Като при тези пациенти рискът е дори по-висок спрямо пациентите с диагностициран вече захарен диабет (316). Стрес хипергликемия е преходно състояние, което се наблюдава при болни изложени на силен стрес.

Проследяване на невро-ендокринния отговор 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, инициирана интраоперативно, да нормализира плазмените нива на Glucose. По този начин 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 дозо-зависими. 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 (317). 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 (318, 319).

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

Причината за тази неприятна странична реакция е вероятно бързо аплициране на болус доза Morphine. Състоянието успешно се повлия с прилагане на антиеметик. Някои проучвания сочат подобни резултати. При тях не се наблюдава статистически значима разлика между групите с ноцицептивен и стандартен мониторинг (320).

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. Известно е, че един от нежеланите странични ефекти на Morphine е появата на пруритус, най-често в областта на горната част на торса и лицето. Проявата на пруритус отминава спонтанно, но дава отражение на общата оценка на удовлетвореността на пациентите.

Друга нежелана реакция е регистрирането 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. В група А и група Б не се наблюдават случаи на респираторна депресия и тромбемболизъм.

Някои странични ефекти на опиоидите, като вертиго и делир, са доза-зависими и могат да бъдат сведени до минимум посредством приложение на ниски дози опиоиди и титриране (321). При изследване степента на съзнание в група А и група Б не се установи значимо потискане, дължащо се на резидуална постанестетична седация или страничен ефект от постоперативната аналгетична терапия. При общо 7 от пациентите се наблюдава II степен на седация по скалата на Filos, K.S., et al. (240). Пациентите се разбуждат при повикване по име и са ориентирани за време, място и собствена личност.

При някои пациенти фармакокинетиката и фармакодинамиката на опиоидите може да алтернира, което да е причина за различна интензивност и продължителност на аналгезията. Опиоидите се метаболизират в черния дроб и се екскретират през бъбреците и ГИТ. Намален бъбречен и чернодробен клирънс може да са причина за повишен полу-живот и намалена екскреция.

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, като резултатите са сравними между двете групи. Общата честота на проявата на пруритус е 17,14%. При пациентите от група А и група Б проявата е придимно в областта на торса и лицето в лека до умерена степен.

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. Средната честота на проява на гадене и повръщане е 19,6%. Назначаването на антиеметичен препарат два пъти дневно има добър ефект.

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. Възможно е по-голяма индивидуална чувствителност да е причина за известна степен на потискане на съзнанието. В група Б се наблюдава II степен на седация при 7,5% от пациентите.

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 оперативна намеса в областта на малкия таз рискът от тромбемболизъм е висок. В случая вероятно се касае за пристенен тромб във v. poplitea с голяма давност. Приложеното симптоматично лечение, по-продължителен постелен режим и увеличаване дозата на антикоагуланта беше достатъчно за овладяване на състоянието без допълнителни усложнения.

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. Причината за симптоматичната хипотония при пациентите от група А най-вероятно се дължи на по-висока скорост на инфузия на смес от локален анестетик и опиоид. След симптоматичното повлияване и коригиране на скоростта на инфузията 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, като при двама от тях усещането е в левия крак, а при един е в двата долни крайника. Кorigирането на скоростта на инфузия се оказа достатъчна мярка, не се наложи преустановяване на инфузията.

При 20,58% от група Б се регистрира епизод на гадене и при 5,8 % - повръщане, което наложи коригиране на терапията и добавяне на антиеметичен медикамент по назначение.

Известно е, че при епидурално и системно приложение на опиоиди 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, който се активира от сигнали, идващи от задните рогчета на гръбначния мозък и се потиска от инхибиторни трансмитери (322). При 14,7% от пациентите от група Б се установи пруритус, който беше в лека до умерена форма без да налага допълнителна терапия. Понякога повлияването на тази нежелана реакция е предизвикателство. Възможна терапия с добър ефект е приложението на антихистаминови препарати, 5-HT₃-рецепторни антагонисти, НСПВС. Костадинова, Р., Белитова, М. съобщават за добър ефект при приложение на епидурален Morphine и ултра ниски дози Naloxone (17).

При оценката на седацията при пациентите от група А се установиха двама с II степен, като при вербален контакт пациентите се разбуждат. В група Б при 5,8% от пациенти се установи сънливост и рабуждане при физическа стимулация (III степен на седация).

При проследяване на пациентите, включени в задача 3 за изследване на нервно-ендокринния отговор, от група А (епидурална аналгезия с локален анестетик 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 третия път, като при два от случаите се наложи репозициониране на катетъра поради наличие на сангвис. По-високата честота на опитите за поставяне на ЕДК в началото на оперативната интервенция се дължат от една страна на анатомична особеност при пациентите, а от друга наличието на по-малко време, с което анестезиологът разполага.

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. Нужно е да се отбележи, че голяма част от пациентите, които се хоспитализират в клиниката за планова урологична операция в голям обем са със значителен коморбидитет и по-висок клас по ASA. В България не е налична статистическа база данни по отношение продължително постоперативно наблюдение на пациентите след успешно оперативно лечение. 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 (19). 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 (20).

Удовлетвореността на пациента е важен резултат от приложеното болнично лечение. За установяване степента на удовлетвореност, част от задача 4, на пациентите се извърши анализ на резултатите от анкетна карта, попълнена от всеки от тях. Общата оценка на удовлетвореността на пациентите е добра. 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 (102). 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.

Много фактори влияят върху удовлетвореността на пациента, включително достъп и удобство на предлаганите здравни услуги, институционалните структури, междуличностните взаимодействия, компетентност на специалистите по здравни грижи и лекари, личните очаквания и предпочитания на пациента. Възстановяването от анестезия след операция понякога е сложно поради остатъчна седация, болка, гадене, повръщане и множество по-големи и по-малки усложнения.

Удовлетвореността от здравните грижи обикновено е висок процент (324). Следователно е трудно да се определи представителна извадка от пациентите, които не са удовлетворени от здравните грижи без да се изследва относително голяма популация пациенти. Налични са проучвания, публикувани в научната литература, които изследват степента на удовлетвореност, но повечето са ограничени до едnodневна хирургия.

Ние проведохме проспективно постоперативно проучване на пациентите след планова обща анестезия, оперирани за урологична операция с голям обем. Всички пациенти са с физически статус по ASA, клас ASA II-III.

Установи се, че пациентите, включени в задача 1, които са напълно удовлетворени от положените грижи, в група А са 57,92% (висока оценка, 5 от 5), а в група Б са 27,43%. Полученият резултат може да се разгълкува по следния начин. Възможно е пациентите от група Б поради по-бавната степен на възстановяване след анестезия да са изпитвали дискомфорт. Последният е останал незабелязан от персонала поради резидуалната седация и видимо спокойното им състояние. Това може да е причина за относително по-ниския процент на удовлетвореност като обща оценка при тези пациенти. На въпроса „Как оценявате състоянието си след анестезията?“ в група А (ентропия-група) 67,74% са дали отговор „отлично“ (5 от 5). При пациентите от група Б най-големият дял пациенти (35,48%) дават оценка „много добро“. Попитахме пациентите да оценят удовлетворението си само от анестезията в момент, когато техният спомен е все още ясен (в края на периода на проучването, 72 часа постоперативно). Не сме задали въпрос за целия болничен престой, тъй като в оценката на удовлетвореността се намесват още редица фактори, като следоперативен престой в друга клиника. Неудовлетвореност на след анестезия се свързва с 12 пъти по-висок риск от обща неудовлетвореност при пациенти, приети за едnodневна хирургия (328).

За оценка качеството на аналгезията събраните и обработени данни сочат, че 59,38% от пациентите от група А са доволни от качеството (оценка 4). Преобладаващият брой на пациентите от група Б (51,52%) са умерено доволни (оценка 3). На въпроса за това каква е оценката на метода на аналгезия 50% от група А и 50% от група Б го оценяват като „много добър“ (оценка 4). Нужно е да се отбележи субективизмът на този метод за оценка, тъй като мнението на пациентите се влия от комплекс от фактори. При двете групи пациенти се прилага интермитентна опиоидна аналгезия. Възможно е отговорите на пациентите да са насочени към това да са угоди на персонала, поради което да не се отрази реалното ниво на неудовлетвореност (оценка 1-2). Други проучвания сочат честота на неудовлетвореност по-ниска от 15% (325, 326). По-ранни изследвания показват, че пациентите не знаят какво да очакват по време на болничния престой, което да им даде възможност за адекватна оценка на удовлетвореността или да оцени само отделни аспекти от получените здравни услуги (327).

Отношението на персонала е важен компонент от цялостното възприятие на пациентите за престоия им в структурата за постоперативно наблюдение и лечение(325). 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. Пациентите от група А, при които интра- постоперативно се прилага субанестетична доза Ketamine заедно с Morphine, дават висока обща оценка (5 от 5, отлично) на удовлетвореността си от анестезията, аналгезията, престоия в КАИЛ. Преобладаващият брой на пациентите от група Б (33,5%), при които се прилага интермитентна аналгезия с Morphine, дават средна обща оценка (3 от 5, достатъчно). Резултатите между двете групи са сходни по отношение на тяхната самооценка за състоянието след анестезията (в група А 40,48% и в група Б 45% дават оценка 4). Пациентите от група А са по-доволни от качеството на анестезията и отношението на

персонала спрямо пациентите от група Б. Част от пациентите от група А изразяват недоволство от това, че по време на престоя имат постоянна венозна инфузия, което ограничава движенията им и изисква повишено внимание, за да се избегне инцидентна екстракция на венозната линия. Това обяснява средната оценка (3 от 5), която пациентите от тази група дават за методиката на обезболяването. При пациентите от група Б се наблюдава средна удовлетвореност (3 от 5) от качеството на аналгезията, но много добра оценка на аналгетичната методика (4 от 5). При тази група пациенти се прилага Morphine 0,07-0,15 mg/kg i.v. при поискване и по преценка на анестезиолога. Много голямо значение има човешкият фактор. От една страна индивидуалните особености на пациента (възпитание, култура, навици), а от друга готовността на персонала да откликне адекватно и своевременно на нуждата от аналгезия. Влияние оказват съобразителност, търпение, проявено от пациента, въпреки наличието на болка, нежелание да се привлича вниманието на персонала или точно обратното – нужда от внимание и нисък болков праг. Това обяснява по-ниската обща оценка при пациенти, при които се прилага интермитентна опиоидна аналгезия при посикване.

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 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 високо (оценка 5 от 5) при пациентите от група А и много добро 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 опиоид по време на анестезия.
2. Промените в RE-SE показват нарушен баланс ноцицепция/антиноцепция.
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 невроендокринния 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.

НАУЧНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Приноси в оригинален характер

За първи път в България се провеждат проучвания, свързани с осъществяване на мониторинг 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 с модула за ентропия 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 субанестични 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 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 аналгетиците 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 баланс ноцицепция/антиноцицепция.

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

11. Библиография

Използвана литература

1. Георгиев. С. et al.:

„Теоритико-практическо ръководство по анестезиология и интензивно лечение. Първо издание. София, 2015. Стр. 84-85.

2. Узунова, Д., Смилов, И.:

„Будност по време на обща анестезия-история и същност на проблема, честота, рисковни фактори и легални съображения. Слухови евокирани потенциали (АЕР). Биспектрален анализ на ЕЕГ (BIS)” Анестезиология и интензивно лечение 2005; 2: 27-32

3. Маринова, Р.:

„Мониторинг на обща анестезия с ентропия“, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, София, 2013 г.;

4. Янев, Н., Власковска, М.:

„Механизми на болката. Основи на персонализираната фармакотерапия.“ Издателство Арбилис, София, 2016 г., ISBN: 978-619-7063-16-5

5. Ognyanova G., Smilov I. Georgiev S.:

“Systemic analgesics in the treatment of acute postoperative pain” Anaesthesiology and Intensive Care, 2014; 43(1):23-26

6. Смилов, И.:

„Обезболяване в акушерството“ Издателство Арсо, 2002, ISBN: 9548967863

7. Маринова, Р.:

„Дълбочина на анестезията“, монография 2017 г.

8. Костадинова Р., Белитова М.:

“Preemptive аналгезия при оперативни интервенции на горен крайник под брахиалплексусна анестезия.“ Ортопедия и травматология, 2004; 41; 85-89

9. Tablov, B., Tablov, V., Popov, I.:

„Effect of small-doses ketamine on postoperative pain management with combinations morphine/ketoprofen or lidol/ketoprofen after major gynecological surgery.” Akusherstvo i ginekologiya, 2009; 48(1):25-28.

10. Панчев, П.:

„Още за доброкачествената простатна хиперплазия.“ Монография. Мед. изд. Арсо, София, 1995

11. Панчев, П.:

„Доброкачествена простатна хиперплазия.“ Клинична урология, София, 2004, 305-320

12. Младенов, Д.:

„Доброкачествена простатна хиперплазия“ изд. Фондация Урология, София, 2017, ISBN: 978-954-92887-2-8

13. Георгиев, М., Семерджиев, Я., Янев, К., Гергов, Р.:

„Робот-асистирана радикална простатектомия при пациенти в стадий Т3, Т4“, Уронет, 2017; 2:2-3

14. Файтонджиева, Н., Георгиев, С., Смилов, И., Стефанова А.:

„Контролирани от пациента интравенозна и епидурална аналгезии за постоперативно обезболяване след абдоминална хистеректомия“ сп. Анестезиология и интензивно лечение - 2002, бр. 5, 33 - 40.

- 15. Smilov N., Halachev, N., Lozev I.:**
 „Extended pelvic lymphadenectomy at the time of radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer.“ EAU 6-th South Eastern European Meeting, 2010, Instambul, Turkey; Eur Urol Suppl 2010;9(6):596.
- 16. Петров, Н., Бозов, Х., Георгиев, С.:**
 „Физиология и патофизиология на гликемията при пациенти в критично състояние.“ сп. Медицинфо, 2003; 8 - 10.
- 17. Костадинова, Р., Белитова, М.:**
 „Епидурален Morphine и ултра ниски дози Naloxone за постоперативна аналгезия в голяма ортопедична хирургия.“ Анестезиология и интензивно лечение. 2007; 1;10-17
- 18. Смилов, Н.:**
 „Метастатичен и кастрационно резистентен карцином на простатата - диагностика, лечение и проследяване.“ Медикарт 2016; 4, 32-36.
- 19. Abedinov, F.; Krastev, P.; Petrov, I.; Iliev, R.; Tsvetanova, K.:**
 "Risk Factors for Prolonged Length of Stay in the ICU Following Cardiac Surgery", International Journal of Science and Research (IJSR), 2018; 7 (3), 67 – 71;
- 20. Abedinov, F., Bakalova N., Krastev, Pl., Petrov, I., Marinova, R., Tzatyanski, G.:**
 „Survival and Quality of Life of Patients with a Prolonged Stay in the Intensive Care Unit after Cardiac Surgeries – Remote Results.“ Copt. Rend. Acad. Bulg. Sci., 2019; 72 (8):1130-1136.
- 21. Merskey, H., Bogduk N, Seattle N. et al:**
 “A current list with definitions and notes on usage” Pain Terms 1994. IASP Press, Part III:209-214.
- 22. International Association for the Study of Pain (IASP) IASP terminology, December. 2017.** Available at: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber 1698#>. Accessed November 15, 2018.
- 23. Treede, R.D.:**
 “The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes.” Pain reports vol. 3,2 e643. 5 Mar. 2018, doi:10.1097/PR9.00000000000006432.
- 24. Flor, H.:**
 “Psychological pain interventions and neurophysiology: implications for a mechanism-based approach” Am Psychol, 2014 r; 69(2):188–96.
- 25. Wheeler P, Hoffman WE, Baugham VL, Koenig H:**
 “Response entropy increases during painful stimulation” J Neurosurg Anesthesiol, 2005;17:86-90
- 26. Shannon C.E. et al:**
 “A mathematical theory of communication” Bell syst Tech j, 1948; 27:379-423, 623-656.
- 27. Erwin Schrödinger:**
 “What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell” Cambridge: University Press. 1944.
- 28. Mathews, DM, Cirullo, PM, Struys, MM et al.:**
 ”Feasibility study for the administration of remifentanil based on the difference between response entropy and state entropy.” Br J Anaesth. 2007; 98: 785–791
- 29. Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I.:**
 “No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993-2012: scientometric analysis” J Pain Res. 2014 Apr 11;7:199-210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
- 30. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL.:**
 “Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey” 2014 Jan;30(1):149-60.

- 31. Pogatzki-Zahn E.M., Segelcke D., Schug S.A:**
 ”Postoperative pain—from mechanisms to treatment” Pain Rep. 2017;2:e588
- 32. Artus M., Laviolle B., Maurice A et. al.:**
 „Risk factors for persistent pain after urological surgery“. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Vol 33-5, 2014, 89±94.
- 33. Campbell, J. N.:** „The fifth vital sign revisited“ Pain 2016. 157, 3-4.
- 34. Treede, R. D., Rief, W., Barke, An.:**
 “Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)” PAIN 2019; 160 (1):19-27
- 35. Raffaelli, W., Arnaudo, E.:**
 “Pain as a disease: an overview”, J Pain Res. 2017; 10: 2003–2008. doi: 10.2147/JPR.S138864.
- 36. Cousins, M. J., Brennan, F., Carr, D. B.:**
 “Pain relief: a universal human right”. Pain 2004: 112, 1-4.
- 37. Brennan, F. et al.:**
 “Access to Pain Management as a Human Right.” American Journal of Public Health 2019; 109 (1): 61–65. doi:10.2105/AJPH.2018.304743
- 38. Donovan, M.:**
 “ A historical view of pain management”. Cancer Nursing 1989; 12 (4), 257-61 .
- 39. Sherrington, C.:**
 “The Integrative Action of the Nervous System”: Cambridge University Press 1947; 2nd ed.
- 40. Bonica, J.J.:**
 “The Management of Pain” Philadelphia 1953.
- 41. Sternbach, R.A.:**
 “Chronic pain as a disease entity” Triangle 1981; 20 (1-2):27-32.
- 42. Pilowski, I.:**
 “Chronic pain as a disease entity” Triangle 1981; 20:27–32.
- 43. Cousins, M.J.:**
 “Pain: the past, present and future of anesthesiology? The E. A. Rovenstine memorial lecture.” Anesthesiology, 1999;91(2):538–551.
- 44. Tracey, I., Bushnell, M.C.:**
 “How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease?” J Pain. 2009;10(11):1113–1120.
- 45. Henry, D.E., Chiodo, A.E., Yang, W. P.:**
 “Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review” PM R. 2011; 3 (12):1116-25. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.05.018.
- 46. Grace, P.M., Hutchinson, M.R., Maier, S.F., Watkins, L.R.:**
 “Pathological pain and the neuroimmune interface” Nat Rev Immunol, 2014; 14(4):217-31.
- 47. Merskey, H., Bogduk, N.:**
 “Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms” IASP Press, 1994.2nd ed. Seattle, WA
- 48. Guedel, A.E:**
 “Inhalational anesthesia: a fundamental guide” New York: Macmillan, 1937, book.
- 49. Artusio J.F. et al:**
 “Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether analgesia in man” J Pharmacol Exp Ther 1954, 111, 343-334
- 50. Glass P. S. et al:**
 “Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia – its mechanism and dosing strategies” Anesthesiology 1998; 88:5-6.

- 51. Woolf C.J.:**
„What is this thing called pain?“ J Clin Invest, 2010; 120(11): 3742–44.
- 52. Willis, W. D., Jr.:**
„Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways“ Phil. Trans. Roy. Soc. London, Biol. Sci., 1985; 308, 253-27.
- 53. Dubin AE, Patapoutian A:**
„Nociceptors: the sensors of the pain pathway“ J Clin Invest, 2010, 120(11): 3760–72.
- 54. Woolf, C.J., Salter, M. W.:**
“Neural plasticity: increasing the gain in pain” Science, 2000; 288: 1765-1769.
- 55. Terman, G.W., Bonica, J.J., Loeser, J.D.:**
“Spinal mechanisms and their modulation”. In: Bonica’s management of pain. Lipincott Williams & Wilkins, New York., 2001; pp. 73-152.
- 56. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G et al:**
“Cellular and molecular mechanisms of pain” Cell, 2009; 139(2): 267–84. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- 57. Marchand, S., Arsenault, P.:**
“Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms” Pain, 2002; 95, 201-206.
- 58. Lenz, F. A., Cacey, L.A., Jones, E.J., Willis, W.D.:**
“Human Pain System. Experimental and Clinical Perspectives” Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
- 59. Woolf, C. J.:**
“Wind up and central sensitization are not equivalent” Pain, 1996; 66, 105-108.
- 60. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA:**
“Postoperative pain—from mechanisms to treatment” Pain Rep, 2017; 15; 2 (2):e588. doi:10.1097/PR9.0000000000000588.
- 61. Vierck, C. J. Jr., Cannon, R.L., Fry, G. et al:**
“Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode” J. Neurophysiol, 1997; 78,992-1002.
- 62. Eide, P. K.:**
“Wind-up and NMDA receptor from a clinical perspective” Eur. J. Pain, 2000; 4, 5-15.
- 63. Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J.L.:**
“Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity” Brain Res. Rev., 2000; 960, 214-255.
- 64. Maihöfner C, Seifert F.:**
“Activation of central sympathetic networks during innocuous and noxious somatosensory stimulation” Neuroimage, 2011; 55(1):216-24.
- 65. Tsuda, M., Inoue, K., Salter, M.W.:**
“Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in small glia” Trends Neurosci, 2005; 28, 101-107.
- 66. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K.L.:**
“Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation” Brain, 2003; 126, 1079-1091.
- 67. Fields, H. L., Basbaum, A.I., Heinricher, M.M.:**
“Central nervous system mechanisms of pain modulation” In: Wall and Melzack’s Textbook of Pain, Elsevier, Philadelphia, 2006; pp. 125-142
- 68. Wiech, K., Ploner, M., Tracey, I.:**
“Neurocognitive aspects of pain perception” Trends Cognit. Sci. , 2008; 12, 306-313.
- 69. Desborough J.P.:**
„The stress response to trauma and surgery“ BJA, 2000; 85 (1): 109–17.

70. Kehlet, H.

„Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation“ *British Journal of Anaesthesia*, 1997; 78(5):606-617. DOI:10.1093/bja/78.5.606.

71. Cerantola Y., Valerio M.:

„Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer (ERAS®) society recommendations“ *Clinical Nutrition*, 2013; 32 (6): 879-887.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.014>.

72. Mei W, Seeling M:

„Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia“ *Eur J Pain*, 2010; 14: 149–150.

73. Ahonen, J, Jokela, R, Uutela, K, Huiku, M:

“Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery” *Br J Anaesth*, 2007; 98: 456–461.

74. Funcke, S, Sauerlaender, S, Pinnschmidt, HO et al:

“Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation” *Anesthesiology*, 2017; 127: 272–283.

75. Gruenewald, M., Ilies C., Herz J:

“Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanyl anaesthesia” *BJA*, 2013; 110 (6): 1024–1030, <https://doi.org/10.1093/bja/aet019>.

76. Storm, H. et al.:

“Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain” *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008;21(6):796-804. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283183fe4.

77. Larson, M.D. et al.:

“Mechanism of opioid-induced pupillary effects” *Clin Neurophysiol*, 2008; 119: 1358–1364.

78. Wildemeersch, D., Baeten, M., Peeters, N.:

“Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia” *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2018; 25 (1):19-23. doi: 10.21454/rjaic.7518.251.wil.

79. Dincklage F, Correll C:

“Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia” *Anaesthesia*, 2012; 67: 899–905.

80. Jakuscheit A., Posch M.J., Gkaitatzis S:

“Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia” *Somatosensory & Motor Research*, 2017; 34 (2): 139-144, DOI: 10.1080/08990220.2017.1343189.

81. Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF:

“Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia” *Anesth Analg*, 2014; 119: 288–301.

82. Edry, R, Recea, V, Dikust, Y, and Sessler, DL.:

Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: a noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology*. 2016; 125: 193–203.

83. Bollag L, Jelacic S, Delgado Upegui C:

„The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing VATS with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study“ *F1000Res*, 2018; 22 (7):875. doi: 10.12688/f1000research.

84. Gruenewald, M. and Dempfle, A.:

„Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials“ *Minerva Anesthesiol*, 2017; 83: 200–213.

85. Ledowski, T:

“Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions.” *British journal of anaesthesia*, 2019; 123 (2): e312-e321. doi:10.1016/j.bja.2019.03.024.

86. Constant, I. Sabourdin, N.:

„Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity.“ *Paediatr Anaesth*, 2015; 25: 73-82. doi:10.1111/pan.12586.

87. Sleigh, J.W, Steyn-Ross, D.A., Steyn-Ross, M.L et al:

“Cortical entropy changes general anesthesia: theory and experiment.” *Physiol. Meas*, 2004; 25:921-34.

88. Gruenewald, M., Zhou, J., Schloemerkemper, N., et al:

„M-entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial.“ *Anaesthesia*, 2007; 62:1224-9.

89. Young, G.B. et al.:

„Mechanisms of consciousness with emphasis on the cerebral cortical component.“ *Neural Mechanisms of Anesthesia*, New Jersey: Human Press, 2003; 13±20.

90. Iselin-Chaves, I.A., Flaishon, R., Sebel, P.S., et al.:

“The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index.” *Anesth Analg*, 1998; 87:949-55.

91. Katoh, T., Ikeda, K. et al.:

“The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision.” *Anesthesiology*, 1998;88:18-24.

92. Guignard B., Menigaux C., Dupont X., et al.:

“The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.” *Anesth Analg* 2000;90:161-7.

93. Forestier, F., Hirschi, M., Rouget, P., Rigal, JC et al.:

“Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery.” *Anesthesiology*, 2003; 99 (2): 334-46.

94. Vakkuri, A., Yli-Hankala, A., Talja, P.:

“Time–frequency-balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia.” *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004; 48:145-153.

95. Wheeler, P., Hoffman, W.E., Baugham, V.L.:

“Response entropy increases during painful stimulation.” *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005; 17:86-90.

96. Valjus, M., Ahonen, J., Jokela, R.:

“Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanil in patients undergoing gynaecological laparoscopy.” *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006; 50:32-39.

97. Bein, B.:

“Entropy.” *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2006;20(1):101-9.

98. Seitsonen, E.R.J., Korhonen, I.K.J., Van Gils, M.J. et al.:

“EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia.” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2005; 49: 284-292. doi:10.1111/j.1399-6576.2005.00654.x

99. Dierckens, E., Fleyfel, M., Robin, E.:

“Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia?” *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2007;26(2):113-8.

100. Puttappa, A., Sheshadri, K., Boylan, J.:

“Large increases in both response and state entropy to awake values antagonized with administration of incremental rocuronium” *BJA*, 2015; 115 (6): 934–935.
<https://doi.org/10.1093/bja/aev385>.

101. Mathews, D.M., Cirullo, P.M., Struys, M.M. et al.:

“Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy.” *Br J Anaesth*, 2007; 98: 785–91.

102. Pergolizzi, J. V., Paladini, A., Varrassi, G., Raffa, R. B.:

“Change Pain: Ever Evolving—An Update for 2016” *Pain Ther*, 2016, 5:127-133. DOI 10.1007/s40122-016-0058-x.

103. Ilkjaer, S., Bach, L.F., Nielsen F.A.:

„Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy.” *Pain*, 2000; 86: 19-24.

104. Moselli, N.M., Baricocchi, E., Ribero, D.:

“Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia.” *Ann Surg Oncol*, 2011; 18 (10): 2722-31. doi: 10.1245/s10434-011-1700-9.

105. Liu, S.S., Wu, C.L.:

“Neural blockade: impact on outcome.” *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine* 4th edn., 2008, Carr D and Horlocker T (eds). Philadelphia, Lippincott, pp 133–43.

106. Caza, N., Taha, R., Qi, Y.:

„The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition.“ *Prog Brain Res*, 2008; 169:409–22.

107. Scott, D.A., McDonald, W.M.:

„Assessment, measurement and history.“ *Clinical Pain Management, Acute Pain* 2nd edn. Macintyre PE, London, Hodder Arnold, 2008.

108. Kress HG, Baltov A, Basiński A:

“Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide.” *Curr Med Res Opin*, 2015; 32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.

109. Gordon, D.B.:

„Acute pain assessment tools: let us move beyond simple pain ratings.“ *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015; 28(5):565–69.

110. Flor, H.:

„New developments in the understanding and management of persistent pain.“ *Curr Opin Psychiatry*, 2012; 25(2): 109–13.

111. Flor, H.:

“Psychological pain interventions and neurophysiology: implications for a mechanism-based approach” *Am Psychol*, 2014; 69(2):188–96.

112. Wang, Y., Sands, L.P.:

“The Effects of Postoperative Pain and Its Management on Postoperative Cognitive Dysfunction” *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2007;15 (1): 50-59

113. Victor, T.W., Jensen, M.P., Gammaitoni, A.R.:

“The dimensions of pain quality: factor analysis of the Pain Quality Assessment Scale.” *Clin J Pain*, 2008; 24(6): 550–55.

114. Guastella, V., Mick, G., Soriano, C.:

“A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis.” *Pain*, 2011;152(1): 74–81.

115. Moore, A., Edwards, J., Barden, J:

“Bandolier’s Little Book of Pain.” Oxford, Oxford University Press, 2003.

- 116. Schug, S., Palmer, G., Scott, D.:**
 “Acute Pain Management: Scientific Evidence” Faculty of Pain Medicine, ANZCA, 4th edition, 2015, ISBN: 9780987323675
- 117. Roger Chou, Debra B. Gordon et al.:**
 “Guidelines on the Management of Postoperative Pain” The Journal of Pain, 2016; 17 (2): 131-157.
- 118. Gordon, D.B., Dahl, J.L., Miaskowski, C.:**
 “American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management, APS Quality of Care Task Force.” Arch Intern Med, 2005; 165(14): 1574–80.
- 119. Breivik, H., Borchgrevink, P.C., Allen, S.M.:**
 “Assessment of pain.” Br J Anaesth, 2008; 101(1): 17–24.
- 120. JCAHO, NPC:**
 “Pain: current understanding of assessment, management and treatments.” 2001.
- 121. Chou R., Debra B., Gordon DB et al.:**
 “Guidelines on the Management of Postoperative Pain” The Journal of Pain, 2016; 17 (2): 131-157.
- 122. Hayes, M. H. S., Patterson, D. G.:**
 “Experimental development of the graphic rating method.” Psychological Bulletin, 1921; 18: 98-99.
- 123. Aitken, R. C. B.:**
 “Measurement of feelings using visual analogue scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1969, 62, 989-993.
- 124. Funke, F., Reips, U. D.:**
 “Visual analogue scales in online surveys: Nonlinear data categorization by transformation with reduced extremes.” Poster presented at the General Online Research (G.O.R.) conference, Bielefeld, Germany, 2006
- 125. Melzack, R.:**
 „The McGill pain questionnaire: from description to measurement.“ Anesthesiology, 2005;103(1):199-202.
- 126. Breivik, E.K., Bjornsson, G.A., Skovlund, E.:**
 “A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data.” Clin J Pain, 2000; 16(1): 22–28.
- 127. Machata, A.M., Kabon, B., Willschke, H.:**
 “A new instrument for pain assessment in the immediate postoperative period.” Anaesthesia, 2009; 64(4): 392–98.
- 128. Aubrun, F., Langeron, O., Quesnel, C.:**
 “Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration.” Anesthesiology, 2003; 98(6): 1415–21.
- 129. Hjermstad, M.J., Fayers, P.M., Haugen, D.F.:**
 “Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review.” J Pain Symptom Manage, 2011; 41(6): 1073–93.
- 130. Svensson, I., Sjostrom, B., Haljamae, H.:**
 “Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management.” Eur J Pain, 2001; 5(2): 125–33.
- 131. Jensen, M.P., Martin, S.A., Cheung, R.:**
 “The meaning of pain relief in a clinical trial.” J Pain, 2005; 6(6): 400–06.
- 132. Cepeda, M.S., Africano, J.M., Polo, R.:**

- “What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain?” *Pain*, 2003; 105 (1-2): 151–57.
- 133. Cook, A.K., Niven, C.A., Downs, M.G.:**
“Assessing the pain of people with cognitive impairment.” *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999; 14(6): 421–25.
- 134. Dahl, J. B., Kehlet, H.:**
“Postoperative pain and its management.” *Wall and Melzack’s Textbook of Pain.*, pp. 61-77, Elsevier, New York, 2006.
- 135. Kehlet, H.:**
“Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation.” *Br J Anaesth*, 1997; 78(5):606–17.
- 136. Jensen, M.P., Mardekian, J., Lakshminarayanan, M.:**
“Validity of 24-h recall ratings of pain severity: biasing effects of “Peak” and “End” pain.” *Pain*, 2008; 137(2): 422–27.
- 137. Düzgün I, Baltacı G, Atay OA.:**
„Comparison of slow and accelerated rehabilitation protocol after arthroscopic rotator cuff repair: pain and functional activity.“ *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2011;45(1):23-33. DOI: 10.3944/aott.2011.2386.
- 138. Kim, J. et al.:**
“Correlations Between Electrically Quantified Pain Degree, Subjectively Assessed Visual Analogue Scale, and the McGill Pain Questionnaire: A Pilot Study.” *Annals of rehabilitation medicine*, 2014; 38 (5): 665-72. doi:10.5535/arm.2014.38.5.665
- 139. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL.:**
“Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey.” *Epub*, 2013;30(1):149-60.
- 140. Carlson, J., Youngblood, R., Dalton, J.A.:**
“Is patient satisfaction a legitimate outcome of pain management?” *J Pain Symptom Manage*, 2003; 25(3): 264–75.
- 141. Jensen, M.P., Mendoza, T., Hanna, D.B.:**
“The analgesic effects that underlie patient satisfaction with treatment.” *Pain*, 2004; 110(1-2): 480–87.
- 142. Chou, R., Gordon, D.B., de Leon-Casasola, O.A.:**
“Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council.” *J Pain*, 2016;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- 143. Gritsenko, K., Khelemsky, Y., Kaye, A.D.:**
Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 28(1): 59–79. 2014.
- 144. Young, A., Buvanendran, A.:**
“Recent advances in multimodal analgesia” *Anesthesiol Clin*, 2012; 30(1): 91–100
- 145. Crile, G.W.:**
“The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association.” *Lancet*, 1913;185:7–16
- 146. Kissin, I.:**
„Preemptive analgesia.“ *Anesthesiology* 2000;93:1138–1143.
- 147. Dahl, J.B., Møiniche, S.:**
“Pre-emptive analgesia.” *Br Med Bull*, 2004;71:13–27.
- 148. Greisen, J., Juhl, C.B., Grofte, T.:**
“Acute pain induces insulin resistance in humans.” *Anesthesiology*, 2001; 95(3):578–84.

149. Macintyre PE, Jarvis DA:

„Age is the best predictor of postoperative morphine requirements.“ *Pain*, 1996; 64(2):357–64.

150. Dahan A, Kest B, Waxman AR:

„Sex-specific responses to opiates: animal and human studies.“ *Anesth Analg*, 2008; 107(1): 83–95,

151. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ.:

„Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl.“ *Clin. Pharmacokinet*, 2013; 52(1): 23–36.

152. Gammaitoni, A.R., Fine, P., Alvarez, N.:

“Clinical application of opioid equianalgesic data.” *Clin J Pain*, 2003; 19(5):286–97.

153. Webster, L.R., Fine, P.G.:

„Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity.“ *Pain Med*, 2012; 13(4): 562–70.

154. Zhao, S.Z., Chung, F., Hanna, D.B.:

„Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery.“ *J Pain Symptom Manage*, 2004; 28(1): 35–46.

155. Fisher, D.M., Chang, P., Wada, D.R., Dahan, A., Palmer, P.P.:

“Pharmacokinetic Properties of a Sufentanil Sublingual Tablet Intended to Treat Acute Pain.” *Anesthesiology*, 2018; 128(5):943-952. doi: 10.1097/ALN.0000000000002145.

156. Lotsch, J.:

„Pleiotropic effects of morphine-6beta-glucuronide.“ *Anesthesiology*, 2009; 110:1209-1210

157. Romberg, R. Olofsen, E. Sarton, E. et al.:

„Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences.“ *Anesthesiology*, 2004; 100:120-133

158. Motamed, C., Mazoit, X., Ghanouchi, K. et al.:

„Preemptive intravenous morphine-6-glucuronide is ineffective for postoperative pain relief.“ *Anesthesiology*, 2000; 92:355-360.

159. Loper, K.A., Ready, L.B., Downey, M. et al.:

„Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery.“ *Anesth Analg*, 1990; 70 (1):72-75

160. Rowlingson, J.C., Rawal, N.:

Postoperative pain guidelines--targeted to the site of surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 2003; 28(4): 265–67.

161. Kehlet, H.:

„Procedure-specific postoperative pain management.“ *Anesthesiol Clin North America*, 2005; 23(1): 203–10.

162. Ward, C.W.:

„Procedure-specific postoperative pain management.“ *Medsurg Nurs*, 2014; 23(2): 107–10.

163. Macintyre PE, Jarvis DA.:

„Age is the best predictor of postoperative morphine requirements.“ *Pain*, 1996; 64(2):357–64.

164. Zhao, S.Z., Chung, F., Hanna, D.B.:

“Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery.” *J Pain Symptom Manage*, 2004; 28(1): 35–46.

165. Gagliese, L., Gauthier, L.R., Macpherson, A.K.:

„Correlates of postoperative pain and intravenous patientcontrolled analgesia use in younger and older surgical patients.“ *Pain Med* 9(3): 299–314, 2008.

- 166. Coulbault, L., Beaussier, M., Verstuyft, C.:**
 „Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period.“ *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79(4): 316–24.
- 167. Kjellberg, F., Tramer, M.R.:**
 “Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials.” *Eur J Anaesthesiol* 18(6): 346–57. 2001.
- 168. Hudcova, J., McNicol, E., Quah, C.:**
 “Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain.” *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 18;(4):CD003348.
- 169. Webster, L.R., Fine, P.G.:**
 “Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity.” *Pain Med*, 2012; 13(4): 562–70.
- 170. Oderda, G.M., Said, Q., Evans, R.S.:**
 “Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay.” *Ann Pharmacother*, 2007; 41(3): 400–06.
- 171. Philip, B.K., Reese, P.R., Burch, S.P.:**
 “The economic impact of opioids on postoperative pain management.” *J Clin Anesth*, 2002; 14(5): 354–64.
- 172. Kessler ER, Shah M, Gruschkus SK.:**
 “Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events.” *Pharmacotherapy*, 2013; 33(4): 383–9.
- 173. Greenberg, S.:**
 “Opioid-Induced Ventilatory Impairment: An Ongoing APSF Initiative” *Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation*, 2018; 32 (3): 122-210.
- 174. Overdyk, F., Dahan A, Roozkrans M.:**
 “Opioid-induced respiratory depression in the acute care setting: a compendium of case reports.” *Pain Manag*, 2014; 4(4): 317–25.
- 175. Horn, C.C., Wallisch, W.J., Homanics, G.E.:**
 “Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting.” *Eur J Pharmacol*, 2014; 722: 55–66.
- 176. Maund, E., McDaid, C., Rice, S.:**
 “Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review.” *Br J Anaesth*, 2011; 106(3): 292–97.
- 177. Apfel, C.C., Turan, A., Souza, K.:**
 “Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis.” *Pain*, 2013; 154(5): 677–89
- 178. Rosow, C.E., Gomery, P., Chen, T.Y.:**
 “Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone.” *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 82(1): 48–53.
- 179. Ganesh A, Rose JB, Wells L.:**
 “Continuous peripheral nerve blockade for inpatient and outpatient postoperative analgesia in children.” *Anesth Analg*, 2007; 105(5): 1234–42.
- 180. Kjellberg, F., Tramer, M.R.:**
 “Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials.” *Eur J Anaesthesiol*, 2001; 18(6): 346–57.
- 181. Atalan, N., Efe, S.M., Akgun, S.:**

“Morphine is a reasonable alternative to haloperidol in the treatment of postoperative hyperactive-type delirium after cardiac surgery.” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013; 27(5): 933–38.

182. Herrick, I.A., Ganapathy, S., Komar, W.:

“Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia* 51(4): 356–60. 1996

183. Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M.:

“Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction.” *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17(7): 448–55.

184. Lee, L.A., Posner, K.L., Kent, C.D.:

„Complications associated with peripheral nerve blocks: lessons from the ASA Closed Claims Project.“ *Int Anesthesiol Clin*, 2011; 49(3): 56–67.

185. Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W.P.:

“A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia.” *Can J Anaesth*, 2011; 58(10): 911–23.

186. Fletcher, D., Martinez, V.:

“Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a metaanalysis.” *Br J Anaesth*, 2014; 112(6): 991–1004.

187. Kim, S.H., Stoicea, N., Soghomonyan, S.:

“Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review.” *Front Pharmacol*, 2014; 5: 108.

188. Shin, S.W., Cho, A.R., Lee, H.J.:

“Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery.” *Br J Anaesth*, 2010; 105(5): 661–67.

189. Wu, L., Huang, X., Sun, L.:

“The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis.” *J Clin Anesth*, 2015; 27(4): 311–24.

190. Pert, C.B., Kuhar, M.J., Snyder, S.H.:

“Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain.” *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976; 73(10): 3729–33.

191. Yaksh, T.L., Rudy, T.A.:

“Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics.” *Science*, 1976; 192(4246): 1357–58.

192. Treman, J., Bonica, J.:

“Spinal mechanisms and their mechanisms.” In: *Bonica’s Management of Pain* 3rd edn., 2001; Loesser J (eds). Philadelphia USA, Lippincott Williams and Wilkins. 101.

193. Oscier, C.D., Milner, Q.J.:

“Peri-operative use of paracetamol.” *Anaesthesia*, 2009; 64(1): 65–72.

194. Graham, G.G., Davies, M.J., Day, R.O.:

“The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings.” *Inflammopharmacology*, 2013; 21(3):201–32.

195. Ong, C.K., Seymour, R.A., Lirk, P.:

“Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain.” *Anesth Analg*, 2010; 110(4):1170–79.

196. Dart, R.C., Bailey, E.:

“Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure?” *Pharmacotherapy*, 2007; 27(9):1219–30.

197. Kuo, H.W., Tsai, S.S., Tiao, M.M.:

“Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease.” *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010; 19(7): 745–51.

198. Vane, J. R.:

“Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.” *Nature new Biol*, 1971; 231, 232–235.

199. Kam, P.C.A., So, A.:

“COX-3: uncertainties and controversies.” *Curr Anaesth Crit Care*, 2009; 20: 50–53.

200. Botting, R.M.:

“Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses.” *J Physiol Pharmacol*, 2006; 57 (Suppl 5):113–24.

201. Cepeda, M.S., Carr, D.B., Miranda, N.:

“Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial.” *Anesthesiology*, 2005; 103(6): 1225–32.

202. Pilotto, A., Franceschi, M., Leandro, G.:

“The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs.” *Aging Clin Exp Res*, 2003; 15(6): 494–99.

203. Lee, A., Chan, S., Chen, P.P.:

“Economic evaluations of acute pain service programs: a systematic review.” *Clin J Pain*, 2007; 23(8): 726–33.

204. Grimsby, G.M., Andrews, P.E., Castle, E.P.:

“Long-term renal function after donor nephrectomy: secondary followup analysis of the randomized trial of ketorolac vs placebo.” *Urology*, 2014; 84(1): 78–81.

205. Lafrance, J.P., Miller, D.R.:

“Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury.” *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009; 18: 923–3.

206. Maund, E., McDaid, C., Rice, S.:

“Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review.” *Br J Anaesth*, 2011; 106(3): 292–97.

207. Hegi, T.R., Bombeli, T., Seifert, B.:

“Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac.” *Br J Anaesth*, 2004; 92(4): 523–31.

208. Anglin, R., Yuan, Y., Moayyedi, P.:

“Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a syst. review and meta-analysis.” *Am J Gastroenterol*, 2014; 109(6): 811–19.

209. Roberts, M., Brodribb, W., Mitchell, G.:

“Reducing the pain: a systematic review of postdischarge analgesia following elective orthopedic surgery.” *Pain Med*, 2012; 13(5): 711–27.

210. Senard, M., Deflandre, E.P., Ledoux, D.:

“Effect of celecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy.” *Br J Anaesth*, 2010; 105(2): 196–200.

211. Sun, T., Sacan, O., White, P.F.:

“Perioperative versus postoperative celecoxib on patient outcomes after major plastic surgery procedures.” *Anesth Analg*, 2008; 106(3): 950–58.

212. Lee, L.H., Irwin, M.G., Yao, T.J.:

“Timing of intraoperative parecoxib analgesia in colorectal surgery.” *Acute Pain*, 2008; 10(3-4): 123–30.

213. Puolakka, P.A., Rintala, S., Yli-Hankala, A.:

“The effect of parecoxib on kidney function at laparoscopic hysterectomy.” *Ren Fail*, 2009; 31(4): 284–89.

214. Koppert, W., Frotsch, K., Huzurudin, N.:

“The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery.” *Anesth Analg*, 2006; 103(5): 1170–76.

215. Elia, N., Lysakowski, C., Tramer, M.R.:

„Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone?“ *Anesthesiology*, 2005; 103(6):1296-304.

216. Schug, S.A., Joshi, G.P., Camu, F.:

“Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data.” *Anesth Analg*, 2009; 108(1): 299–307.

217. Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A.:

“Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.” *Lancet*, 2013; 382(9894): 769–79.

218. Gonda, X.:

“Basic pharmacology of NMDA receptors.” *Curr Pharm Des.*, 2012; 18(12): 1558–67.

219. Miller, R. D., Cohen, N.H. et al.:

“Miller’s Anesthesia, Eighth edition” Vol 1. ISBN: 978-0-7020-5283-5

220. Petrenko, A.B., Yamakura, T., Sakimura, K.:

“Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet?” *Eur J Pharmacol*, 2014; 723: 29–37.

221. Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W.P.:

“A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia.” *Can J Anaesth*, 2011; 58(10): 911–23.

222. Carstensen, M., Moller, A.M.:

“Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials.” *Br J Anaesth*, 2010; 104(4): 401–06.

223. Chaparro, L.E., Smith, S.A., Moore, R.A.:

“Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults.” *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 7: CD008307.

224. McNicol, E.D., Schumann, R., Haroutounian, S.:

“A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain.” *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014; 58(10): 1199–213.

225. Raffaelli, W., Arnaudo, E.:

“Pain as a disease: an overview”, *J Pain Res.*, 2017; 10: 2003–2008. doi: [10.2147/JPR.S138864]

226. Casati, A., Borghi, B., Fanelli, G.:

“Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine.” *Anesth Analg*, 2003; 96(1): 253–59.

227. Zaric, D., Nydahl, P.A., Adel, S.O.:

“The effect of continuous epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2% and 0.3%) on nerve conduction velocity and postural control in volunteers.” *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996; 40(3): 342–49.

228. Muldoon, T., Milligan, K., Quinn, P.:

“Comparison between extradural infusion of ropivacaine or bupivacaine for the prevention of postoperative pain after total knee arthroplasty.” *Br J Anaesth*, 1998; 80(5): 680–81.

229. Walker, S.M., Goudas, L.C., Cousins, M.J.:

“Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review.” *Anesth Analg*, 2002; 95(3): 674–715.

230. Cepeda, M.S., Tzortzopoulou, A., Thackrey, M.:

“Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection.” *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 12: CD006581.

231. Skolnik, A., Gan, T.J.:

“New formulations of bupivacaine for the treatment of postoperative pain: liposomal bupivacaine and SABER-Bupivacaine.” *Expert Opin Pharmacother*, 2014; 15(11): 1535–42.

232. Ohmura, S., Kawada, M., Ohta, T.:

“Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats.” *Anesth Analg*, 2001; 93(3): 743–48.

233. Wheatley, R.G., Schug, S.A., Watson, D.:

“Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia.” *Br J Anaesth*, 2001;87:47–61

234. Pourseidi, B., Khorram-Manesh, A.:

“Effect of intercostals neural blockade with Marcaine (bupivacaine) on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.” *Surg Endosc*, 2007; 21:1557–1559.

235. Johns, N., O’Neill, S., Ventham, N.T.:

“Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery.” *Colorectal Dis*, 2012;14:e635–642.

236. Hammi, C., Ahn, K.:

“Transversus Abdominis Plane Block.” StatPearls Publishing, 2019

237. Naja, M.Z., Ziade, M.F., Lonnqvist, P.A.:

“General Anaesthesia combined with bilateral paravertebral blockade (T5–T6) vs general anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy.” *Eur J Anaesthesiol*, 2004; 21:489–49544.

238. Lee, R., Chughtai, B., Herman, M.:

“Cost-analysis comparison of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy (RC) vs open RC.” *BJU Int.*, 2011; 108 (6 Pt 2):976-983.

239. Longnecker, D., Newman, M.:

“Anesthesiology 3rd”, 2018 Textbook. ISBN-10: 0071848819

240. Filos, K.S., Goudas, L.C., Patroni, O., Polyzou, V.:

“Haemodynamic and analgesia profile after intrathecal clonidine in humans. A dose response study.” *Anesthesiology*, 1994; 81(3):591-601.

241. Song, J.W., Shim, J.K., Song, Y.:

“Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of PONV undergoing lumbar spinal surgery.” *Br J Anaesth*, 2013; 111(4):630-5. doi: 10.1093/bja/aet192.

242. De Jonckheere, J., Bonhomme, V., Jeanne, M. et al.:

“Physiological signal processing for individualized anti-nociception management during general anesthesia: a review.” *Yearb Med Inform.*, 2015;10(1):95–101).

243. Vakkuri, A. et al.:

“Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during anesthesia.” *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004; 48:145-53

244. Paloheimo, M.:

“Quantitative surface electromyography (qEMG): Applications in anaesthesiology and critical care.” *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1990; 93:1–83

245. Antognini, J.F., Carstens, E., Sudo, M.:

“Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via an indirect spinal action.” *Anesth Analg.*, 2000; 91:1282-8.

246. Antognini, J.F., Wang, X.W., Carstens, E.:

Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*, 2000b; 92:559-66

247. Wheeler, P., Hoffman, W.E., Baughman, V., Koeing, H.:

“Response entropy increases during painful stimulation.” *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2005; 17, 86–90.

248. Vakkuri, A., Yli-Hankala, A., Sandin, R. et al.:

“Spectral Entropy Monitoring Is Associated with Reduced Propofol Use and Faster Emergence in Propofol–Nitrous Oxide–Alfentanil Anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103(2):274-279.

249. Ngai, L., Morgan, L.G., Benabbes-Lambert, F. et al.:

“Feasibility of Closed-loop Titration of Propofol and Remifentanil Guided by the Spectral M-Entropy Monitor.” *Anesthesiology*, 2012;116(2):286-295. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242ad4f>

250. Mathews, D.M., Cirullo, P.M., Struys, M.M. et al:

“Feasibility study for the administration of remifentanil based on the difference between response entropy and state entropy.” *Br J Anaesth*, 2007; 98:785–91

251. Gruenewald, M., Zhou, J., Schloemerker, N., Meybohm, P., Weiler, N.:

“M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial.” *Anaesthesia*, 2007; 62:1224-9.

252. Chen, X., Thee, C., Gruenewald, M., Wnent, J.:

“Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study.” *Anesthesiology*, 2010;112(5):1175-83. doi: [10.1097/ALN.0b013e3181d3d641](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d3d641).

253. Chen, X., Thee, C.:

“Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study.” *MedicinePublished in Anesthesiology*, 2010; DOI:10.1097/ALN.0b013e3181d3d641

254. Gruenewald, M., Dempfle, A.:

“Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials.” *Minerva Anesthesiol*, 2017;83(2):200–213

255. Won, Y.J., Lim, B.G., Kim, Y.S., Lee, M.:

“Usefulness of Surgical Pleth Index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *J Int Med Res.*, 2018; 46(11):4386–4398

256. Bonhomme, V., Uutela, K., Hans, G.:

“Comparison of the surgical pleth index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia.” *Br J Anaesth*, 2011; 106: 101–111.

257. Ledowski, T., Burke, J., Hruby, J.:

“Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal.” *Br J Anaesth*, 2016; 117: 371–374.

258. Petrenko, A.B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K.:

“The role of N-methyl-d-aspartate receptors in pain: A review.” *Anesth Analg*, 2003; 97:1108–16.

259. Orser, B.A., Pennefather, P.S., MacDonald, J.F.:

“Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-d-aspartate receptors.” *Anesthesiology*, 1997; 86:903–17.

260. Langso, J.W., Kaisti, K.K., Aalto, S. et al.:

“Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans.” *Anesthesiology*, 2003; 99:614–23.

261. Argiriadou, H., Himmelseher, S., Papagiannopoulou, P. et al.:

“Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine.” *Anesth Analg*, 2004; 98:1413–8

262. Ilkjaer, S., Nikolajsen, L., Hansen, T.M. et al.:

“Effect of IV ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery.” *Br J Anaesth*, 1998; 81:707–12.

263. Dahl, V., Ernoe, P.E., Steen, T. et al.:

“Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures.” *Anesth Analg*, 2000; 90:1419–22.

264. Snijdelaar, D.G., Cornelisse, H.B., Schmid, L.R., Katz, J.:

“Peri-operative low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy.” *Anaesthesia*, 2004; 59:222–8.

265. Cengiz, P., Gokcinar, D., Karabeyoglu I. et al.:

“Intraoperative low-dose ketamine infusion reduces acute postoperative pain following total knee replacement surgery.” *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan*, 2014; 24(5), 299–303.

266. de Kock, M., Lavand’homme, P., Waterloos, H.:

“Balanced analgesia in the perioperative period: Is there a place for ketamine?” *Pain*, 2001; 92:373–80.

267. Kararmaz, A., Kaya, S., Karaman, H. et al.:

“Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: postoperative analgesia after renal surgery.” *Anesth Analg*, 2003; 97:1092–6.

268. Chiang, H.L., Huang, Y.C., Lin, H.S., Chan, M.H., Chia, Y.Y.:

“Hypertension and Postoperative Pain.” *Pain Res Manag.*, 2019; 8946195. doi: 10.1155/2019/8946195.

269. Zheng, H., Schnabel, A., Yahiaoui-Doktor, M. et al.:

“Age and preoperative pain are major confounders for sex differences in postoperative pain outcome.” *PLoS One*, 2017;12(6) doi: 10.1371/journal.pone.0178659.e0178659.

270. Gupta, K., Prasad, A.:

“Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue.” *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018; 31(1):110-119. doi: 10.1097/ACO.0000000000000541.

271. Snijdelaar, D.G., Cornelisse, H.B., Schmid, L.R., Katz, J.:

“Peri-operative low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy.” *Anaesthesia*, 2004; 59:222–8.

272. Niesters, M., Martini, C., Dahan, A.:

“Ketamine for chronic pain: risks and benefits.” *Br J Clin Pharmacol.*, 2014; 77(2):357-67.

273. Jonkman, K., Dahan, A., van de Donk, T et al.:

“Ketamine for pain.” *Faculty Rev*, 2017; 1711. doi:10.12688/f1000research.11372.1

274. Suzuki, M., Tsueda, K., Lansing, P.S., Tolan, M.M.:

“Midazolam attenuates ketamine-induced abnormal perception and thought process but not mood changes.” *Can J Anaesth*, 2000; 47:866–74.

275. Weinbroum, A.A.:

“A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain.” *Anesth Analg.*, 2003; 96(3):789-95

276. Kehlet, H., Jensen, T.S., Woolf, C.J.:

“Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention.” *Lancet*, 2006; 367 1618–25.

277. Katz, J., Clarke, H., Seltzer, Z.:

“Review article: Preventive analgesia: Quo vadimus?” *Anesth Analg.*, 2011; 113 1242–53.

278. Andreae, M.H., Andreae, D.A.:

“Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: A Cochrane systematic review and meta-analysis.” *Br J Anaesth.*, 2013;. 111 711–20.

279. Karim, S., Ladha, E. P. et al.:

“Impact of Perioperative Epidural Placement on Postdischarge Opioid Use in Patients Undergoing Abdominal Surgery.” *Anesthesiology*, 2016;124(2):396-403. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000952>.

280. Turan A., Chang, C., Cohen, B. et al.:

“Incidence, Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study.” *Anesthesiology*, 2019;130(4):550-559. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002626>.

281. Liu, S., Wu, C.:

“Effect of Postoperative Analgesia on Major Postoperative Complications: A Systematic Update of the Evidence.” *Anesthesia & Analgesia*, 2007; 104(3):689-702 doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.

282. Mythen, M.G.:

“Postoperative gastrointestinal tract dysfunction.” *Anesth Analg*, 2005;100:196 –204.

283. Bauer, A.J., Boeckxstaens, G.E.:

“Mechanisms of postoperative ileus.” *Neurogastroenterol Motil*, 2004; 16 (Suppl 2):54–60.

284. Kuthiala, G., Chaudhary, G.:

“Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use.” *Indian J Anaesth*, 2011; 55: 104-110 [PMID: 21712863 DOI: 10.4103/0019-5049.79875.

285. Fotiadis, R.J., Badvie, S., Weston, M.D., Allen-Mersh, T.G.:

“Epidural analgesia in gastrointestinal surgery.” *Br J Surg*, 2004;91:828 – 41.

286. Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S., Dahl, J.B.:

“Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery.” *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; CD001893.

287. Liu, S., Wu, C.:

“Effect of Postoperative Analgesia on Major Postoperative Complications: A Systematic Update of the Evidence.” *Anesthesia & Analgesia*, 2007; 104(3):689-702 doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.

288. Toren, P., Ladak, S., Ma, C., McCluskey, S., Fleshner, N.:

“Comparison of epidural and intravenous patient controlled analgesia in patients undergoing radical cystectomy.” *The Canadian Journal of Urology*, 2009; 16(4):4716-4720.

289. Marret, E., Remy, C., Bonnet, F.:

“Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery.” *Br J Surg*, 2007; 94: 665-673. doi:10.1002/bjs.5825.

290. ASA Task Force on Acute Pain Management, Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology*, 2012; 116 248–73

291. Clarke, H., Soneji, N., Ko, D.T., Yun, L., Wijesundera., D.N.:

“Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: Population based cohort study.” *BMJ*, 2014; 348 g1251.

292. Alam, A., Gomes, T., Zheng, H., Mamdani, M.M., Juurlink, D.N.:

“Long-term analgesic use after low-risk surgery: A retrospective cohort study.” *Arch Intern Med.*, 2012; 172 425–30.

293. Katz, J., Cohen, L.:

“Preventive analgesia is associated with reduced pain disability 3 weeks but not 6 months after major gynecologic surgery by laparotomy.” *Anesthesiology*, 2004; 101 169–74

294. Recart, A., Duchene, D., White, P.F., Thomas, T. et al.:

“Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy.” *J Endourol*, 2005; 19:1165–1169.

295. Midgley, S., Tolley, D.A.:

“Anaesthesia for laparoscopic surgery in urology.” *EAU-EBU Update Series*, 2006; 4:241–245.

296. Iwasaki, M., Edmondson, M., Sakamoto, A., Ma, D.:

“Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes.” *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2015; 53: 99-104 [PMID: 26235899 DOI:10.1016/j.aat.2015.07.002].

297. Kehlet, H., Dahl, J.B.:

“Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery.” *Lancet*, 2003; 362, 1921-1928.

298. Desborough, J.P.:

“The stress response to trauma and surgery.” *BJA*, 2000, 85 (16), 109–117.

299. Lightman, S.L., Conway-Campbell, B.L.:

“The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration.” *Nat Rev Neurosci*, 2010; 11(10):710-8.

300. Trifonova S.T., Gantenbein, M., Turner, J.D., Muller, C.P.:

“The use of saliva for assessment of cortisol pulsatile secretion by deconvolution analysis.” *Psychoneuroendocrinology*, 2013; 38(7):1090-101.

301. Gibbison, B., Spiga, F., Walker, J. J. et al.:

“Dynamic pituitary-adrenal interactions in response to cardiac surgery.” *Critical care medicine*, 2015; 43(4), 791–800. doi:10.1097/CCM.0000000000000773.

302. de Mendonça-Filho, H.T., Pereira, K.C., Fontes, M., Vieira, D.A. et al.:

Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study.” *Crit Care*, 2006; 10(2):R46.

303. Roth-Isigkeit, A., Borstel, T.V., Seyfarth, M. et al.:

“Perioperative serum levels of TNF-alpha in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution.” *Clin Exp Immunol.*, 1999; 118(2):242–246.

304. Walker, J.J., Spiga, F., Waite, E., Zhao, Z. et al.:

“The origin of glucocorticoid hormone oscillation.” *PLoS Biol.*, 2012; 10(6):e1001341.

305. Dallman, M.F., Jones, M.T., Vernikos-Danellis, J., Ganong, W.F.:

“Corticosteroid feedback control of ACTH secretion: rapid effects of bilateral adrenalectomy on plasma ACTH in the rat.” *Endocrinology*, 1972; 91(4):961-8.

306. Holte, K., Kehlet H.:

“Epidural anaesthesia and analgesia – effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition.” *Clin Nutr*, 2002; 21, 199-206.

307. Guay, J., Nishimori, M.:

“Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery.” *Cochrane*, 2016
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001893.pub2>.

308. Nygren, J.:

“The metabolic effects of fasting and surgery.” *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2006; 20(3), 429-38.

309. Horáková, D. et al.:

“Optimal Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population.” *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2019; 55 (5): 158. doi:10.3390/medicina55050158.

310. Matthews, D., Hosker, J.P., Rudenski A.S.:

„Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man.“ *Diabetologia*, 28 (1985), pp. 412-419.

311. Donatelli, F., Vavassori, A., Bonfanti, S.:

“Epidural Anesthesia and Analgesia Decrease the Postoperative Incidence of Insulin Resistance in Preoperative Insulin-Resistant Subjects.” *OnlyAnesthesia & Analgesia*, 2007; 104 (6): 1587-1593. doi: 10.1213/01.ane.0000261506.48816.5c.

312. Barseem, N.F., Helw,a M.A.:

“Homeostatic model assessment of insulin resistance as a predictor of metabolic syndrome: consequences of obesity in children and adolescents.” *Egypt Pediatr Assoc Gazette*, 2015; 63: 19-24

313. Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H.:

“Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage.” *Am J Physiol Endocrinol Metabol*, 2008; 294: E15-E26

314. Thorell, A., Efendic, S., Gutniak, M.:

“Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation.” *Eur J Surg.*, 1993;159(11-12):593-9.

315. Thorell, A., Efendic, S., Gutniak, M., Häggmark, T.:

“Insulin resistance after abdominal surgery.” *British Journal of Surgery*, 1994; 81 (1).
<https://doi.org/10.1002/bjs.1800810120>

316. Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., Preiser, J. C.:

“Stress hyperglycaemia.” *Lancet*, 2009; 373 (9677), 1798–1807. doi:10.1016/S0140-6736(09)60553-5.

- 317. Reid, M.C., Henderson, C.R. Jr., Papaleontiou, M. et al.:**
 “Characteristics of older adults receiving opioids in primary care: treatment duration and outcomes.” *BJ Pain Med.*, 2010; 11(7):1063-71.
- 318. Papaleontiou, M., Henderson, C.R., Turner, B.J. et al.:**
 “Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis.” *J Am Geriatr Soc.*, 2010; 58(7):1353–1369.
- 319. Benyamin, R., Trescot, A.M., Datta, S. et al.:**
 “Opioid complications and side effects.” *Pain Physician.*, 2008;11(suppl 2): S105–S120.
- 320. Won, Y.J., Lim, B.G., Kim, Y.S., Lee, M., Kim, H.:**
 “Usefulness of Surgical Pleth Index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *J Int Med Res.*, 2018; 46(11):4386–4398.
- 321. Chau, D.L., Walker, V., Pai, L., Cho, L.M.:**
 “Opiates and elderly: use and side effects.” *Clin Interv Aging.*, 2008; 3(2):273-8.
- 322. Szarvas, S., Harmon, D. et al.:**
 “Neuraxial opioid-induced pruritus: a review.” *Journal of Clinical Anesthesia*, 2003; 15 (3):234-239.
- 323. Emanuelsson, B.M., Zaric, D., Nydahl, P.A.:**
 “Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers.” *Anesth Analg*, 1995; 81(6): 1163–68.
- 324. Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M. et al.:**
 „ Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients.“ *British Journal of Anaesthesia*, 2000;84(1): 6–10,
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013383>
- 325. Alshehri, Adel Ali et al.:**
 “A survey on postanesthetic patient satisfaction in a university hospital.” *Saudi journal of anaesthesia*, 2015; 9 (3): 303-5. doi:10.4103/1658-354X.158499
- 326. Alsaif, Abdulrahman et al.:**
 “Patient satisfaction and experience with anesthesia: A multicenter survey in Saudi population.” *Saudi journal of anaesthesia*, 2018;12,2: 304-310. doi:10.4103/sja.SJA_656_17
- 327. Cohen, M M et al.:**
 “Assessing discomfort after anaesthesia: should you ask the patient or read the record?.” *Quality in health care : QHC*, 1994; 3 (3): 137-41. doi:10.1136/qshc.3.3.137
- 328. McGrath, B., Elgendy, H., Chung, F.:**
 “Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: A survey of 5,703 patients.” *Can J Anesth*, 2004; 51, 886–891.
- 329. Menigaux, C., Fletcher, D. et al.:**
 “The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair.”
Anesthesia and Analgesia, 2000; 90(1):129-35.
- 330. Dahl, V., Ernoe, P.E. et al.:**
 “Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures?”
Anesthesia and Analgesia, 2000; 90(6):1419-22.).