

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ОРАЛНА ХИРУРГИЯ

д-р ДЕЯН ЗДРАВКОВ НЕЙЧЕВ

**ПРЕЕМПТИВНА АНАЛГЕЗИЯ ПРИ ЕКСТРАКЦИЯ
НА РЕТЕНИРАНИ ТРЕТИ ДОЛНОЧЕЛЮСТНИ
МОЛАРИ**

Дисертационен труд за присъждане на
образователната и научна степен „доктор“

Научна специалност

03.03.04 – хирургична стоматология

Научен ръководител

Доц. д-р Петя Филипова Печалова, дм

Пловдив, 2016

СЪДЪРЖАНИЕ

	Използвани съкращения	4
I	Въведение	5
II	Литературен обзор	7
1	Болка	7
		7
1.1	Определение за болка	
1.2	Теории за възникване на болката	8
1.3	Пътища за провеждане на болковата чувствителност и нейните механизми	11
1.3.1	Ноцицептори	11
1.3.2	Видове влакна провеждащи нервния импулс	12
1.3.3	Задни рога на гръбначния мозък	13
1.4	Неврохимическа компонента на болката	14
1.5	Периферна и централна сензитация	24
2	Следоперативна болка	26
2.1	Патофизиология и клиничкофизиологични аспекти на следоперативната болка	26
2.2	Болка след екстракция на трети долночелюстен молар-клинични и социални аспекти.	29
2.3	Измерване на болката – Въпросник на McGill и VAS	32
3	Методите на лечение и профилактика на следоперативната болка	33
3.1	Традиционни методи за следоперативно обезболяване	36
3.2	Препарати използващи се за лечение на болката.	38
4	Пътища на оптимизация на следоперативното обезболяване	42
4.1	Изпреварваща аналгезия	43
4.1.1	Определение	43
4.1.2	Теория за изпреварващата аналгезия(preemptive analgesia)	44
4.1.3	3Преемптивна аналгезия при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари	49
5	Обобщение и нерешени проблеми	52
III	Собствени проучвания	55
1	Цел и задачи	55

2	Материал и методи	57
2.1	Материал	57
2.2	Методи	58
2.2.1	Клинични методи	58
2.2.2	Параклинични(образни) методи	62
2.2.3	Психологически методи	63
2.2.4	Лабораторни методи	64
2.2.5	Статистически методи	67
IV.	Резултати и обсъждане по задачи	69
1	Резултати и обсъждане по първа задача	69
2	Резултати и обсъждане по втора задача	96
2.1	Резултати от изследването на SP и IL-6.	96
2.2	Обсъждане	97
3	Резултати и обсъждане по трета задача	100
3.1	Резултати от съпоставянето на сетивна, емоционална и обща болка, както и нейния интензитет като функция на времето	100
3.2	Обсъждане	116
4	Резултати и обсъждане по четвърта задача	118
4.1	Резултати от изследването на постоперативния оток	
4.2	Резултати от проучването за наличие на корелация между отделните изследвани дистанции при трите наблюдавани групи.	118
4.3	Обсъждане	139
V	Обобщение	142
VI	Изводи	145
VII	Приноси във връзка с дисертационния труд	146
VIII	Публикации свързани с дисертационния труд	147
IX	Библиография	148
X	Приложения	165

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЛЧО	Лицево-челюстна област
СGRP	Калцитонин ген свързан пептид
СОХ	циклооксигеназа
DRG	задно-рогови ганглии
IASP	Международна асоциация за изследване на болката
IL	интерлевкин
MPQ-SF	кратък въпросник на Макгил
NK	неврокинин
НСПВС	нестероидни противовъзпалителни средства
ПНС	периферна нервна система
РСА	пациент-контролирана аналгезия
PPI	скала за крайна оценка на интензитета на болката
SP	субстанция П
TNF	Тумор некротичен фактор
VAS	Визуално-аналогова скала
QoL	качество на живот
WDR	неврони с широк динамичен обхват

I. ВЪВЕДЕНИЕ

В своето еволюционно развитие човекът винаги е имал един важен съпътник-болката. Болката е биологичен феномен, осигуряващ преживяването на организма в екстремални условия. Такова възприемане за важността на болката е определило същността на множество от съвременните ѝ дефиниции. Определението, възприето от IASP, гласи че болката е неприятно сензорно и емоционално усещане, свързано с истинско или потенциално увреждане на тъканите или описано с термини такова увреждане.

Всяка хирургична намеса, включително и оперативни интервенции в ЛЧО се съпътстват от постоперативна болка. Като модел на болката в Оралната хирургия най-често се използва екстракцията на трети долночелюстен молар. Екстракцията на долночелюстния трети молар е важна както в клиничен, така и в социален аспект. Тази оперативна намеса има отношение към работоспособността на пациента –наличие на болка, тризмус, оток, кръвене, понякога намалена чувствителност на долночелюстния нерв и др.

За много страни в Европа и света тази оперативна намеса е свързана с финансови загуби както заради неработоспособността на пациента, така и за финансиране на оперативната намеса и постоперативните усложнения. В САЩ всяка година се изразходват над 3 млрд долара по повод екстракцията на трети долночелюстен молар, овладяване на болката след екстракция и друга съпътстваща симптоматика. В Германия ежегодните загуби от постоперативната болка са в размер на около 55 млн евро. Неовладяването на постоперативната болка може да доведе до възникване на хроничен болков синдром. Този синдром бе определен като тихата епидемия на 21 век.

Всичко това налага да се търсят възможности за контрол на болката и по конкретно на болковата симптоматика след екстракция на трети долночелюстен молар. Една от възможностите за повлияване на постоперативната болка е използване на изпреварваща анестезия. Нейното приложение се основава на идеята за блокиране на централната сенситизация. Това е феномен, описан от

Woolf C. през 1983г и представлява персистиращи посттравматични промени в ЦНС, които като резултат дават хиперсенсibiliзация към болка.

Реализирането на концепцията за преемптивна аналгезия става посредством използване на редица медикаменти и методики за блокиране на централната сенситизация. Използват се местни анестетици в комбинация с обща анестезия, нестероидни противовъзпалителни средства, наркотични аналгетици, антидепресанти, антиконвулсанти и др.

По данни на литературата НСПВС имат много добър ефект като медикаменти за превантивна аналгезия. Естеството на работа в Оралната хирургия дава възможност за мултимодалност на изпреварващата аналгезия чрез съчетаване на НСПВС и местна анестезия. Ефективността на преемптивната аналгезия може да се докаже чрез отчитане на нивото на болката след прилагане на различни медикаменти. За отчитане на нивото на болката се използват различни скали, които дават качествени и количествени характеристики (MPQ-SF, VAS). Друга възможност за обективизиране на ефекта от превантивната аналгезия е чрез контрол на нивата на някои невротрансмитери (SP) и цитокини (IL-6).

Тези биоактивни субстанции се повлияват от болката, но са в състояние да я модулират.

Както всяка друга оперативна намеса екстракцията на ретенирани трети долночелюстни молари се съпътства и от постинцизионна възпалителна болка (вследствие на реактивно възпаление), която също може да доведе до централна сенситизация.

Всички тези данни ни дават основание да проучим възможността за използване на преемптивна аналгезия чрез прилагане на НСПВС при оперативното отстраняване на трети долночелюстни молари.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Болка

1.1. Определение за болка

Болката е комплексен феномен. Тя е съвкупност от психични, емоционални и физиологични компоненти. Болката като реакция на увреждащи въздействия представлява особено важен биологичен феномен, непосредствено обезпечаващ преживяването на организма в екстремни условия. Болката е разглеждана от Houdart като ключов фактор в еволюционното развитие на животинския свят [95]. За дефиниране на понятието болка значение имат индивидуални, културални и религиозни особености.

В древна Гърция Платон и Аристотел приемат, че болката не е сетивно, а по-скоро емоционално преживяване. Те смятат, че тя възниква извън тялото и нахлува в него. Аристотел описва болката като „дух“, който навлиза през наранените тъкани. Това за дълъг период от време води до възприемане на болката като божествен акт, наказание и дори изпитание на вярата. Самото понятие болка идва от латински „роена“-наказание.

През Ренесанса Рене Декарт прокарва идеята, че болката всъщност е вътрешен механичен процес. Декарт възприема тялото като „машина“, пронизана от нерви, събиращи се в мозъка. Тази трактовка на Декарт се изразява в схващането му за връзката мозък-тяло.

През 1872г. Чарлз Дарвин в своя труд „Изразяване на емоциите при човека и животните“ описва болката като основно усещане, което има за цел защита на организма. Дарвин сравнява болката с глада и жаждата и я определя като „хомеостазно усещане“.

През 1975г IASP (Международна асоциация за изследване на болката) приема дефиниция, която кореспондира с виждането на Декарт и реабилитира неговото схващане за връзката мозък-тяло. Дефиницията, приета от IASP, е

формулираната през 1964 от Merskey [145] при защита на докторат. Той определя болката като „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с действително или потенциално тъканно увреждане, или преживяване описано във връзка с такова увреждане“. При това се подчертава, че болката е винаги субективна и зависи от предшестващия жизнен опит и множество индивидуални особености. В това определение за болката се вижда, че не е задължително наличието на тъканно увреждане особено при хронична болка. Определението на IASP избягва обвързването на болката с конкретен стимул.

Съвременните схващания определят болката като многокомпонентен феномен. През 1986г. Virbaumer [20] описва болката като психофизиологично преживяване, чието възникване и продължителност се определят от соматични, социални, когнитивни и активиращи фактори. Тази мултифакториалност обяснява различните видове болка, които са описани, както и множеството техники правещи опити за контрол на този биологичен феномен.

1.2. Теории за възникване на болката

Съществуват множество теоретични постановки, правещи опити да обяснят физиологичната основа на болката. Независимо, че през годините са натрупани много и различни данни за болковата перцепция, досега нито една теория не разглежда болката във всичките ѝ аспекти. Опитите да се обяснят произхода и механизма на болката датира от хилядолетия.

Антични теории

В древна Гърция се приема схващането, че сърцето е център на мислене и съзнание. Игнорирайки функцията на мозъка Аристотел (384-322г пр.н.е) приема гледните точки на Демокрит и Платон. Той смята, че има пет основни сетива: докосване, зрение, слух, обоняние и вкус. Аристотел, както и Платон възприемат усещането за болка не като сетиво, а като емоция. Хипократ от своя страна смята, че болката се причинява от дисбаланс на жизнените флуиди. С други думи се определя сърцето като център на усещането за болка.

Концепцията на Аристотел за сърдечната основа на съзнание и усещане се задържа в Западна Европа до средните векове. Това се дължи и на подкрепата на Римокатолическата църква. Векове по-късно Гален 130-201г. определя мозъка като орган с първостепенно значение за съзнание и усещане. Сърцето той смята за помпа за разпространение на кръвта през артериите.

Теории през Ренесанса и късното средновековие

С разцвета на Ренесанса и с напредъка в опознаване на човешката анатомия се появяват нови схващания за болката.

През 17 век Рене Декарт в своя „Трактат за човека“ оприличава човешкото тяло на машина. Той допълва модела на Гален като заявява, че съществува „портал“ между мозъка и „тръбообразните„ структури, който се отваря при сензорен стимул.

През 18 век Charles Bell създава т.нар. специфична теория. Според Bell “мозъкът не е общият орган на осъзнаването“ както предполага Декарт. Въз основа на анатомични доказателства той предполага, че мозъкът е хетерогенна структура. След това изказва предположение, че нервите са всъщност връзки от хетерогенни неврони, които имат специализирани функции. Тяхното свързване е само с цел улесняване разпространението на сигнали. Тезата на Bell е, че „всеки сетивен орган е способен да се променя в известна степен за да може да възприема сигналите предназначени за него“.

През 1894г. Max von Frey провежда експерименти, които доразвиват „Теорията за специфичността“. Von Frey доказва, че има 4 соматосензорни модалности: студено, топло, болка и докосване. Всички останали усещания на кожата са вариации на тези модалности.

През 1903г Sherrington въвежда термина ноцицепция за да опише специфичността на капсулираните крайни окончания в кожата, наречени от него по-късно (1906г.) ноцицептори. През 1967г. Burgess и Perl [27] откриват основните миелинизирани аферентни влакна, които отговарят само на увреждащи механични стимули.

Тези открития са революционни за времето си и дават възможност да се усъвършенстват стари и формулират нови теории за болката. Sherrington потвърждава специфичната теория и тя става доминантна до изместването и от „Порталната теория“ на Wall и Melzack.

Теории на 20 век

През 1965г Ronald Melzack и Charles Patrick Wall предлагат теория, която се явява революционна за изследване на болката, наречена „портална теория“. Melzack и Wall приемат, че има ноцицептори и влакна за докосване. Те предлагат идеята, че тези влакна образуват синапси с клетки в SG и с „трансмисионни“ клетки в два различни региона, но в рамките на задните рога на гръбначния мозък. Моделът предполага, че сигналите, възникнали в основните аферентни елементи от стимулация на кожата, се предават до три области в гръбначния мозък: SG, дорзалната колона и до група клетки наречени трансмисионни. Според авторите въпросният портал в гръбначния мозък се явява Substantia gelatinosa в задните рога, където се модулира предаването на сетивната информация от основните аферентни неврони до трансмисионните клетки в гръбначния мозък. Този портален механизъм се контролира от активността на дебелите и тънки влакна. Възбуждането на големите влакна затваря „портата“, докато това на тънките немиелинизирани улеснява преминаването на сигнали или „отваря портата“, за да се достигнат нейните центални отдели. Два механизма могат да затворят „портала“.

Първият е импулси, преминаващи по $A\beta$ -влакната.

Вторият механизъм е низходящи импулси от висшите отдели на нервната система. Теорията за „порталния контрол“ на Melzack и Wall [142] една от най-плодотворните концепции за механизма на болката. Нейните анатомични и физиологични основи до този момент не са напълно разгадани.

1.3. Пътища за провеждане на болковата чувствителност и нейните механизми.

Болката не е обективно възприятие, а изцяло субективно усещане. Усещането за болка и реакциите спрямо причинилия я дразнител се състоят от множество компоненти. Тези компоненти са разположени на различни нива в отделните структури на нервната система. Локализация, интензитет, вид и продължителност на увреждащия агент се възприемат от сензорната нервна система-това е сензорната компонента на болката. Заедно с възприемане на дразненето възниква и неприятно емоционално преживяване– това е афективната компонента на болката. Оценката на увреждащия дразнител за въздействието му върху организма е третата компонента– когнитивната. Съвместно с това е възможно да се наблюдава промяна в кръвното налягане, гадене, повръщане или засилване на симпатиковата активност (вегетативна компонента). Увреждащи стимули, които могат да доведат до тъканни поражения, се възприемат от терминалните окончания на болевите рецептори (ноцицептори) и се предават по аферентни нервни влакна.

1.3.1. Ноцицептори

Ноцицепторите са рецептори, разпръснати в тъканите и вътрешните органи с изключение на главния мозък. Те се активират от специфични болкови стимули. Увреждащата информация се възприема от рецепторите, превръща се в електрически сигнали и се предава от периферната към централната нервна система по проводящи пътища. Анатомично първият тип ноцицептори е представен от свободни нервни окончания с вид на дърво. Те се определят като мономодални ноцицептори и представляват механорецептори с висок праг на възбудимост. Те представляват свободните краища на А δ влакна. Този тип ноцицептори се разполагат основно в кожата, в края на храносмилателния тракт и могат да бъдат открити и в стави. Възприемат механични и термични

дразнителни. Вторият тип ноцицептори се определят като полимодални. Представяват плътни некапсулирани телца (край на немиелинизирани С-влакна), които се активират както от механични, така и от температурни и химични дразнителни. Те се активират от химически вещества, възникващи при увреждане на тъканите.

1.3.2. Видове влакна провеждащи болевия импулс

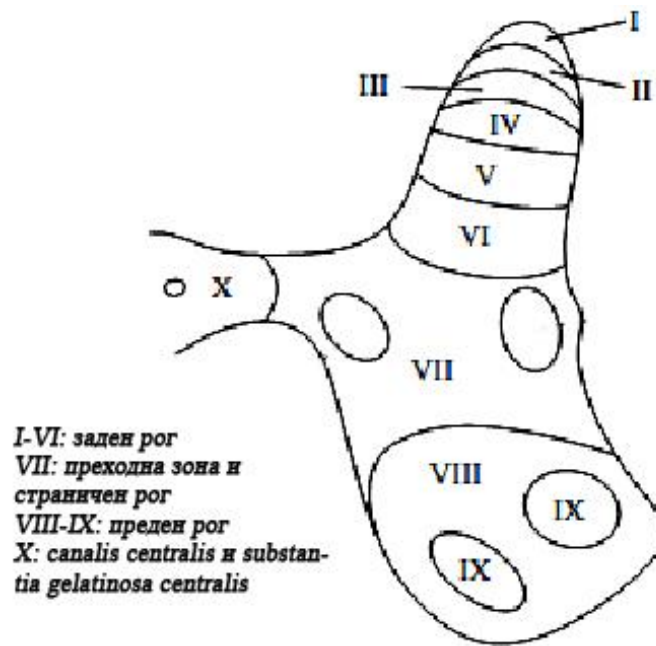
У нас е приета разработената от Erlanger and Gasser (Таблица 1) класификационна система за периферните нервни влакна, основана на скоростта на аксонната проводимост, миелинацията и размерът на влакната [78].

Нервни влакна	A- α	A- β	A- γ	A- δ	B	C
	Сетивни влакна от мускулните е вретена	Сетивни влакна от кожата, носещи болкови и механо- рецепторни сигнали	Моторните неврони обслужващ и intrafusal мускулни влакна	Сетивни влакна носещи сигнали за болка и температура	Предганглионар ни неврони на ANS	Сетивни влакна носещи сигнали за болка и температура
Диаметър (μm)	12-20	6-12	3-6	1-6	1-3	0.2-1.5
Проводимост Скорост(m/)	72-120	36-72	18-36	4-36	4-18	0.5-2.0

Таблица 1 Видове периферни нервни влакна според диаметър и скорост на провеждане

1.3.3 Задни рога на гръбначния мозък

Задните рога на гръбначния мозък са мястото, където основните аферентни влакна образуват синапси с невроните от втори порядък. Там се осъществяват разнообразни взаимодействия между активиращи и потискащи интерневрони. Задните рога на гръбначния мозък е регионът, където десцендиращите инхибиторни пътища от високите центрове проявяват своя ефект. При навлизане на ноцицептивните влакна в гръбначния мозък те се разделят на възходящи и низходящи клонове. Преди завършване в сивото вещество на задните рога тези влакна се отправят към няколко сегмента на гръбначния мозък. Разклонявайки се по-този начин, те формират връзки с други многочислени нервни клетки. Така се оформя нервно-анатомичната структура, която се обозначава с термина „заднорогов комплекс“. Ноцицептивната информация пряко или косвено активира четири типа заднорогови клетки. Първият тип са специфични ноцицептивни неврони, които се активират само от ноцицептивни стимули. Те отговарят на силни дразнители от механичен, термичен и химичен характер. Вторият тип са т.нар. „wide dynamic range“ или неврони с динамично-широк обхват, които се активират и от неноцицептивни стимули. Макар, че WDR са добре обособени и описани, тяхната функция в болковата перцепция е все още неопределена. Локализирани са в laminae V и VI. Третият тип са неврони с нисък праг на възбуждане. Отговарят само на неувреждащи стимули. На фигура 1 е представена ламинарната организация на задните рога на гръбначния мозък и местоположението на различните ламини.



Фигура 1. Ламинарна организация на задните рога на гръбначния мозък

Четвъртия тип са проприоцептивни неврони, които са локализирани са в laminae VII и VIII.

1.4. Неврохимическа компонента на болката

Ноцицептивните нервни окончания се явяват хемочувствителни. Въздействието на всички дразнители, предизвикващи усещането за болка (механични, термични, възпалителни и химични), е свързано с промяна в химическото обкръжение на болевите рецептори. Болевият стимул се възприема от ноцицептивни аферентни влакна, предаващи възбуждението по спиноталамичния тракт. По-нататък по таламо-кортикални влакна импулсът достига до кората на главния мозък, където се формира възприемането на болката. Предаването на болковия импулс от периферията към по-високо стоящите структури се подпомага от NO, SP и калцитоген свързващия пептид (CGRP).

Химически медиатори, участващи в ноцицептивното предаване и регулация на болеви импулси:

Невротрансмитери

5-хидрокситриптамиин (5-НТ) –серотонинът е най активният и най добре изучен медиатор. Той има стимулиращо (хипералгезия) и инхибиторно (аналгетично) действие, в зависимост от мястото на действие, типа на клетките и от вида на рецептора. В периферията 5-НТ сензибилизира аферентни нервни влакна, като по този начин допринася за възпалителна и невропатична хипералгезия [90].

Хистамин-Изолиран е през 1910г от George Barger и Henry H. Dale. Хистаминът играе важна роля в извъната на спонтанна невропатична болка. В централната нервна система е аналгетик, а в периферията, чрез H1 рецептори, е провокиращ болката фактор [101].

Брадикинин– Брадикинин и калидин заедно с техните разпадни продукти (des-Arg-брадикинин и des-Arg-калидин) имат сложен ефект върху главните аферентни неврон. Той включва активация и сенситизация от директни и индиректни проводни пътища. Според Wang H et al.[209] брадикинин се освобождава в гръбначния мозък в отговор на ноцицептивно дразнене и действа като синаптичен невромодулятор и потенцира глутаматергичната синаптична трансмисия при възникване на болкова свръхчувствителност.

Цитокини– терминът произлиза от две старогръцки думи: “цито“ означаваща клетка и „кинос“ означаваща движение. Това определение е свързано с една от функциите им, а именно да стимулират движението на клетките към местата на възпаление, инфекции и травми. Цитокини е общо наименование, в което се включват лимфокини (citoкини, произлизащи от лимфоцити), монокини (citoкини, произлизащи от моноцити), хемокините (citoкини с хемотактична дейност) и интерлевкин (citoкини, произлизащи от един левкоцит и действащи на други левкоцити). Налице са доказателства, че някои citoкини са не само инициращ фактор, но и водят до персистиране на патологична болка чрез директно активиране на ноцицептивни сензорни неврони [104].

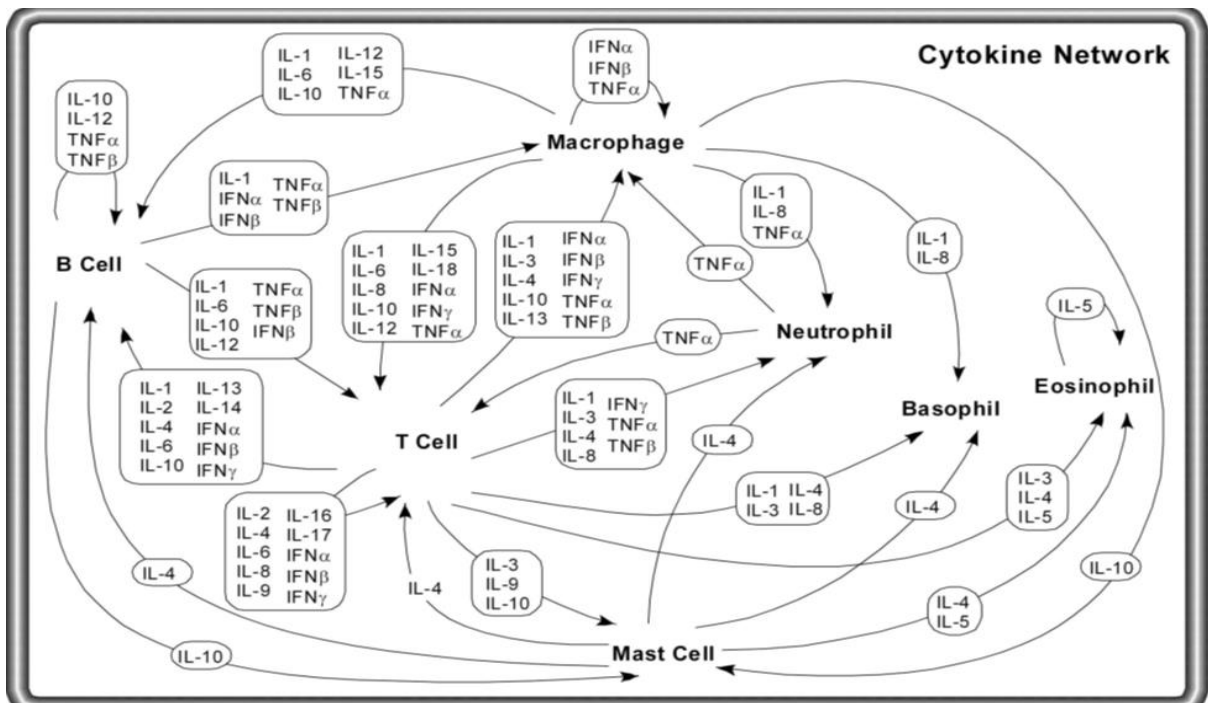
Цитокините могат да бъдат както проинфламаторни, така и антиинфламаторни. Най-често изследвани са проинфламаторните citoкини–

TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8. Те се продуцират предимно от активирани макрофаги и участват в регулирането на възпалителните процеси.

По данни на Miller et al. [147] проинфламаторните цитокини упражняват силно влияние върху възбудимостта на ноцицептивните сензорните неврони.

Налице са множество данни, че някои про-възпалителни цитокини като IL-1 β , IL-6 и TNF- α са включени в процеса на ноцицепция и патологичната болка.

Взаимовръзката между различните клетки и секрецията на цитокини е представена от Zhang и съавт.[104] на фигура 2.



Фиг.2 Цитокинова мрежа с взаимовръзка между цитокини и синтезиращите ги клетки.

Някои от тези цитокини (особено IL-1 и IL-6) се синтезират и секретират едновременно в ЦНС и ПНС вследствие на излагането на физиологичен стресор [58,220]. Проинфламаторните цитокини, в това число IL-1 β и IL-6, могат да провокират периферна и централна сенситизация, водеща до нарастващо чувство за болка (хипералгезия) [211]. В гръбначния мозък проинфламаторните

citoкини се включват в усилването на болевото усещане (хипералгезия, алодиния и невропатична болка) [214].

IL-6 е интересна цел в изучаването на болката, защото се синтезира след увреждане в периферните нерви, DRG(задно-рогови ганглии) и гръбначния мозък. Това е един от citoкините, които се индуцират в нервната система след травма [23,151]. Установено е, че IL-6 е медиатор на острата фаза при възпалителни реакции в човешкото тяло [34,227].

Членовете на интерлевкин 6 (IL-6) семейството включват IL-6, IL-11, левкемия инхибиторен фактор (LIF), онкостатин М (OSM), цилиарно инхибиторен фактор (CNTF), cardiotropin-1 (CT-1) и др.

Всички citoкини тип IL-6 споделят мембранен гликопротеин gp130 като общ рецептор. Въпреки, че само малки количества в рамките на пикограм могат да бъдат открити в здрави хора, IL-6 експресията е силно и краткотрайно повишаваща се в почти всички патологични състояния. Провъзпалителната роля на IL-6 беше приписана на транс-сигналния път [217]. Ролята на IL-6 като маркер за тежестта на една оперативна намеса е изследвана от много автори. Доказано е покачването на концентрациите на този citoкин, както локално така и в серума след оперативна намеса. При изследване на нивата на проинфламаторните citoкини в плазма Nadade [87] установява, че при малки оперативни намеси нивата на IL-6 остават ниски (под минималното ниво за детекция) и не могат да бъдат установени с ELISA.

В едно проучване на Osuka et al [164] касаещо промените в нивата на проинфламаторните citoкини в серума след неврохирургична намеса е установено, че само при IL-6 се доказват сигнификантни промени в концентрацията като пикът е през първият постоперативен ден.

При проучване върху животни е установено, че увеличението на системния IL-6 не води до засилване на болковото усещане [51]. Други автори установяват, че покачването на системния IL-6 води до хипералгезия [157].

Навлизането на IL-6 в системното кръвообръщение е причина неговите концентрации да корелират с тежестта на оперативната намеса.

Това се потвърди от изследванията върху нивата на IL-6 от Cruickshank и кол. [49] при пациенти с остър панкреатит, и се доказва ролята му като диагностичен маркер. Според De Jongh и съавт. [54] болката след оперативна намеса персистира в резултат от хипералгезията индуцирана от отделения IL-6.

В лицево-челюстната област Miyawaki и кол. [148] са доказали, че нивото на IL-6 в плазмата нараства след различни операции (цистектомия, отстраняване на доброкачествен тумор и т.н.).

В проучване на Carriches et al [33] относно количество и концентрация на IL-6 в кревикуларна течност след оперативното отстраняване на ретенирани трети молари, резултатите показват сигнификантна разлика между изследваните групи на 24 постоперативен час. Някои автори правят корелация между постоперативно завишените стойности на IL-6 и евентуални усложнения [199].

IL-6 се освобождава основно от моноцити и макрофаги, както и от Т-клетките, ендотелни и епителни клетки. Според Hirano и кол. [93] IL-6 играе важна роля в хемопоезата и в осъществяване на имунната защита.

По данни от литературата IL-6 е важен и за ранната фаза на диференциацията на Т-клетките и за пролиферация на В-клетките в плазмоцити [99]. При това той стимулира преди всичко освобождаването на IgG и IgA.

След години на проучвания върху IL-6, бе призната ролята му като активен участник в имунния отговор. Болката и имунната система взаимно си влияят. Трудно е да се определи дали намаляването на болката ще понижи продукцията на проинфламаторни цитокини или съответно намалената продукция на цитокини ще доведе до по-ниски нива на болковата перцепция.

Терапия, насочена към IL-6, може да бъде успешно използвана за лечение на някои възпалителни заболявания [144].

Този цитокин има положителни ефекти в невроналното оцеляване и регенерация [225]. IL-6 променя електрофизиологичните качества на невроните чрез качествени и количествени промени в протеините, участващи в ноцицепцията. При проучвания върху мишки Korf и кол. [122] през 1994г. и Xing и кол. [223] през 1998г. установяват, че IL-6 притежава характеристики, както на

проинфламаторен така и на антиинфламаторен цитокин, т.е. има имунорегулаторен ефект.

Той може да упражни директен ефект върху клетките, може да повлияе функцията на останалите цитокини, може да си взаимодейства с тях, както и с глюкокортикоидите [197].

DeLeo и Yeziarski [58] съобщават, че цитокините стимулират синтеза и освобождаването на COX-2.

Автоимунните заболявания, лимфомите, СПИН, алкохолиндуцираното увреждане на черния дроб и органното отхвърляне могат да доведат до завишени стойности на IL-6.

Простагландини

Те са важни медиатори при възпаление, температура и болка. Високите концентрации на простагландини причиняват болка чрез въздействие на нервните окончания. При ниски концентрации те водят до значително увеличаване на чувствителността към болка. Прагът на болката може да бъде променен така, че дори обикновено неболезнени стимули могат да бъдат възприемани като болка. Простагландините играят важна роля в генерирането на възпалителния отговор. Простагландин E2 (PGE2) е ключов медиатор на възпалителната болкова сенсibiliзация. Простагландин E2 сигнализира за основни промени в синаптичната трансмисия в задните рога на гръбначния мозък и има значително участие в развитието на възпалителна болка. Определени простагландини са в основата на възпалението, а оттам са отокът, болката и повишението на температурата. С блокирането на циклооксигеназата се потиска продукцията на простагландини, поради което намаляват симптомите на възпалението (*calor, dolor, rubor, oedema, f. laesa*).

Ниско рН

Няма съгласие относно съществуването на специфичен молекулен рецептор, който се активира от ниско рН в ноцицепторите. Според Issberner et al. инжектирането на кисели разтвори може да причини силна пареща болка [98]. Ниското рН способства за отварянето на протонактивирани катийонни канали на

ноцицептивните аферентни неврони. Тези канали принадлежат към групата на киселинно-реагиращите канали (ASIC- acid-sensing ion channels).

През последните години са налице все повече доказателства за ролята на ASIC каналите по отношение на болка, вкусова трансдукция, учение и памет [155].

Това ги превръща в интересна цел по отношение на лечението.

АТФ

АТФ е важен източник на вътреклетъчна енергия. За аденозин и свързаните фосфатни деривати (AMP, ADP и ATP) е доказано, че причиняват болка. Hamilton, Warburton et al в свои проучвания доказват, че доставянето на АТФ в кожата причинява болка в зависимост от дозата начин [89]. Доказано е, че АТФ е насочена към два различни рецепторни подтипа на P2 рецепторното семейство. АТФ стимулира отварянето на АТФ активирани катийонни канали на чувствителни неврони. КАТФ канали действат като метаболитни сензори и когато вътреклетъчните нива на АТФ са високи каналите са затворени.

Калиеви йони K^+

Калиевите йони стимулират катийонните обмени (K^+/H^+ ; K^+/Na^+). Те са потенциални медиатори на исхемичната болка.

Тахикинини

Тахикининовите пептиди са един от най-големите родове неuropeптиди. Представители на тази група са субстанция Р (SP), неврокинин А (NKA) и неврокинин В (NKВ).

SP от дълго време се посочва като един от основните невротрансмитери участващи в ноцицептивната трансмисия [128,166]. SP е открита през 1931г, но проучванията ѝ започват през 70те години на XX век [36,37,194]. Неврони, съдържащи SP, могат да бъдат открити в ЦНС- преди всичко в гръбначен мозък, хипоталамус, лимбичната система и в базалните ганглии [166].

Такива неврони се установяват също така и в периферната нервна система.

В проучванията си Keast et al. [114] докладват за наличие на неврони, съдържащи SP в гастроинтестиналния тракт. SP е налична и в първичните

сензорни неврони (vlakна C-тип) в червата, дихателните пътища, кръвоносните съдове, пикочната система, кожата и лимфоидните органи [183].

Известни са три типа тахикининови рецептори (неврокинин 1, 2 и 3). SP преференциално се свързва с NK-1 рецепторите. Установено е, че неврокининовите рецептори са постсинаптично разположени спрямо крайните окончания на аферентните vlakна, намиращи се в laminae I, II и X на задните рога на гръбначния мозък [166]. Освобождаването на SP в задните рога от периферни увреждащи стимули е доказано в множество изследвания [67].

SP участва в механизма на болката чрез троичния нерв и активира мастоцитите за да освободят възпалителни медиатори (цитокини, арахидонова киселина и др.) [153]. При направени клинични експерименти Nichols, Allen и кол. [152] доказват, че загубата на SP рецепторни неврони може да доведе до видимо трайно намаляване на термична хипералгезия и механична алодиния, свързани както с невропатична и възпалителна болка. При многократно повтаряща се стимулация или при големи интензитети на стимулите (например увреждане на тъкан) се установява функционална експресия на рецептор, отговарящ на вторичен глутамат NMDA (N-methyl D-aspartate) рецептор. Активирането на този рецептор води до повишена възбудимост в невроните от задното коренче. Това довежда до освобождаване на SP от централно разположените терминали на C-vlakната. SP и другите тахикинини, взаимодействайки с NK-1 рецепторите, не само повишават вътреклетъчния Ca^{2+} , но и увеличават активността на NMDA рецепторите. Потискането на NMDA рецепторите според Dickenson и съавт. [61] е възможност за купиране на патологичната болка, чрез блокиране отделянето на SP и предотвратяване на wind-up.

Според De Felipe и кол. [53] Wind-up или феномен на натрупването представлява наличие на сенсibiliзирани ноцицептори в резултат от освобождаването на SP от основните аферентни ноцицептивни неврони и понататъшното болково предаване.

Когато се анализира в интактен човек, наблюдаваната вариабилност на концентрациите на SP са големи, което поставя под въпрос методологията на

анализа. Някои автори разглеждат проблемите, възникващи при *in vivo* изследванията на SP в телесни течности и получаваните различни резултати в зависимост от използвания метод на анализ [29].

В проведено от Fehder et al.[70] проучване, свързано с нивата на SP в периферна кръв преди провеждане на диагностична медицинска процедура, се установяват високи нива на изследвания тахикинин при хора с висока първична тревожност в сравнение с пациенти с ниска начална тревожност.

Освен това авторите откриват корелация между тревожността и нивата на SP и процентното съдържание на Т-лимфоцитите супресори.

Подобни са заключенията по отношение на зависимостта между нивата на SP и тревожността на пациентите в проучването на Ebner и кол.[68].

Концентрациите на SP все още не могат да се използват за клинично диагностициране на заболяване или прецени тежестта на заболяването. Все още не е известно дали промените в концентрацията на SP или в плътността на неговите рецептори е причина за заболяване.

Този тахикинин играе водеща роля на инициатор по отношение на неврогенното възпаление – проблем, обсъждан при много заболявания, както и при хроничната болка [91,166].

При изследване на нивата на SP при хроничен панкреатит Mascetta et al [135] установяват, че е налице увеличение на проучвания тахикинин в експерименталната група в сравнение с контролната група, както предоперативно, така и след резекция на панкреаса. Според авторите SP действа основно като проинфламаторен невропептид, но може да представлява надежден маркер за неврогенно възпаление при пациенти с хроничен панкреатит.

В множество проучвания е доказана значимата роля на SP по отношение на болката, възникваща при дентални процедури [80,81,129,178].

Според Goodale [81] познаването на механизмите на експресия на SP ще осигури възможност за контрол на болката и възпалението при дентални процедури.

В сравнително проучване между *ibuprofen*, NK-1 рецепторен антагонист и плацебо Dionne et al [63] установяват понижаване на болката, установено чрез

VAS при екстракция на трети молари при групите с медикамент. Авторите заключават ,че понижаването се дължи на потискане на SP.

При изследване на нивата на SP и CGRP върху пациенти, подложени на ортодонтско лечение и такива без ортодонтско лечение, Chavarrí'a-Bolaños и съавт.[38] установяват повишено ниво на SP. Това авторите обясняват с експресия на неврпептиди, които причиняват неврогенно възпаление в отговор на ранна травма.

В своето проучване върху SP Sacerdote [178] заключава, че изследванията свързани с ролята на този тахикинин за възникване и повлияване на болката при дентални процедури са твърде малко. Необходими са много допълнителни проучвания, за да се осигурят доказателства за въздействие на SP върху неврогенното възпаление и болката в ЛЧО.

Според Dickenson et al.[60] НСПВС могат не само да намалят количеството на SP в областите с възпаление, но и да блокират нейните ноцицептивни ефекти.

В сравнително проучване на ефективността на целекоксиб, диклофенак, ибупрофен и нимезулид по отношение на синтезата на SP и други биоактивни субстанции Vellani и кол.[205] чрез използване на животински модел установяват, че само нимезулид редуцира прекурсора на изследвания тахикинин в първия контролен час.

Paneraí et al [167] правят оценка на ефективността от приложение на НСПВС при пациенти с ревматоиден артрит. Техните резултати показват повлияване на заболяването от използваните медикаменти вследствие на блокиране на хемотактичната активност на SP.

Проучване на влиянието на нимезулид върху нивата на SP и IL-6 при остеоартрит, показва снижение на изследваните тахикинин и цитокин в синовиалната течност [18].

1.5. ПЕРИФЕРНА И ЦЕНТРАЛНА СЕНСИТИЗАЦИЯ

В „Порталната теория“ от 1965г. Melzack и Wall обръщат внимание, че функцията на сензорната система може да бъде модулирана на ниво гръбначен мозък с цел въздействие върху нея [194]. Преди откриването на централната сенситизация, пътят на болката се е възприемал като проста последователност на предаване на сигналите съгласно характеристиките на увреждащия агент и неговото действие. С откриването на централната сенситизация концепцията за болката придобива централизиран характер, а не само периферен.

Централната сенситизация представлява персистиращи посттравматични промени в ЦНС, чийто резултат е хиперсензибилизацията към болката. Тя е описана за пръв път през 1983г от Clifford J. Woolf [219].

Централната сенситизация се проявява като свръхчувствителност към болка, особено като променлива (тактилна) алодиния при допир. В опитни условия е установено, че въздействието на различни дразнителни предизвиква свръхчувствителност към болка, проявяваща се във вторични промени в мозъчната активност.

В свои разработки Perl et al от началото на 70те години на 20 век откриват феномен, наречен периферна сенситизация [169].

Периферната сенситизация възниква, когато периферните терминали на ноцицепторите са изложени на увреждащо въздействие или на възпаление. Периферната сенситизация е ограничена до мястото на увреждане или възпаление. В рамките на възпалението и тъканното увреждане се осъществява и активиране на първично механично-невъзприемащите „спящи“ ноцицептори. Това е причина за драстично нарастване на силата на възбуждане на ноцицептивната аференция [182]. Това явление се определя като първична хипералгезия, а самият процес – периферна сенситизация [8]. Тя играе важна роля при термични въздействия, но не се повлиява механичната чувствителност, която е основна характеристика на централната сенситизация в посока деполяризация.

За разлика от периферна сенситизация, централната позволява аферентни механорецептори с нисък праг да посредничат във възникването на болка, въпреки че тези аференти обикновено не предизвикват такова усещане.

Централната сенситизация представлява сериозна функционална промяна в начина по който приемаме входящите соматосензорни импулси. Нископрагови стимули, които дори са били приятни, започват да се приемат като болезнени. Ние преживяваме болката като причинена от външен стимул, въпреки че действително действащите фактори не са вредни сами по себе си. Това е важно да се знае, защото целта при повлияване на болката не е периферната нервна система, а ЦНС.

Според Woolf Cl. централната сенситизация въвежда друга гледна точка, а именно, че ЦНС може да промени, изкриви или увеличи болката, завишавайки степента, продължителността и пространственото ѝ разпределение по начин, който въздейства вече не директно върху специфичните качества на периферните увреждащи стимули, а по-скоро в частност върху определени функционални състояния на веригите в ЦНС [218].

Фундаменталната разлика между периферна и централна сенситизация според Woolf Cl. се състои в това, че първата позволява стимули с нисък интензитет да предизвикат усещане за болка чрез активиране на възбудените A δ и C ноцицептори. Втората представлява постъпване на сигнали в нормално нископраговите A β сетивни влакна, провеждащи болка като резултат от промените, настъпили в проводните пътища на ниво гръбначен мозък [222].

След откриване на централната сенситизация стана ясно, че за провокиране усещането за болка не е необходимо наличието на увреждащ стимул. Централната сенситизация се разглежда като усилване, което се проявява след края на стимулите. Веднъж възникнала, остава автономна за известно време, или изисква много ниско ниво на постъпващите ноцицептивни сигнали, за да бъде подържана. Централната сенситизация може да бъде провокирана у почти всички индивиди и отчетена чрез субективни и обективни измервания (промени в ноцицептивните рефлексии на отнемане и MRI), а също се повлиява от фармакологично въздействие. Тя се явява полезно средство за

отчитане на ефекта на медикаменти върху централно определената болкова хиперсензитивност [218].

Резултатите от проведените изследвания на Khasabov и кол.[117] показват водещата роля на SP в предизвикване на централна сенситизация и хипералгезия. Проучванията на Seybold [184] също демонстрират ролята, която изпълнява SP в механизма на централната сенситизация.

Проведените от Kawasaki и съавт. [113] изследвания демонстрираха, че централната сенситизация се повлиява от проинфламаторните цитокини, в частност от IL-6 чрез увеличаване възбуждащата синаптична трансмисия или чрез намаляване на инхибиторната синаптична трансмисия.

2. СЛЕДОПЕРАТИВНА БОЛКА

2.1. Патофизиология и клиникофизиологични аспекти на следоперативната болка.

Постоперативната болка е остра болка, която според дефиницията дадена от Duarte през 1997г. [65] и приета от IASP, е временна болка, възникнала вследствие на оперативна травма и съществуваща през оздравителния период. Според IASP характеристиките на тази болка са:

- Продължителност по малка от 3 месеца;
- Интензивността на болката първоначално е силна и постепенно затихва с оздравителния процес;
- Нервната система обикновено е интактна;
- Причина за тази болка могат да бъдат - травма, операция, остри медицински състояния или физиологичен процес;
- Добре се повлиява при конвенционална аналгезия – опиоиди, местни анестетици и др.;
- Тенденция да изчезне при оздравяване;
- Психологически проблеми като депресия са краткотрайни, ако въобще ги има.

Ефективният контрол на постоперативната болка е съществен компонент от грижата за хирургично лекувания пациент. Възможно усложнение при липса на контрол на постоперативната болка е възникването на хронична болка [181].

За такъв вид болка говорим, когато има персистиране на болковите усещания за повече от 6 месеца. Такъв тип болка вече не изпълнява защитна функция спрямо организма, а самата тя е увреждащ агент. За прехода от физиологична ноцицептивна болка към патофизиологичната хронична болка значение има повлияването на централната и периферна сенситизация.

Централната сенситизация е доказана в голям брой клинични проучвания с животни [41,46] и хора [121,124] и сега се приема като основна причина за посттравматичната болкова хиперсензитивност.

Според Woolf et al [222] клиничната(ноцицептивната) болка може да бъде разделена на две, а именно възпалителна и невропатична. Първият тип се асоциира с увреда на периферни тъкани при хирургична намеса, а вторият тип се свързва с увреждане на нервната система. Невропатичната болка, възникваща след увреда на периферни нерви или структури на ЦНС, представлява клиничен парадокс. Независимо, че вследствие на нараняването или прекъсването на нерв би трябвало да има понижаване на сензорните усещания в инервираната област, по скоро се наблюдава засилване на болковата симптоматика или променена чувствителност. Причина за това е, че при увреждане на нерв възниква атрофия и смърт на нервни влакна (загиват предимно С-влакна). След дегенеративните процеси започва регенерация на нервните влакна, при което структурата на нерва се възстановява нееднородно, което е причина за нарушение на провеждането на възбудимостта по нерва.

И двата типа болка се характеризират с промени в сетивността и забележимо понижаване на интензивността на стимула за възникване на болка [222].

Клиничната болка се различава от физиологичната по наличието на патологична свръхчувствителност. Тя включва както централни, така и периферни промени и като краен резултат се получава, че стимули с нисък интензитет могат да предизвикат болка.

Постоперативната болка представлява комбинация от неприятно усещане, емоционално и ментално преживяване, свързано с промени в невроендокринната, имунната система и метаболизма като краен резултат от тъканната увреда, анестезията и психологичния стрес [116].

Данните от литературата сочат, че оперативните намеси водят до депресия на имунната система.

През 1996г Besedovsky и del Ray [16] излизат с хипотеза за взаимовръзка между имунната и нервна система. Контролът на болката може да повлияе имунния отговор в постоперативния период. Това потискане е пропорционално на инвазивността на оперативната намеса [128,134].

Според Ramsay [175], предимствата на качественото управление на постоперативната болка включват: комфорт за пациента, ранно раздвижване (следователно по-малко белодробни и сърдечни усложнения), по-бързо възстановяване, по-малка вероятност от развитие на невропатична болка и намаляване разходите за социални грижи.

Тъканното увреждане при хирургични интервенции задейства каскада от реакции, включително усещане за болка и възпалителни реакции. Увреждането на тъкани и периферни нерви води до местни възпалителни реакции, съчетано с повишени концентрации на различни биоактивни медиатори, вкл. простагландини, брадикинини, SP, CGRP и цитокини в мястото на увреждане [138]. Буквално минути след тъканната увреда локално се освобождават цитокини. Това от своя страна активира тъканните макрофаги или съединителнотъканните клетки [158].

Редица клинични проучвания показват засилване на ноцицепцията от проинфламаторните цитокини [69,72]. Buvanendran et al [28] доказват нарастване на концентрацията на проинфламаторните цитокини в мястото на оперативната намеса.

В проучванията си Watkins et al. [212] констатират, че проинфламаторните цитокини (включително и IL-6) могат да провокират централна и периферна сенситизация, водещи до нарастване на чувството за болка (хипералгезия). В същото проучване авторите заключават, че

генерализираното състояние на имунологична и ноцицептивна свръхчувствителност представлява компонент на общия болков синдром, протичащ със соматичен, вегетативен и емоционален дискомфорт, с изменение на мотивацията и поведението, развитие на стрес, невроза и депресии.

Периферните увреждания се свързват с възпалителна реакция в самото място, а също и с промени в ЦНС (включително увеличаване на нивото на IL-6) заедно с термична хипералгезия и механична алодиния [35].

Експериментални проучвания доказаха, че проинфламаторните цитокини могат да имат и антиноцицептивно действие в периферна възпалена тъкан [132]. Watkins et al. [213] установяват, че в гръбначния мозък проинфламаторните цитокини се включват в усилването на болевото усещане, а именно хипералгезия, алодиния и невропатична болка.

Връзката между проинфламаторните цитокини и болката се оказва реципрочна. Проинфламаторните цитокини модулират чувството за болка, докато болката предизвиква синтеза и освобождаването на цитокини. Според някои автори на този етап е трудно да се направи корелация, а именно дали намаляването на болката довежда до понижаване на продукцията на проинфламаторни цитокини или дали намалението в нивата на тези цитокини довежда до по-ниски нива на болкова перцепция [226].

Полът се явява важен фактор по отношение модулацията на болковото усещане. Налице са все повече данни за полови различия в устройството и функцията на ЦНС [136].

В свое проучване Greenspan et al. [85] доказват, че усещането за болка при жените е по-силно изразено в сравнение с мъжкия пол.

2.2. Болка след екстракция на трети долночелюстен молар-клинични и социална аспекти

Хирургичното отстраняване на третите долночелюстни молари е една честа оперативна намеса в оралната хирургия. Тя се извършва както по медицински показания, така и чисто профилактично. Често тази оперативна намеса е обект на разискване по отношение на необходимостта от нейното

извършване (касае т.нар. профилактични екстракции). В САЩ за тази операция всяка година се заплащат около 3 млрд долара при екстракция на ретенирани мъдrecи на около 5млн. пациенти [76].

Според Troullos et al [200] при тази оперативна намеса има възможност за измерване на болка, оток, загуба на функция, както и хипертермия и тяхното подтискане през първите 2-3 дни след хирургия.

Според други автори тази хирургична намеса дава възможност за изследване на централната сенситизация. В своите проучвания те достигат до заключението, че дори малки оперативни намеси в ЛЧО могат да доведат до централна и периферна сенситизация [103].

Според Meechan и Seymour [140] непосредствените постоперативни ефекти – болка, оток и тризмус, осигуряват полезен клиничен модел за оценка ефикасността на аналгетици и противовъзпалителни средства. Авторите дават и други положителни ефекти от използването на този модел. След оперативното отстраняване на трети молар тъканите са податливи на инфекция и това дава възможност за оценка на различни антимикробни терапии. Друго голямо предимство на тази хирургична намеса е възможността за кръстосани проучвания. Като се има предвид, че 60% от оперативните намеси в света са амбулаторни [189], чрез екстраполация е възможно получените резултати от проучвания с използване на денталния модел да бъдат прилагани и в общата хирургия.

Екстракцията на трети долночелюстен молар е много добър модел за оценка на болката и ефикасността на аналгетичното повлияване. Този модел е предложен от Winter [216] през 80 те години на 20век при изучаване на аналгетичния ефект на *ibuprofen* в постоперативния период на екстрахирани ретенирани долночелюстни молари.

От тогава има проведени много проучвания използвали този модел [11,179,228]. Предпочитанията към денталния модел се дължат на няколко причини: операциите са планови, пациентите обичайно са здрави, следоперативната болка обикновено започва в рамките на 1 до 3 часа след

операцията и варира от умерена до тежка интензивност, изискваща използване на аналгетици [47,198].

Според Singla et al. [191] денталният модел е масово използван, което се дължи на няколко причини: манипулацията се извършва в извънболнична обстановка, коефициентът на записване на пациентите е най-бърз, и има висока чувствителност на анализа. Друго предимство на денталния модел, е че пациентите, идващи за такава намеса са млади и здрави.

Съществуват, разбира се, и недостатъци. Едно от ограниченията е липсата на генерализираност. Моделът е така формулиран, че да достигне достатъчно силна болка. Инфилтрацията с локален анестетик и използването на лед и НСПВС минимизира постоперативната болка така, че пациентите да бъдат лекувани с амбулаторни аналгетици за орално приложение [86].

В свое проспективно проучване, проведено върху 146 пациенти, Caruzzi и кол. [32] установяват факторите, които имат отношение към следоперативното възстановяване при хирургично отстраняване на трети молар. Статистически значими се оказват: полът (мъжете са по-чувствителни към болка), опитът на хирурга (пациентите оперирани от хирурзи с по-голям опит изпитват по-слаба болка) и възраст (налице е пряка зависимост между възраст и болка).

M. Colorado-Bonnin et al. [45] установяват, че екстракцията на третия долночелюстен молар оказва значително влияние върху качеството на живот (QoL) на пациентите, особено през първите 3 дни след операцията.

След оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар са налице няколко чисто социални проблема: социалната изолация, невъзможността за пълноценно хранене, проблеми със съня, усещаната болка и дискомфорт следоперативно. QoL е биопсихосоциална концепция, която се влияе от възраст, пол, образование, културни традиции и др.

Докато специализираната литература дава много данни относно критериите за екстракция на долночелюстните мъдречи и тяхната заболяемост [195], то качеството на живот след такава оперативна намеса е обект на сравнително малко изследвания [45,180].

В едно проучване на McGrath C et al.[137] се установява влошаване на качеството на живот през първата следоперативна седмица, но за сметка на това шест месеца след операцията качеството на живот според пациентите е много по-добро в сравнение с предоперативния период.

2.3 Измерване на болката. Въпросник на McGILL И VAS

Болката е субективно усещане и представянето на числов израз на нейния интензитет винаги е било предизвикателство пред науката. Това би дало възможност да се съпоставят усещанията на пациентите при определен оперативен модел и да се изследва ефективността на нови фармакологични агенти, действащи върху болката.

В свое проучване Bergeron et al. [15] установяват, че постоперативната болка е лошо оценена и лошо документирана, което влияе върху количеството и качеството на аналгетичната интервенция.

Валидната и надеждна оценка на болката е от съществено значение за клиничните проучвания и за контрола на болката [24].

Според Macintyre and Ready [133] неадекватната оценка и управление на постоперативната болка може да има дълбок ефект върху пациента, което води до повишени нива на тревожност, смущения в съня, безпокойство, раздразнителност и агресия.

По литературни данни се използват много на брой скали за оценка на болката [24,143].

Според Seymour [187] VAS е подходящ метод за запис на постоперативната дентална болка. Проучванията на Coll et al.[44] показват, че VAS е един добър инструмент за обективизацията на болката в едnodневната хирургия.

Въз основа на направените проучвания е установено, че VAS е методологично правилна, концептуално проста, лесна за изпълнение и ненаатрапчива за пациента.

Въпросникът за оценка на болката на McGill е едно от най-използваните средства за оценка на болката. През 1975г Melzack използвайки по ранни

съвместни проучвания с Torgerson [141], разработва т.нар. Въпросник на McGill. Базирайки се на първоначалния вариант, Melzack създава кратка форма на този въпросник. За неговото попълване е необходимо по-малко време и освен това той е по-информативен понеже е допълнен с VAS и скала за крайна оценка на интензитета на болката (PPI). Кратката форма на въпросника на McGill (SF-MPQ) осигурява количествено измерима информация за сензорното и емоционално възприятие на болката и дава възможност за математически изчисления и сравнения. SF-MPQ се оказва полезно средство в проучванията на болката. Налице е висока степен на корелация в определянето на количествените характеристики на болката между кратката и оригиналната форма [143]. Независимо от всичко гореизброено използването на кратката форма на въпросника на McGill зависи и от пациента – дали разбира много от изброените словесни описания, свързани с болката.

Дефинирането на включващите критерии (в това число и интелектуалното ниво) е от значение за резултатите от използваните въпросници и скали за отчитане на болката.

Посредством използването на SF-MPQ не може да се направи разлика между отделните болкови синдроми; той е неподходящ за диференциална диагностика. С най-добри резултати е използването на краткия въпросник при проследяване във времето на промените в параметрите на болката и оценка на крайния резултат. Според Piotrowski [171] кратката форма на въпросника на McGill е един от най-често използваните инструменти за оценка на болката както в клинична работа, така и при изследователски проучвания.

У нас кратката форма на въпросника на McGill е използвана при оценка на болката, касаеща пациенти с хронична тазова болка вследствие на ендометриоза и конгестивен синдром [2].

3. Методи на лечение и профилактика на следоперативната болка.

Проблемът с лечението и профилактиката на постоперативната болка продължава да бъде актуален независимо от големия научен напредък в

разбирането на болката и механизмите на нейното възникване. Сложната организация на ноцицептивната система в организма включваща периферни рецептори, аферентни нервни влакна (предаващи нервния импулс от рецепторите към невроните от задните рога), супраспиналните (таламични) структури и коровите отдели осъществяват болевото усещане. На всяко от тези нива предаването на ноцицептивния импулс се осъществява с помощта на определени невротрансмитери. Научният стремеж е да се повлияе болката, като се въздейства върху невротрансмитерите от различните нива на предаване.

Ong et al [161] смятат, че добрия контрол на постоперативната болка изисква разбиране на патогенезата на хирургичната болка. Авторите считат, че поради множеството аллогенни субстанции и сложните невроанатомични модулиращи системи са налице разнообразни терапевтични възможности за контрол на преноса на ноцицептивна информация към мозъка.

Следоперативната болка е специфичен тип остра болка. Този тип е обикновено лошо контролирана [43]. Всяка оперативна намеса води до потискане на имунната система и това потискане е пропорционално с инвазивността на оперативната намеса. Добро аналгетично повлияване би могло значително да намали този ефект. Голямо разнообразие от медикаментозни средства и методики се използват за контрол на постоперативната болка. В търсене на все по-ефективна методика и субстанция се провеждат множество проучвания с цел оптимизиране на аналгетичната интервенция [126,185,227].

Първите часове след оперативната намеса са време, през което е най-силно изразена болковата чувствителност [55,185,190]. Некупираната болка се явява пусков механизъм за хирургичния стрес-отговор, който нарушава функционирането на всички системи в организма. Това води до невроендокринни и метаболитни нарушения, които се задълбочават в постоперативния период и удължават времето за възстановяване на пациента. Те са причина за възникване на хронична болка [168].

Оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар е една от най-честите и травматични процедури в Оралната хирургия [97,105,130].

В своето проучване Seymour и съавт. [186] определят болката като един от важните постоперативни фактори. За контрола на болката след екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари те препоръчват използване на избраното от нас средство да бъде до 48 час от оперативната намеса.

Това определя и подхода, който съществува за лечение и профилактика на постоперативната болка, а именно въздействие върху невропатичната компонента възникнала от увредата на периферни нервни структури, както и повлияване на вторично възникналата възпалителна болка. Необходимо е болката да се възприеме като „петия витален показател“. Редовното отчитане на болката подобрява методиките за нейния контрол.

Резултатите от многобройни клинични проучвания доказват, че основни фактори за формиране на интензивния постоперативен синдром се явяват: наличие на предоперативна болка, интензивна ноцицептивна стимулация от прерязването на тъканите и периоперативното тъканно възпаление [40].

Неадекватното купиране на постоперативната болка е една от причините за възникване на хроничния болков синдром.

Според Garimella [77] методите за аналгетична интервенция се свеждат до приложението на различни медикаментозни средства (опиоиди “срещу” неопиоиди), пътища на въвеждане (орално, интравенозно, регионално) и режими (пациент контролирано срещу, „както е необходимо“) за лечение на постоперативна болка.

Според Ong et al [161] фармакологичното въздействие върху болката може да стане чрез: предотвратяване на възприемането на ноцицептивното дразнене, блокиране на провеждането на ноцицептивния импулс заедно с периферните нерви, профилактика на централната сенситизация и мултимодална аналгезия.

За провеждане на постоперативно обезболяване най-често се използват следните техники:

1. Приложение на аналгетик следоперативно в дози и честота на въвеждане определени от лекуващия лекар. Когато пациентът е в състояние да оцени

своето болково усещане адекватно, може да се проведе контролирана от болния аналгезия (patient-controlled analgesia).

В свое проучване Goh и кол. [79] установяват, че PCA- alfentanil може да бъде полезно допълнение към локалната анестезия при екстракцията на ретенирани долночелюстни молари за ефикасен контрол на постоперативната болка.

2. Мултимодален подход – блокада на всички звена от патогенезата на болковия синдром. Многокомпонентната (мултимодална) аналгезия предполага използването на два или повече аналгетика с различен механизъм на действие, позволяваща максимален аналгетичен ефект с минимум странични ефекти [102,115]. През последните години се наблюдава комбиниране на аналгетици с различен механизъм на действие с цел по-добър контрол на постоперативната болка.

В мета-анализ върху проблема Ong и съавт. [160], използвайки и оперативната екстракция на трети молари като модел, установяват, че е налице по-добър обезболяващ ефект на групата с комбинация от медикаменти в сравнение със самостоятелно използваните.

3. Изпреварваща (preemptive analgesia) аналгезия – най-перспективното направление сред методите за контрол на болката. Подчинена е на профилактичните принципи, а именно блокада на болката в зоната на хирургичната интервенция преди нейното начало.

3.1. Традиционни методи за следоперативно обезболяване

Аналгетичните методики, които се използват рутинно след оперативни намеси, се свеждат до приложение на наркотични и ненаркотични медикаментозни средства в ранния постоперативен период, както и приложението на инфилтрационна и регионална анестезия, и комбинации от тези техники. Традиционните методи за обезболяване на базата на приложение на наркотични аналгетици, даже при използване на големи дози, не премахват стреса от оперативната намеса и промените, настъпващи в хомеостазата.

Увеличаването на дозировката в тези случаи не само не подобрява обезболяването, а и води до нарастване на усложненията и влошаване състоянието на оперирания. Демонстрираната неефективност на моноаналгезията с опиати е причина за научни дирения с цел подобряване ефективността на обезболяване. Резултат от научните търсения е концепцията за мултимодална аналгезия.

Kehlet et Dahl [115] в свое проучване установяват, че комбиниране на различни аналгетици, които действат чрез различни механизми и на различни места в нервната система, води до адитивна или синергична аналгезия с намаляване на неблагоприятните последици от прилагане само на един аналгетик.

Действието на наркотичните аналгетици се реализира посредством μ -рецепторите на спинално и супраспинално ниво. Техен сериозен недостатък е, че не повлияват пусковия механизъм на постоперативната болка (отделените от увредените тъкани простагландини, кинини и др.). Това е една от причините, които насочват вниманието на учените към използването на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Те въздействат върху периферията като инхибират синтеза на медиаторите на болка и възпаление. НСПВС блокират синтеза на простагландините чрез подтискане синтеза на ензима циклооксигеназа с нейните две изоформи COX-1 и COX-2. Големият проблем при използването на НСПВС се явяват усложненията, които ги съпътстват (гастро-интестинални, кървене при оперативни намеси, кардиоваскуларни и др).

Съществуват много клинични изследвания, сравняващи аналгетичния ефект на опиоиди и НСПВС [94,146].

В свое проучване върху обезболяващия ефект на опиоиди и НСПВС при бъбречна криза Holdgate и Pollock [94] не установяват статистически значима разлика в качеството на обезболяване. Усложненията, съпътстващи употребата на опиоиди, са значително по-чести.

3.2. Препарати използващи се за лечение на постоперативната болка

Овластяването на болковата чувствителност е важен момент за клиничната медицина, но и предизвикателство пред фармацевтичната наука и индустрия. Препаратите, използвани за контрол на болката, въдействат на различни нива на ноцицептивната система и повлияват различни невротрансмитери. В зависимост от това на какво ниво действат се различават:

1. Наркотични аналгетици – те могат условно да се разделят в три групи

- Морфиноподобни препарати (опиати)-те повлияват ЦНС
- Производни на фенилпиперидина – тяхна мишена са опиатните рецептори в ЦНС
- Различни по химически състав вещества–трамадол хидрохлорид и др.

2. Ненаркотични аналгетици

- Нестероидни противовъзпалителни средства- те действат на ниво ЦНС и периферни рецептори
- Аналгетици-антипиретици – производни на пиразолона(метамизол), производни на парааминофенола(парацетамол) и кетоларк
- Други вещества – Н₁ блокери(димедрол), ГАМК-миметици (баклофен), NMDA-антагонисти (кетамин)

3. Централно действащи неопиоидни препарати с аналгетична активност

- Антидепресанти (амитриптилин)
- Средства, приемани при специфични болкови синдроми–карбамазепин (при невралгия на троичния нерв), ерготамин (при мигрена)

4. Локални анестетици –блокират периферните рецептори(артикаин и др.)

Наркотичните аналгетици са медикаменти, за чието приложение има много различни мнения по отношение необходимостта от тяхното използване в рутинния контрол на болката. Опиатите действат чрез свързване с опиоидните рецептори в мозъка, гръбначния мозък и други области на тялото. Рецепторите върху, които влияят наркотичните аналгетици, са три големи групи – μ , γ и κ . Опиоидите блокират отделянето на невротрансмитери пресинаптично и по този начин осъществяват ефекта си. Те редуцират изпращането на импулси за болка до мозъка и намаляват това чувство.

Наркотичните аналгетици не влияят на продукцията на NMDA и не предотвратяват развитието на централна хипералгезия. Опиоидите се използват за лечение на умерена до силна болка, която не може да реагира добре на други лекарства. Приложението на наркотичните аналгетици е свързано с много странични ефекти – зависимост от медикамента, дихателна депресия, забавяне на стомашно чревната перисталтика и др.

Автори като McQuay [139] смятат, че опиоидите са незаслужено недооценени и е възможно с промяна начина на приложение (перорално), те да бъдат използвани и при лечение на болка при незлокачествени заболявания. Използването на опиоиди за лечение на болка при незлокачествени заболявания остава предмет на дебати. Доскоро опиоиди са ползвани само при лечението на остра болка (включително и постоперативна) и болка при злокачествени процеси.

В свое проучване Dellemiijn [59] установява и ефективността на опиоидите (фентанил) при лечение на различни типове невропатична болка. Наркотичните аналгетици са възможен вариант за овладяване на постоперативната болка като се имат предвид и възможните странични явления.

Ненаркотичните аналгетици са масово използвани за контрол на постоперативната болка. Големият проблем при тях е изборът на правилния препарат поради голямото разнообразие от медикаменти в тази група. Подборът на медикамент е от съществено значение за ефекта, който се търси – повлияване на болката и възможно най-малко странични ефекти на препарата.

НСПВС са голяма група медикаментозни средства, използвани в огромен процент от случаите за контрол на постоперативната болка. В САЩ повече от 70 милиона рецепти за НСПВС са написани на годишна база.

Съществуват множество класификации, които се опитват да направят систематизация на тези лекарствени средства по различни принципи. Класифицират се на база химическа структура, по отношение влиянието им върху COX1 и COX2 и др. Налице са по-малко доказателства в подкрепа на ефикасността от продължително използване въпреки широкия прием на

медицинската общност [21]. НСПВС изглежда да са по-малко ефективни при лечението на невропатична болка, отколкото при повлияване на соматична.

Налице са множество доказателства за ефективността на НСПВС по отношение на постоперативната болка [9,12].

Най-масово използваният препарат от тази група е *ibuprofen*. Според Rainsford [174] широкото приложение на този препарат се дължи на ниската му токсичност, кратък плазмен полуживот и умерено повлияване на COX-1 и COX-2.

Друг масово използван медикамент за контрол на постоперативната болка е *diclofenac*. Някои автори го определят като „златен стандарт“ в контрола на постоперативната болка след отстраняване на трети долночелюстен молар [159].

Производно на пиразолон(метамизол) е един от най-масово използваните аналгетици у нас, независимо от противоречивите данни за неговата употреба.

В своя публикация Nikolova et al. [155] коментират, че няма никакво съмнение, че метамизолът причинява агранулоцитоза и други кръвни заболявания, което е причина за забрана за ползване. В България и много други страни високата употреба на метамизол съдържащи медикаменти не корелира с висока честота на агранулоцитозата.

Според проучване, направено от Влахов [206], в България рискът от агранулоцитоза се приема в стойности 0,037 за 1млн. души. Метамизол не причинява значителни неблагоприятни стомашно-чревни ефекти и не уврежда бъбречната функция при иначе здрави индивиди – ефекти, характерни за други нестероидни противовъзпалителни средства [177]. В своя публикация Jasiecka et al. [100] смятат, че миелотоксичния ефект на препарата, приписван му в миналото е силно преувеличен. Koster [123] смята, че метамизолът е безопасно и ефективно лекарство за лечение на остра болка, особено в сравнение с други НСПВС. В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване Planas et al. [172] установяват по-добър аналгетичен ефект на метамизола в сравнение с *ibuprofen*, при екстракция на ретенирани трети молари. От включените 253 пациенти никой не е напуснал проучването поради странични ефекти на използваните медикаменти.

При сравнителен анализ по отношение качеството на обезболяване между различни НСПВС и парацетамол Hillested et al. [92] установяват, че обезболяващия ефект на нестероидните противовъзпалителни средства е по-силно изразен в денталните хирургични намеси. Резултатите при хирургични интервенции от т.нар. големи хирургии не дават статистически значима разлика. По-тази причина те заключават, че ефекта на използвания медикамент зависи от вида хирургия.

Подобно е мнението на Gray et al. [84], които установяват, че в рамките на дентални намеси парацетамолът е по-ефикасен в сравнение с ортопедични оперативни намеси.

За разлика от ноцицептивната болка клиничната се характеризира с хипералгезия.

В клинично проучване направено върху хора и животни Bianchi [17] съпоставя четири широко използвани НСПВС- nimesulide, diclofenac, celecoxib и rofecoxib. Той установява, че след еднократна перорална доза всички лекарства намаляват възпалителната хипералгезия. Въпреки това, само нимезулид е ефективен 15 минути след лечението.

Нимезулид може да се класифицира като преференциален COX-2 инхибитор от първа генерация. Съпоставянето на аналгетичната ефективност на нимезулид с други НСПВС при клинични двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания показва, че аналгезията с нимезулид настъпва по-бързо и е по-добре изразена [19,22].

При провеждане на двойно-сляпо проучване с цел сравняване на обезболяващите ефекти на нимезулид и кетопрофен при оперативни намеси в ЛЧО Pierleoni [170] и съавт. установяват добро повлияване на болката и постоперативния оток от нимезулида.

При разработване на дисертация у нас Цветанов [4] прави сравнително проучване на аналгетичните и противовъзпалителни качества на Aulin (Nimesulid) и Flamexin (piroxicam- β -cyclodextrin). Резултатите от това проучване показват по-изразен аналгетичен и противовъзпалителен ефект на Flamexin.

Подобни резултати дават Rouchain et al. [173] при сравнителна оценка в ефективността между нимезулид и кетопрофен в своето клинично проучване.

В свой анализ Chen et al. [39] установяват, че няма сигнификантна разлика в аналгетичната активност между селективни COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС.

4. Пътища на оптимизация на следоперативното обезболяване

Според Shang et al [189] около 80% от пациентите изпитват умерена до силна болка след операция. Те смятат, че неадекватния контрол на постоперативната болка води до удължаване на времето за възстановяване, високи разходи за медикаменти и намаляване на удовлетвореността на пациентите.

Ниската ефективност на постоперативната опиатна моноаналгезия е факт на фона на последните фундаментални проучвания за механизма на болката и обезболяването. Традиционните методи за обезболяване на базата на наркотични аналгетици, независимо от начина на прилагане не отстраняват реакциите от хирургичния стрес и свързаните с това промени на хомеостазата.

Познаването на патофизиологичните механизми е задължителен елемент, за да се изработи оптимална стратегия за борба с болката при оперирани пациенти.

Според White и съавт.[215] най-важните предвестници на постоперативната болка след амбулаторна хирургия са: наличие на предоперативна болка, очакванията на пациенти и на лекари по отношение на нивото на болка след операцията, страх у пациента по отношение на резултата от хирургията и възрастта на пациента. Друг важен предвестник е, ако работим със силно самонаблюдаващ се пациент. Всички тези фактори са от значение за избора на медикамент, както и комбинирането му с други лекарствени средства.

Необходимо е да се въздейства с фармакологични агенти на различни нива на патогенетичния механизъм на болевия синдром, за да се оптимизира обезболяването. Ефективното управление на постоперативната болка включва

мултимодален подход. Многокомпонентната (мултимодална) аналгезия препоръчва едновременното използване на два и повече аналгетици с различен механизъм на действие. Такова комбиниране на аналгетици осигурява по-добро обезболяване в сравнение с моноаналгезията и намалява страничните ефекти [52].

В настоящият момент, в рамките на концепцията за мултимодална аналгезия разрешаването на проблема с постоперативното обезболяване върви в две направления. Първото е насочено към търсене на нови и ефективни средства и методики за следоперативно обезболяване с минимум странични ефекти в сравнение с вече съществуващите медикаменти. Второто направление има за цел да предотврати възникването на следоперативна болка, поради което е получило наименованието „предварителна“ (preemptive) аналгезия. През последните години се появиха немалко съобщения за това, че преемптивната аналгезия с използване на различни фармакологични агенти, удължава обезболяването след оперативна намеса и понижава интензивността на постоперативната болка и необходимостта от използване на по-големи количества аналгетици [97,162].

За целите на изпреварващата аналгезия обикновено се използват три групи аналгетични средства: местни анестетици, опиоиди и нестероидни противовъзпалителни средства. Най-противоречиви са данните за използване на опиоиди при преемптивна аналгезия. Основните фактори, затрудняващи сравнението на ефективността на изпреварващата аналгезия, са разликите в характера, травматичността и продължителността на оперативните намеси, както и методите на обезболяване по време на операция [222].

4.1. Изпреварваща аналгезия

4.1.1.Определение

Контролът на постоперативната болка е изключително важен проблем, като се има предвид измененията, настъпващи в организма на база хирургичен стрес и опасността от възникване на хронична болка. Благодарение на огромния напредък във фундаменталните науки, дефинирането на „порталната теория“, както и откриването на централната и периферна сенситизация, стана възможно

да се въздейства върху механизмите на болката– да се минимизира острата постоперативна болка, да се намали консумацията на аналгетици и се понижи риска от хронифициране на болката. Практиката за прилагане на аналгетици след оперативната намеса постепенно се замества от предоперативно блокиране на болковата трансмисия. Преемптивната аналгезия представлява антиноцицептивно лечение, което предпазва от зараждане и провеждане на аферентните импулси, които усилват постоперативната болка.

Според Woolf [222] преемптивната аналгезия може да се възприеме като съвкупност от различни методи, прилагани за контрол на постоперативната болка чрез превенция на централната сенситизация преди хирургичната травма. В свой обзор по проблема с изпреварващата аналгезия Kissin [120] съобщава за три различни дефиниции, използвани като база при провеждане на клинични проучвания през последните години.

Според първата дефиниция преемптивната аналгезия е лечение, което започва преди хирургията. Втората дефиниция определя изпреварващата аналгезия като процедура, предпазваща от възникване на централна сенситизация, причинена от хирургичната травма. Третата дефиниция я определя като мероприятие, предпазващо от възникване на централна сенситизация, вследствие на инцизионното и инфламаторно увреждане.

Една голяма част от авторите, занимаващи се с проблема, поддържат третата дефиниция, като смятат, че лечението на болката трябва да обхваща както предоперативния, така и периода на хирургия и постоперативния период [111,120,222].

4.1.2. Теория на preemptive analgesia

Хипотезата на изпреварващата аналгезия е, че трансмисията на увреждащи и неувреждащи аферентни сигнали от периферията към гръбначния мозък индуцира състояние на централна неврална сенситизация (свръхвъзбудимост), която усилва последващ сигнал от хирургичната рана и околната на нея тъкан и води до повишена постоперативна болка и по-високи изисквания към постоперативно приложените аналгетици. Посредством

прекъсването на периферната ноцицептивна трансмисия се цели предотвратяването на централната сенситизация и от там по-малък интензитет на постоперативната болка. Първият, който предполага, че постоперативната болка може да провокира състояние на свръхвъзбудимост на ЦНС, е Washington Crile през 1907г.

Интересът към механизмите, стоящи в основата на тези ефекти, се засилва след проучванията на Wall и кол.[207]. През 1988г Wall въвежда термина „преемптивна аналгезия“ и става инициатор на проучванията за контрол на постоперативната болка и предотвратяване възникването на хронична болка.

Проучванията на Woolf [222] върху реакциите на нервната система при периферно тъканно увреждане дават сериозен тласък в изследванията на изпреварващата аналгезия. Той установява, че периферната тъканна увреда води до два типа на модифициране в отговора на нервната система.

При централната сенситизация е налице увеличена възбудимост на спиналните неврони. Периферната сенситизация понижава прага на възбудимост на периферните ноцицептивни аферентни крайни нервни окончания. Двете заедно водят до посттравматичната болева хиперсензитивност, наблюдавана в постоперативния период и проявяваща се в завишен отговор спрямо увреждащи стимули [218,219,222].

Според Katz [110,111] екситационни фактори за централната сенситизация са хирургичната инцизия, както и преоперативни болки, интраоперативни стимули и постоперативни централни и периферни възпалителни медиатори.

Важен фактор, довел до засилени научни търсения по отношение на методиките на обезболяване (в частност на преемптивната аналгезия), е разбирането на механизма на постоперативната болка и свързаните с нея феномени на централна и периферна сенситизация. Постоперативната болка има две компоненти – възпалителна и невропатична. Тя се различава от физиологичната болка по наличието на патологична хиперсензитивност.

Според Woolf [222] механизмите на болката след тъканно увреждане са по сложни, тъй като аферентно постъпващите сигнали не са преходни и поради

възникване на периферна сенситизация, така че ноцицепторите започват да възприемат дори стимули с нисък интензитет.

Борбата с абнормната постоперативна чувствителност би могла да се сведе до превенция или намаляване на активността на централните неврони, чрез блокиране на аферентната активност по време на оперативната намеса – пре- и интраоперативно повлияване.

На това се основава концепцията за преемптивна аналгезия [208,222].

Проучванията на изпреварващата аналгезия изискват да се вземат предвид специфични фактори по отношение на дизайна.

В медицинската литература в продължение на години доминира схващането, че за провеждане на изследване на изпреварващата аналгезия са необходими две групи пациенти. И двете групи получават сходно лечение, като се различават само във времето на извършване – едната група получава лечение преди хирургията, а другата постхирургично.

В проучване на литературата Møiniche [149] достига до извода, че времето на аналгетичната интервенция не влияе върху качеството на контрола на постоперативната болка.

Наличието само на две групи невинаги успява да докаже различията в постоперативната болка между групите. При провеждане на редица проучвания Katz и съавт. [106,107] подчертават необходимостта от въвеждане на допълнителна контролна група. Интересна подробност е фактът, че въвеждането на понятието преемптивна аналгезия от Wall става на база проучвания, които не използват стандартния за това време модел от две групи [111].

В обзор по проблема за преемптивната аналгезия Katz и съавт. [109] анализират 12 проучвания, от които седем се оказват негативни по отношение на преемптивния ефект. След внимателно разглеждане те установяват, че при пет от проучванията не са включени подходящи контролни групи.

В анализ на провежданите проучвания за преемптивна аналгезия Aida [7] препоръчва съблюдаването на няколко принципа при организиране на дизайна на проучването. Тези принципи, които е необходимо да се спазват за да се получат адекватни резултати са: наличието на предоперативна болка изключва

използването на изпреварваща аналгезия (вече е налице централна сенситизация), обезболяването трябва да е дълбоко (блокиране на всички рецептори), достатъчно по обхват (да ангажира цялото оперативно поле) и да е продължително във времето, за да се обхване и постоперативния период. Неспазването на тези критерии ще доведе до малко ефикасна преемптивна аналгезия.

Използването на животински модели дава тласък в проучванията на концепцията за изпреварваща аналгезия. У нас при разработка на дисертация Янев [5] проследява възможностите за „преемптивна“ аналгезия при предоперативно прилагане на метамизол върху плъхове. Резултатите от проучването показват, че прилагането на 150мг/кг метамизол преди инцизията повишава значително болковия праг в деня на операцията в сравнение с прилагане само на аналгин или парекоксиб следоперативно. Този ефект се наблюдава в продължение на 24h.

Много често възниква въпросът защо при експерименти с животни има положителни резултати от изпреварващата аналгезия [42].

Отговорът на този въпрос според Aida се дължи на съблюдаване на горните принципи, а именно при животните няма предварителна болкова симптоматика. Експериментите с животни се провеждат като за третирани зони се използват техните крайници, които са сегментно инервирани, а не като при хората да е налице полиневрална инервация. Не на последно място от значение е продължителността на оперативната намеса (при животни тя е кратка) [6,7].

Според Bromley [26] след дефиниране на концепцията за преемптивната аналгезия, провежданите клинични проучвания срещат много методологични трудности. Дали да се използват препарати за самостоятелно приложение или в комбинация с други средства. Използването на „първото искане на аналгетик“ за маркер по отношение на ефекта от изпреварващото обезболяване е необективно, защото зависи от дълбочината на анестезията и използвания анестетик.

Според редица автори преемптивната аналгезия може да се осъществи по няколко метода: превенция на активирането на ноцицептори чрез местна анестезия, потискане на възпалението и периферната сенситизация посредством

използване на НСПВС и превенция на централната сенситизация чрез наркотични аналгетици [108,222].

В мета-анализ Ong et al. [162] проучват пет вида аналгетични интервенции за възможно прилагане с цел изпреварваща аналгезия. Авторите установяват сигнификантна разлика в сравняването преди и след оперативна намеса за епидуралната аналгезия, местна анестезия и приложението на НСПВС.

При направени проучвания, с използване на еднократно давани аналгетици резултатите от преемптивното обезболяване са незадоволителни. Причина за това е инфламаторната болка след хирургично лечение, както и някои интервенции след операцията – отстраняване на дренажи, смяна на превръзки и др. Друг аспект на провежданите проучвания е дали да се използва самостоятелен медикамент или комбинация от лекарства.

Curatolo et al [50] установяват, че аналгетичните комбинации от НСПВС, парацетамол и опиоиди превъзхождат самостоятелно използвания медикамент и имат по малко странични ефекти.

Третирането само с НСПВС не осигурява блокиране на всички ноцицептори в оперативното поле. Не бива да се забравя, че НСПВС потискат не само периферния синтез на простагландини, но и този в ЦНС, което ги прави подходящи за използване при преемптивна аналгезия.

У нас Младенов и съавт.[3] изследват преемптивния ефект на парекоксиб при гинекологични оперативни намеси. За основен критерий на преемптивния ефект се приема постоперативната консумация на Морфин на РСА помпа.

Друг интересен момент е продължителността на преемптивния ефект след прекратяване на аналгетичната интервенция.

Според Kissin [120], ако болевата свръхчувствителност не продължава след прекратяване на аналгетичния блок, лечението няма да бъде по-различно от обикновена периперативна аналгезия насочена срещу физиологичната болка.

В изследванията си след направена простатектомия Gottschalk и кол. [83] установяват преемптивен ефект девет седмици след аналгетичната процедура.

4.1.3. Преемптивна (изпреварваща) аналгезия при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари

Екстракцията на ретенирани долночелюстни трети молари е една от най-често извършваните оперативни намеси в Оралната хирургия. Добре известно е, че тази манипулация се съпътства от изразена постоперативна симптоматика – болка, оток и тризмус.

Според Cooper [47] болката след такава хирургична намеса започва 1 до 3 часа следоперативно и варира от умерена до висока интензивност, изискваща употреба на аналгетици.

Създаването на концепцията за преемптивна аналгезия даде нови хоризонти в проучването и контрола на болката в Оралната хирургия и в частност след екстракция на долночелюстни мъдреци .

Проучванията на преемптивната аналгезия, когато се използва екстракцията на трети долночелюстен молар като модел, дават доста противоречиви резултати.

Много автори в своите проучвания застъпват приложението на изпреварващата аналгезия при екстракция на трети долночелюстни молари за контрол на постоперативната болка, като отчитат положителен ефект от различните използвани аналгетични интервенции [13,150,163].

По данни на Yamaguchi и съавт. [224] проведените през последните години клинични проучвания върху преемптивната аналгезия и нейния ефект върху постоперативната болка при пациенти с отстранен трети долночелюстен молар са рандомизирани, проспективни и плацебо контролирани. Използваните НСПВС са основно киселинни. Авторите коментират, че за да бъде ефективна изпреварващата аналгезия при екстракция на трети долночелюстен молар е необходимо да бъде потисната централната сенситизация. Друг важен фактор е осигуряване на аналгетично повлияване постоперативно, за да се купирира възникване на периферна сенситизация.

Особеностите на оперативното отстраняване на третите долночелюстни молари създават условия за мултимодалност по отношение на обезболяващите

интервенции. Чрез приложението на местна анестезия се осъществява превенция на активирането на ноцицепторите, а използваните НСПВС възпрепятстват развитието на централна и периферна сенситизация.

Техническото изпълнение на изпреварващата аналгезия се определя от вида на аналгетичната интервенция. Най-често се използва самостоятелното приложение на НСПВС прилагани от 30-60 мин. преди оперативната намеса. Друг вариант за изпреварващо обезболяване е комбиниране на НСПВС с други медикаментозни средства-кортикостероиди (за потискане на реактивното възпаление при всяка оперативна намеса), NMDA антагонисти (кетамин – за превенция на централната сенситизация) и др.

Налице са проучвания, които доказват наличие на преемптивен ефект при комбиниране на обща с локална анестезия.

Например проучването на Gordon и кол.[82] установява по-добро повлияване на болката при комбиниране на обща анестезия и локална анестезия с бупивакаин.

В изследване на Campbell et al [31] са екстрахирани ретенирани трети долночелюстни молари под обща анестезия и е поставяна локална анестезия с бупивакаин преди оперативната намеса за едната група и непосредствено след нея за другата наблюдавана група. Резултатите показват, че липсва статистически значима разлика в усещането за болка (използван е MPQ и VAS).

Масово използвани в клиничните проучвания са *ibuprofen* и *diclofenac*, приложени самостоятелно или в комбинация с други медикаменти.

Dionne et al [62] провеждат сравнително проучване на *ibuprofen*, парацетамол и плацебо, приложени преоперативно. Авторите установяват добре изразен преемптивен ефект при групата, получила *ibuprofen* след преминаване на ефекта на местното обезболяване.

В свое плацебо-контролирано проучване Morse et al [150] сравняват преемптивния ефект на *ibuprofen* и *rofecoxib*. Резултатите от проучването показват, че няма сигнификантна разлика в обезболяващата активност на двата медикамента при провеждане на изпреварващо обезболяване.

Lau et al [125] в кръстосано проучване сравняват ефективността на *ibuprofen arginate*, приложен преди и след екстракция на ретенирани долночелюстни молари. Резултатите от това проучване показват липса на статистически значима разлика между двете групи.

Aznar-Arasa et al [11] при провеждане на сравнително изследване на аналгетичния ефект на *ibuprofen* преди и след отстраняване на ретенирани трети долночелюстни молари не установяват статистически значима разлика между групите.

Проучване на изпреварващата аналгезия при отстраняване на ретенирани трети долночелюстни молари Shah et al [188] използват *diclofenac* и плацебо. Техните резултати показват добре изразен преемптивен ефект на медикамента в сравнение с плацебо.

Налице са и множество проучвания на изпреварващата аналгезия посредством комбиниране на НСПВС и кортикостероиди [13,190].

Според Kim et al [119] използването на кортикостероиди в Оралната хирургия не е нещо ново, но дозирането е емпирично и това води до субтерапевтичен ефект. Авторите препоръчват употребата на комбинация от НСПВС (за превенция на болката) и кортикостероиди (за контрол на постоперативния оток и тризмус).

Simone et al [190] при провеждане на плацебо-контролирано сравнително проучване върху преемптивния ефект на *diclofenac* и *dexamethasone* установяват, че по-изразен е този ефект в групата с приложение на глюкокортикостероида.

По литературни данни най-често проучвани за ефективност на изпреварващата аналгезия в Оралната хирургия са самостоятелно използвани НСПВС.

Velásquez et al [204] в свое изследване установяват, че *ketoprofen* има по-изразен преемптивен ефект в сравнение с *diclofenac*.

Резултатите на Lipogaci [130] и Kaczmarzyk et al [105] при оценка на преемптивния ефект на *ketoprofen* в проучвания показват липса на статистически значима разлика между изследваните групи.

Проведени са множество клинични проучвания за сравняване на преемптивния ефект на nimesulid и неселективни COX-2 при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари. Резултатите от тези проучвания показват, че няма статистически значима разлика в ефективността на сравняваните средства по отношение на болката. Налице са данни за по-добър противовъзпалителен ефект на nimesulid в сравнение с meloxicam и ketorprofen [55,173]. Проучването на Цветанов [4] върху аналгетичната и противовъзпалителна активност на Flamexin и Aulin след екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари не може да бъде използвано като база за сравнение поради разликата в дизайна на проучване.

Yamaguchi и съавт. [224] коментират, че в някои случаи постоперативното приложение на аналгетици в сравнение с преоперативното е по-ефективно по отношение на постоперативната болка. Според авторите това се дължи на факта, че за постоперативната болка при отстраняване на трети молар по-важен фактор е периферната сенситизация, възникваща в резултат на реактивната възпалителна реакция след самата екстракция.

Обобщение и нерешени проблеми

Няма единомислие сред авторите в литературата относно ефективността от приложението на изпреварваща аналгезия. Съществуват различия по отношение на дизайна на провежданите клинични проучвания. През последните години се препоръчва проучването да бъде рандомизирано, двойно-сляпо и плацебоконтролирано.

Поради дисонанс в резултатите от различните проучвания, преемптивната аналгезия продължава да бъде предизвикателство за всички занимаващи се с контрола на болката. В оралната хирургия оперативните намеси се правят в област, която е добре инервирана и кръвоснабдена. Това създава предпоставки за затруднения в контрола на следоперативната болка. Отстраняването на ретенирани долночелюстни молари дава възможност да се контролира ефекта на обезболяване при използване на различни аналгетични средства. Независимо от използването на аналгетици с различен механизъм на действие, получаваните

резултати са както положителни [13,55, 112,150,163] така и негативни [105,130]. Сравняваните при различните проучвания НСПВС, както и комбинации от препарати демонстрират добре изразен противовъзпалителен ефект [55] без значителна разлика в обезболяването.

От наличните информационни източници в България не се откриха проучвания, свързани с приложението на преемптивната аналгезия в Оралната хирургия. Като се има в предвид, че болката е основно субективно усещане, оценката на ефекта от проведената изпреварваща аналгезия става чрез използване на различни скали и тестове за отчитане на болката. Поради факта, че при тези скали и тестове е налице силен субективен елемент, се наложи и търсене на обективни маркери за контрол на централната и периферна сенситизация и оттам на болката. „Добри“ кандидати се оказват SP и IL-6, които имат отношение към възникване и модулация на централната и периферна сенситизация. Липсват литературни данни за изследване на нивата на SP при екстракция на ретениран трети долночелюстен молар. Налице са малко на брой проучвания на SP при дентални процедури [178]. Положителните резултати в повлияването на SP при пациенти с остеоартрит на коляното ни дават основание да се работи в насока контрол на неговите нива при екстракция на ретенирани трети молари.

По литературни данни са налице множество проучвания на IL-6 в общата хирургия. Клинични проучвания за нивата на IL-6 след одонтоектомия на трети долночелюстен молар са единични [33].

Резултатите от проучванията в общата медицина [144] превръщат IL-6 е интересна цел по отношение на контрола на постоперативната болка.

Анализът на прегледа на литературата показва, че не е напълно изяснен ефекта от използването на „изпреварваща аналгезия“ върху контрола на постоперативната болка след екстракция на ретенирани долночелюстни трети молари. Използването на SP и IL-6 като маркери на болката и възпалението е проблем, който не е широко разглеждан при такъв тип оперативни намеси.

Това ни даде основание да работим по темата на настоящото проучване и изпълнението на поставените по долу цел и задачи.

След направения преглед на литературата и на база различията съществуващи в проучванията на преемптивната аналгезия се фокусирахме върху някои нерешени въпроси с цел оптимизиране на контрола на болката след екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари. Тези проблеми са:

- Да се направи оценка на качествените характеристики и интензитета на болката при екстракция на ретенирани долночелюстни мъдреци;

- Възможно ли е използването на SP и PL-6 като диагностични маркери за нивото на болката;

- Да се определи ефектът от „изпреварваща“ аналгезия с приложение на Енетра, Алгозон и Плацебо при отстраняването на трети молари и се въведе тази методика в рутинната практика;

- Да се определят възможните положителни ефекти от преемптивното повлияване с обезболяващи средства върху постоперативния оток.

III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Цел и задачи

По въпроса за контрола на постоперативната болка чрез използване на преемптивна аналгезия в Оралната хирургия в нашата страна няма достатъчно данни. В търсене на отговори на поставените въпроси и проблеми възникнали при прегледа на литературата ние си поставихме следната цел:

Цел:

Да се проучи ефективността на преемптивната аналгезия в Оралната хирургия, като за модел се използва оперативното отстраняване на ретинирани трети долночелюстни молари и се създадат условия за добър контрол на постоперативната болка.

За постигане на така формулираната цел си поставихме за решаване следните задачи:

- 1. Да се проучат характеристиките на болката и нейният интензитет след отстраняване на трети долночелюстен молар, при използване медикаментите Енетра, Алгозон, а третата група, която изпълнява ролята на контролна получава Плацебо. Да се установи наличието на зависимост между болката и пола на пациентите.**
- 2. Да се проучи възможността за обективизиране на болковата симптоматика посредством лабораторен контрол на нивата на SP и IL-6 и повлияване на тяхната експресия чрез прилагане на Енетра и Алгозон.**
- 3. Да се изследва ефективността на Енетра, Алгозон и Плацебо за постигане на преемптивна аналгезия чрез съпоставяне на характеристиките на болката и нейният интензитет като функция на времето.**

- 4. Да се проучи влиянието на използваните Енетра, Алгозон и Плацебо върху постоперативния реактивен възпалителен процес, чрез контрол на едема на тъканите.**

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

2.1. Материал

2.1.1. Пациенти

Осемдесет пациенти с ретенирани трети долночелюстни молари са разделени на случаен принцип на три групи. При две от групите предоперативно се дава медикамент(Енетра и Алгозон), а третата(контролна) група получава Плацебо.

- **Обект на наблюдение**

Обект на наблюдение са пациенти с ретенирани трети долночелюстни молари, които подлежат на оперативна намеса за тяхното отстраняване,подбрани по включващи и изключващи критерии.

- **Единици на наблюдение**

Пълнолетни граждани на страната попаднали случайно или насочени към Катедрата по Орална хирургия на ФДМ-Пловдив за отстраняване на ретенирани долночелюстни мъдречи.

- **Признаци на наблюдение**

Възраст, пол, постоперативна болка - сетивна и емоционална, интензитет на болката, оток - различни локализации, SP, IL-6.

- **Период на проучване**

Проучванията в дисертационната работа са проведени през периода октомври 2013-декември 2014г.

- **Дизайн на проучването**

Касае се за проспективно, двойно – сляпо, плацебо – контролирано проучване

- Място на наблюдение
Катедра по Орална хирургия на Факултета по дентална медицина,
Медицински университет Пловдив

2.1.2. Използвани НСПВС

- Енетра в дозировка два пъти по 100 mg
- Алгозон в дозировка два пъти по 500 mg
- Плацебо в дозировка два пъти по 1 таблетка

2.2 Методи

2.2.1. Клинични методи

Клинични методи са използвани при изпълнението на поставените задачи.

Пациентите са оперирани в Катедрата по Орална хирургия на ФДМ при Медицински университет-Пловдив. Всички участници в проспективното плацебоконтролирано проучване са подписали информирано съгласие (Приложение 1) след подробно обяснение на целите, методите и рисковете от участието в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за добра клинична практика. Всеки пациент е регистриран и има съответен амбулаторен номер.

Преди извършване на оперативната намеса се прави клинично-диагностичен преглед - сменя се анамнеза, извършват се клинични изследвания-снемане на общ и локален статус, измерване на пулс и кръвно налягане.

По отношение на изпълнението на три от задачите е необходим прием на медикамент (проучването е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано) 30 мин преди оперативната намеса и последващ прием на всеки 12 часа до изчерпване на дадените медикаменти. Проучването обхваща 80 пациенти, които формират три групи: първа група -30 човека, получаващи Енетра (Aktavis); втора група - 30 човека получаващи Алгозон (Elder); трета група - 20 човека получаващи плацебо (на базата на лактоза).

Тридесет минути преди оперативната намеса пациентът приема една таблетка от даденият му флакон с номер.

Хирургичната намеса се състои в оперативното отстраняване на ретениран трети долночелюстен молар. Пациентите участващи в проучването трябва да отговарят на включващи и изключващи критерии.

- Включващи критерии:

1. Клинично здрави пациенти на възраст между 17 и 45 години с индикации за екстракция на трети долночелюстен молар;
2. Без данни за болка, свързана с подлежащия на екстракция трети долночелюстен молар;
3. Подлежащите на екстракция трети молари да са 1 и 2 клас по Pell-Gregory.

- Изключващи критерии:

1. Пациенти невключващи се в изследваната възрастова група;
2. Бременност;
3. Алергия към нимезулид, метамизол както и към лактоза- основна съставка на плацебото;
4. Остро възпаление в областта на подлежащия на екстракция зъб;
5. Прием на антибиотични препарати и НСПВС през последните седем дни;
6. Пациенти за които е необходима антибиотична профилактика.

Техника на оперативната намеса

Оперативната намеса за отстраняване на долночелюстен трети молар следва стандартна техника. След преварително обезболяване чрез 4% разтвор на артикаин хидрохлорид (Ubistesin) се прави разрез, който започва от предния ръб на клона на долната челюст и достига до дисталния край на втори молар.

След това разрезът продължава във вертикален, като върви косо надолу и напред, завършвайки във вестибуларния свод. По този начин се оформя триъгълно мукопериостално ламбо. След отстраняване на костта, покриваща зъба, в зависимост от конкретния случай се прави сепариране на коронката или част от нея от кореновата част на мъдрец.



Фиг.3 Предоперативно обезболяване



Фиг.4 Оформяне на мукопериостално ламбо

Следващият етап е луксация и екстракция на зъба. Заключителният етап включва заглаждане на костни ръбове, иригация на оперативната рана с физиологичен серум и поставяне на хирургичен шев, който се отстранява на 7 постоперативен ден [1].



Фиг.5 Разкриване на подлежащия на екстракция зъб

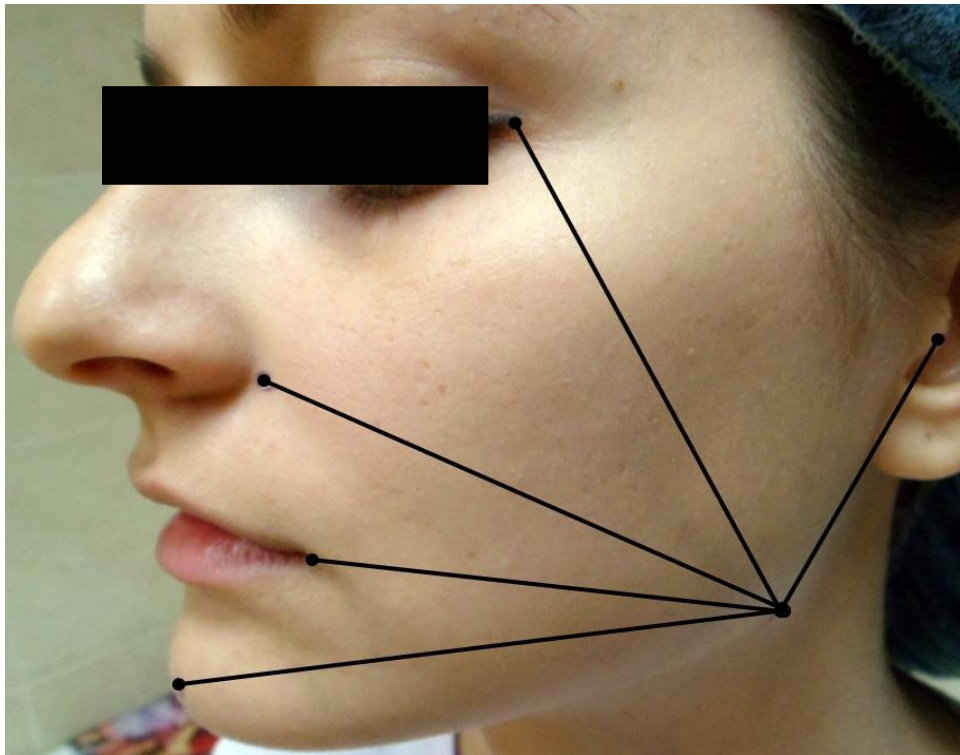


Фиг.6 Постоперативната рана с поставен гумен дрен

Постоперативните инструкции бяха внимателно обяснени на пациентите. Те включваха забрана за хранене и консумация на горещи напитки за 2 часа. Бе препоръчано прием на студени храни и напитки за 24 часа след операцията.

Дадени бяха указания за стриктна хигиена на устната кухина, като за първите 24 часа не бе разрешено използването на вода за уста, поради опасност от провокиране на следоперативно кървене. Пациентите бяха информирани за необходимостта от връзка с оперирания ги орален хирург в случай на продължаващо кървене след операция или друго усложнение.

За изпълнение на четвърта задача е необходимо преоперативно да се определят пет дистанции, които да се използват за контрол на едема на тъканите. Тези дистанции са: Д1 - от ъгъла на мандибулата до трагуса, Д2 - от ъгъла на мандибулата до външния очен ъгъл, Д3 - от ъгъла на мандибулата до крилото на носа, Д4 - от ъгъла на мандибулата до лабиалната комисура и Д5 - от ъгъла на мандибулата до rогonіon, както са показани на Фигура 8.



Фиг.7 Измервани дистанции за оценка на постоперативния оток

Следващите замервания на тези дистанции стават на 24, 48 и 72 час след оперативната намеса. За измерването се използва копринен конец, който се нанася върху милиметрова линия.



Фиг.8 Постоперативен оток локализиран в областта на Д5

2.2.2. Параклинични (образни) методи

Образни методи за изследване са използвани с цел поставяне на диагнозата. На всички пациенти бе направена ортопантомография. Това рентгеново изследване бе използвано да се уточни инклинацията на долночелюстния трети молар и определи дали отговаря на включващите критерии по отношение на класа по Pell-Gregory.



Фиг.9 Предоперативна ортопантомография

2.2.3. Психологически методи

Кратка форма на въпросника на McGill

За изпълнение на първа задача се използва една от най-масово прилаганите скали за отчитане на качеството и интензитета на болката- кратка форма на въпросника на McGill. За по-добра информираност в кратката форма са добавени Visual analog scale (VAS) и Present Pain Intensity (PPI). Кратката форма на въпросника на McGill (SF-MPQ) осигурява количествено измерима информация за сензорното и емоционално възприятие на болката и дава възможност за математически изчисления и сравнения (Приложение 2). Въпросникът се състои от 15 описания на болката. Описанията от 1 до 11 са за сетивната компонента на болката, а от 12 до 15 за емоционалната. За всяко описание има степени за интензивност: 0 - без болка, 1 - лека болка, 2 - средна болка и 3 - силна болка. Въведеният при стандартната форма Pain Rating Index(PRI) се използва и в краткия въпросник на McGill за диференциране на различните компоненти на болката (PRI-S, PRI-A и PRI-T) Като резултат се получават три стойности на болката, съответстващи на крайните резултати от сумиране на стойностите за интензивност: за сетивното, емоционалното усещане и за крайното описание.

VAS и PPI осигуряват данни само за интензитета, но не и за качеството на болката. Отчитането на интензитета на болката, използвайки VAS, става като пациентът оцени усещането за болка върху 100 милиметрова линия, започвайки от левия край на линията (където е 0 - няма болка) и се достига до десния край (10 - нетърпима болка). Резултатите се отчитат в милиметри. PPI изисква да се избере една от изброените характеристики на болката.

Краткия въпросник на McGill е достъпен и лесноразбираем, като изисква около 5-10 мин за отчитане на усещанията на пациента.

Попълването на този въпросник стои в основата на проучването на контрола на постоперативната болка по първа и трета задача. Краткия въпросник на McGill се попълва на 2, 6, 12, 24,48 и 72 час следоперативно.

2.2.4 Лабораторни методи

Лабораторен метод е използван при изпълнение на втора задача. За изпълнението на тази задача е необходимо вземането на венозна кръв за отделяне на серум предоперативно и 24 часа след оперативната намеса с цел установяване на нивата на SP и IL-6 .

Преди провеждане на оперативната намеса се взема кръв в две моновети тип Sarstedt 2,6ml.

Първата моновета е за изследване на IL-6 от серум, а втората моновета е за изследване на SP, като при нея до пет минути от вземане на кръвта се добавя ензимен инхибитор (Апротинин-Sigma Aldrich).

Алгоритъмът на предварителния етап за изследване на SP е следният:

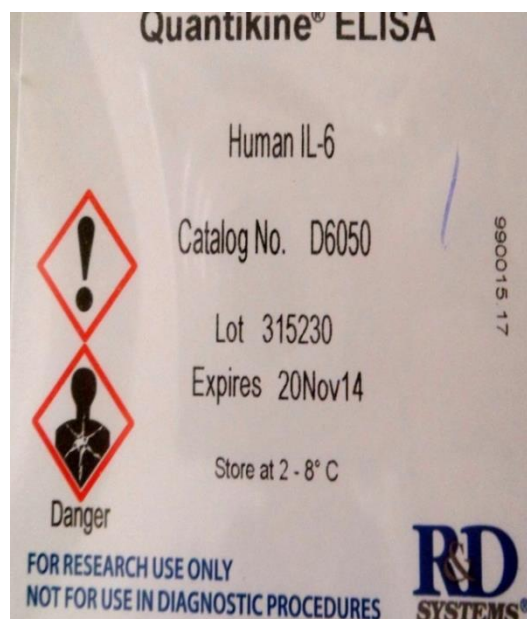
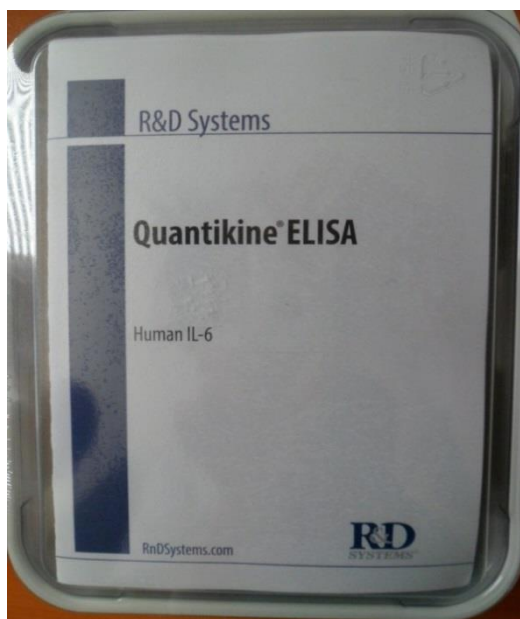
1. Взема се една моновета кръв за отделяне на серум с обем 2,6 ml.
2. До 5 минути се добавя от апротинът – 5 μ l, който е разтворен с 1 ml от разтвора съдържащ 0,9 % NaCl и 0,9 % бензилов алкохол.
3. Пробите се оставят да се съсирят до 30 минути.
4. Центрофугират се за 15 минути при 1000 x g.
5. Отстранява се серумът от съсирека и се анализира незабавно или се разрежда пропорционално с неактивни вещества(физиологичен серум).

Съхранението на пробите е при ≤ -20 °C.

За изследването на IL-6 не е необходимо поставяне на ензимен инхибитор, като другите предварителни процедури са както при SP.

До 24 час на другия ден (постоперативно) се прави контролното вземане на кръв.

Използваха се лабораторни китове на R&D System ELISA за IL-6 и SP



А Б
Фиг.10 Лабораторни китове за изследване на IL-6

Серуми от пациенти преди и след екстракция на долночелюстни трети молари, съхранявани до момента на изследването на - 80° C.

Изследвани параметри: 1. HUMAN IL-6 (R&D System ELISA)
2. Substance P (R&D System ELISA)

Отчитането на пробите е направено на ELISA READER "sunrise - basic TECAN"

Метод: ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA) *

Принцип на метода: За Substance P

Това е количествен анализ, който се основава на свързваща техника, при която наличната в пробата субстанция P се сравнява с фиксирано количество белязана хрянова пероксидаза субстанция P за места върху моноклонално антитяло от мишка. По – време на инкубацията, моноклоналното антитяло се свързва с анти – мише антитяло от коза, нанесено върху микроплаката.

След измиване за отстраняване на излишния конюгат и несвързана проба, субстратният разтвор се добавя към ямките за определяне на активността на ензимното свързване. Цветното развитие се спира и абсорбирането се изчислява

* Всички изследвания са извършени в Научно-Изследователски център по Имунология – Катедра Микробиология и Имунология на Медицински Университет-Пловдив с ръководител проф. д-р Мариана Мурджева, дм, мзм от асистент Ирина Станимирова

при 450nm. Интензивността на цвета е обратно пропорционален на концентрацията на субстанция Р.

Принцип на метода: За HUMAN IL-6

Това е количествен анализ тип сандвич. Всяка микроплака е натоварена с моноклонално антитяло, специфично за IL -6. Стандартите и пробите се накапват в ямките и наличния IL -6 се свързва с имобилизираното антитяло. След промиване, ензим – свързаното поликлонално антитяло специфично за IL -6 се добява към ямките. След едно промиване за отстраняване на всеки несвързан реактив антитяло - ензим, субстрата се добява към ямките и се образува оцветяване пропорционално на количеството на IL -6, свързано с началната стъпка. Определяме оптичната плътност при дължина на вълната 450nm.

Мерни единици: pg/ml

Характеристики на тестовете:

Вътре- и междутестова вариабилност: за Substance P, вътре 5.8%, между 10 % за HUMAN IL-6, вътре 1.6%, между 3.3%

Аналитична чувствителност: за Substance P, средна 31.5 pg/ml за HUMAN IL-6, по – ниска от 0,70 pg/ml

За изследване на substance P се използва „Substance P Parameter Assay Kit“ на R&D Systems. Минималната установима доза (MDD) на Substance P на този кит беше в обхвата от 16,8 до 43,8 pg/mL. Средната MDD беше 31,5 pg/mL.

За изследване на IL-6 се използва „Human IL-6 Quantikine ELISA Kit - R&D Systems“. LOQ(Limit of quantitation) граница на количествено определяне = 2 pg/ml.

Изчисления:

За Субстанция Р серумните проби са двукратно разредени (100µl серум + 100µl калибраторен дилуент). Всяка концентрация отчетена въз основа на стандартната крива в pg/ml се умножава по две.

2.2.5 Статистически методи

Приложени са статистически хипотези с точно изчисляване на „p-value”. За приемане на нулевата хипотеза (H_0) е използван критерият „p-value” >0.05 (вероятността да се допусне грешка от първи род е под 5%), а за приемане на алтернативната хипотеза (H_1) е приложен критерият $P<0.05$ (вероятността за правилно взето решение е над 95%).

При провеждането на статистическият анализ са използвани непараметрични методи, тъй като изследваните показатели (сетивна болка, емоционална болка, обща болка, VAS и PPI) представляват скаларни величини, чийто стойности са естествени числа. В този случай бе преценено, че не се удовлетворява допускането за нормално разпределение на величините. Отклонението на разпределението на величините от нормалното бе потвърдено с теста на Shapiro–Wilk.

- За откриване на статистическа разлика между стойностите на дадена количествена величина бяха използвани тестовете на:

- а) Mann-Whitney U (при сравнението на две дефинирани групи пациенти)

- б) Kruskal-Wallis (при търсенето на разлика между трите групи пациенти, третирани съответно с Плацебо, Алгозон или Енетра).

Във всички случаи бе дефинирана нулева хипотеза (H_0) – стойностите на изследвания параметър за сравняваните групи произлизат от една и съща генерална съвкупност и алтернативна хипотеза (H_1) - стойностите на параметъра за изучаваните групи се различават статистически;

- За доказване на статистическа значима промяна в анкетните резултати за дадена група пациенти като функция от времето бяха приложени:

- а) Wilcoxon signed-rank test (при сравнение между два времеви момента)

- б) Friedman Test (при изследване на изменението на даден показател за период, съдържащ няколко времеви момента);

- За установяване на наличието на корелация между две непрекъснати случайни величини (разстоянията D1, D2, D3, D4, D5) бе изчисляван непараметричният коефициент на корелация Kendall's tau-b и е прилагана проверка на хипотезата за неговата статистическа различимост от нула.

Графични методи

За графична визуализация на данните са използвани:

- за количествените променливи - „boxplot” диаграми, които визуализират 25-я, 50-я и 75-я перцентил от съвкупността на данните, както и минималната и максималната стойност на изследвания параметър. Приложен е критерият 1.5 дължини на „boxplot” за идентифициране на „бегълци” и критерият 3 дължини на „boxplot” за идентифициране на „екстремални стойности”.

- за качествени променливи - „bar” или „pie” диаграми, нормирани към 100% за представяне на процентния дял на дадена категория от данни.

Приложен софтуер – изчисленията са направени с помощта на MS Excel 2010 и R-statistics (www.r-project.org).

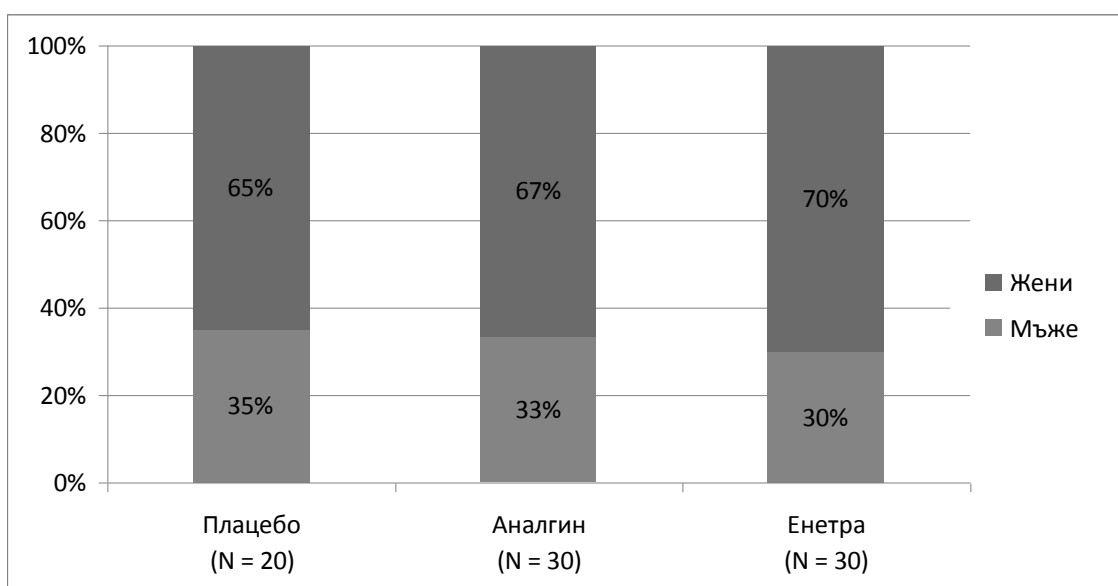
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Резултати и обсъждане по първа задача.

Касае проучване характеристиките на болката и нейният интензитет след отстраняване на трети долночелюстен молар, при използване на медикаментите Енетра, Алгозон, а третата група, която изпълнява ролята на контролна получава Плацебо, както и установяване наличието на зависимост между болката и пола на пациентите.

Оперативното отстраняване на трети долночелюстни молари е една често извършвана оперативна намеса, която се съпътства от множество оплаквания от пациентите - болка, оток и др. В направеното от нас проучване разглеждаме наличието на връзка между болката и пол и възраст след отстраняване на трети долночелюстен молар. Проучи се качествена характеристика (сетивната и емоционална компонента), както и интензитета на болката при използване на два медикамента и плацебо. Изследването обхваща периода на първите 72 часа след операцията.

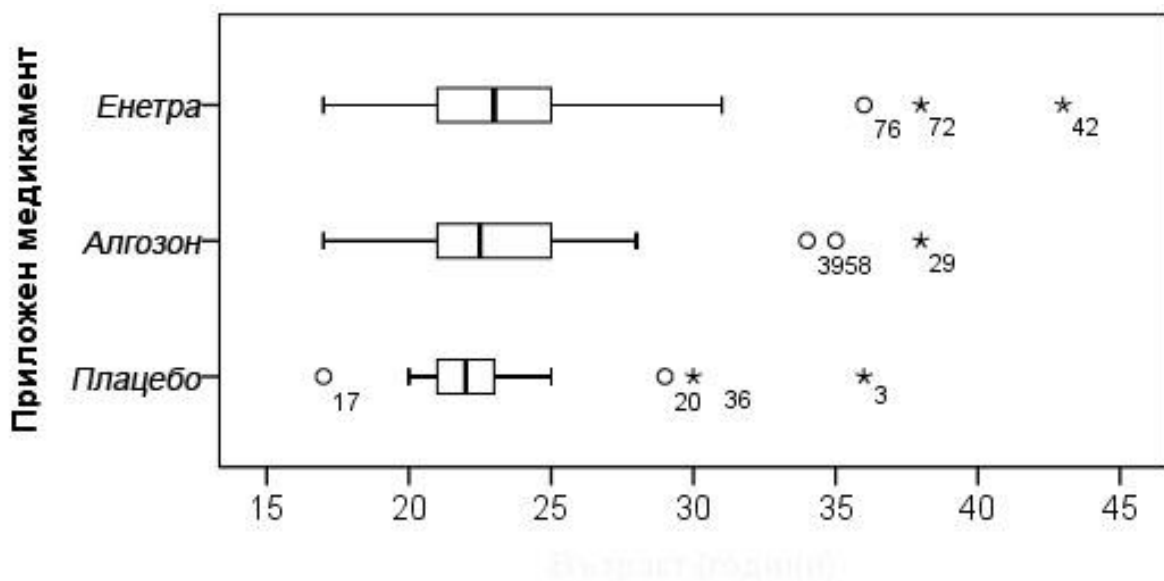
Оперирани са 80 пациенти разделени на две опитни и една контролна (плацебо-контролирана) група. Разпределението по пол е дадено във Диаграма 1.



Диаграма 1. Разпределение на пациентите по пол

От представените данни се вижда, че има неравномерно разпределение по показател „пол“. И в трите проследени групи преобладава броят на жените (70% в групата получаваща Енетра; 67% при групата получаваща Алгозон, и 65% в контролната група получаваща плацебо). По показател- „възраст“ отново се установява неравномерно разпределение. С цел обективно показване на резултатите се използваха „boxplot“ диаграми, които освен добро визуално представяне илюстрират и разсейването на стойностите във всяка от групите. Освен това дават възможност да се сравнят визуално формата на разпределението по групи с изобразяване на медианата (точката, под която се намират 50% от всички измервания). На абцисата на диаграмата е отбелязано нивото на болката, а на ординатната ос са трите проучвани групи.

На Диаграма 2 е показано разпределението на пациентите по възраст за всяка изследвана група.



Диаграма 2. Разпределение на пациентите по възраст; Легенда: ° -“бегълци“ * - екстремални стойности

На представената „boxplot“ диаграма се вижда, че и в трите групи има резултати, които са извън нормалното разпределение. В групата с Енетра се наблюдава най-широк диапазон на възрастово разпределение.

В групата с Плацебо се вижда, че е съставена от пациенти със сходна възраст.

И в трите групи се установяват т.нар. „екстремни стойности“, които представляват пациенти с възрастова характеристика извън средната за групата.

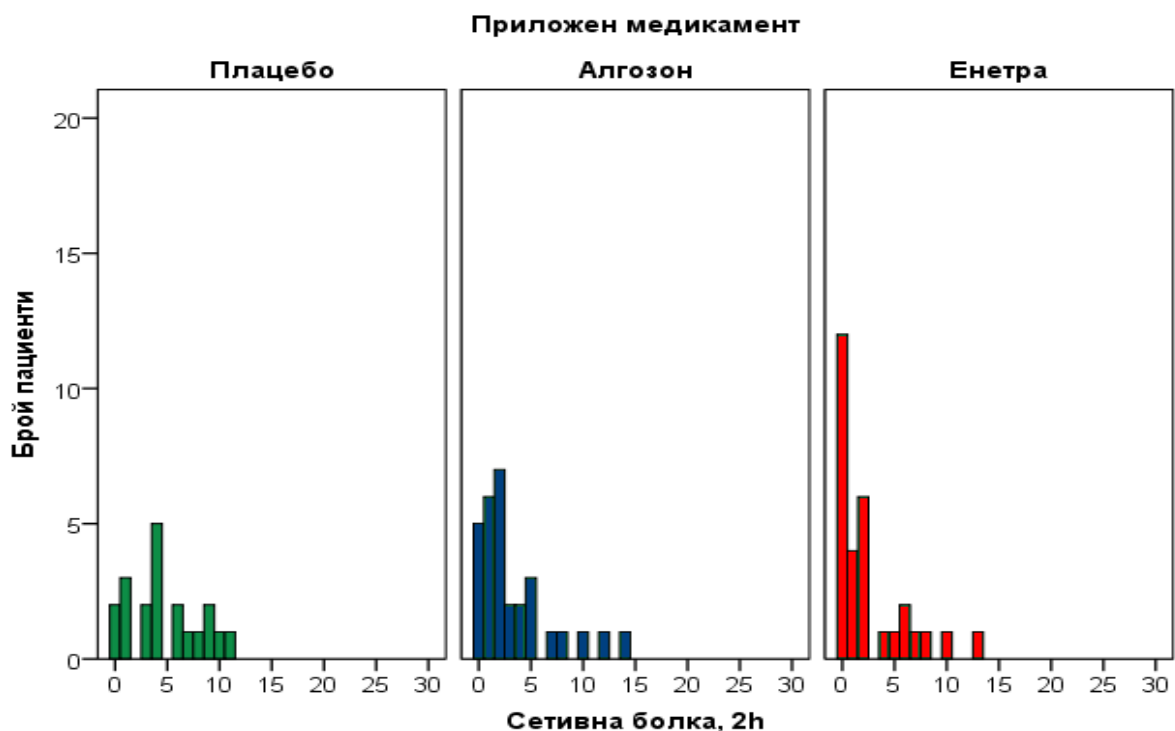
Качествени характеристики на болката

Проучванията върху характеристиките на болката и интензитета показваха разлики в сетивната, емоционална и крайна болка по часове.

Сетивна болка

Резултатите от проучването на сетивната болка 2 часа следоперативно показваха статистически значима разлика между трите изследвани групи (p-value-0,024).

При междугруповото съпоставяне статистически значима разлика бе установена в сравняването на групите на Енетра и Плацебо (p-value-0,010). Графичното изображение на тези резултати е представено на Диаграма 3.



Диаграма 3. Ниво на сетивната болка на 2 следоперативен час

На диаграмата се вижда, че най-високо е нивото на сетивната болка при групата получавала Плацебо. Най-слабо е изразена тази болка при пациентите получавали Енетра. Независимо, че няма статистически значима разлика при съпоставянето на групите с Енетра и Алгозон на диаграмата се вижда добре изразена разлика в усещането за сетивната болка при тези групи.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо	20	4,8	4,0	3,4	0,0	11,0	1,5	4,0	7,8
Алгозон	30	3,3	2,0	3,6	0,0	14,0	1,0	2,0	5,0
Енетра	30	2,5	0,0	3,4	0,0	13,0	0,0	1,0	4,3

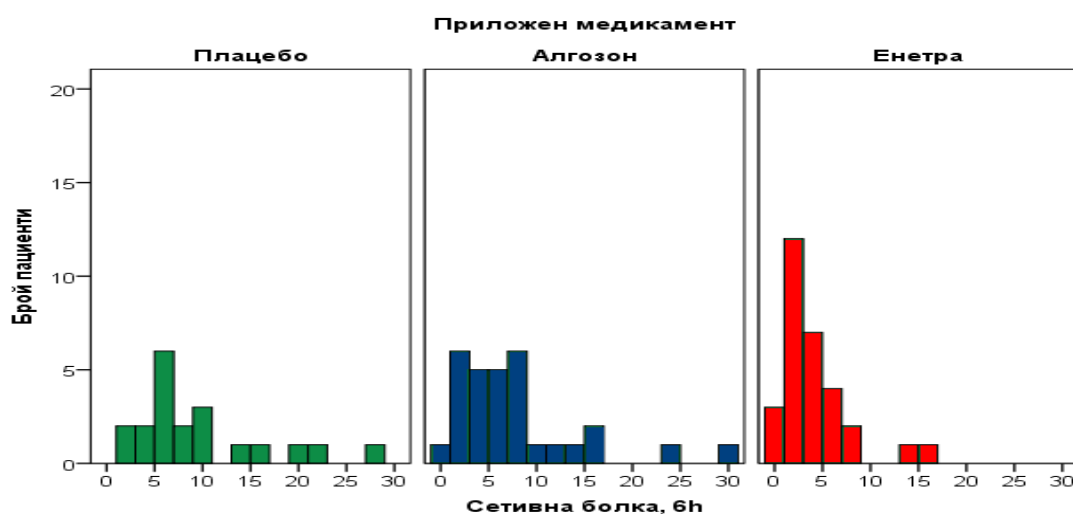
Таблица 2. Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 2 постоперативен час

В таблица 2 се вижда, че модата(групиране на данни с най-голяма честота) за групата третирана с Енетра е „0“, докато при групата третирана с Алгозон е „2“, а за групата с Плацебо е „4“.

Проучването на сетивната болка 6 часа следоперативно показва статистически значима разлика при съпоставка между трите групи (p-value-0,0003). Междугруповите сравнения показаха статистически значима разлика при сравнение на групата на Енетра с Плацебо (p-value-0.0001).

Разлика се установи и при сравнение на групите на Алгозон и Енетра (p-value-0.009).

На Диаграма 4 са резултатите от изследването на сетивната болка на 6 следоперативен час. На диаграмата се установява демонстративно по ниска сетивна болка в този изследван час за групата приемаща Енетра. Прави впечатление, че сетивната болка на Плацебо групата е видимо по висока сравнена с групата получавала Енетра.



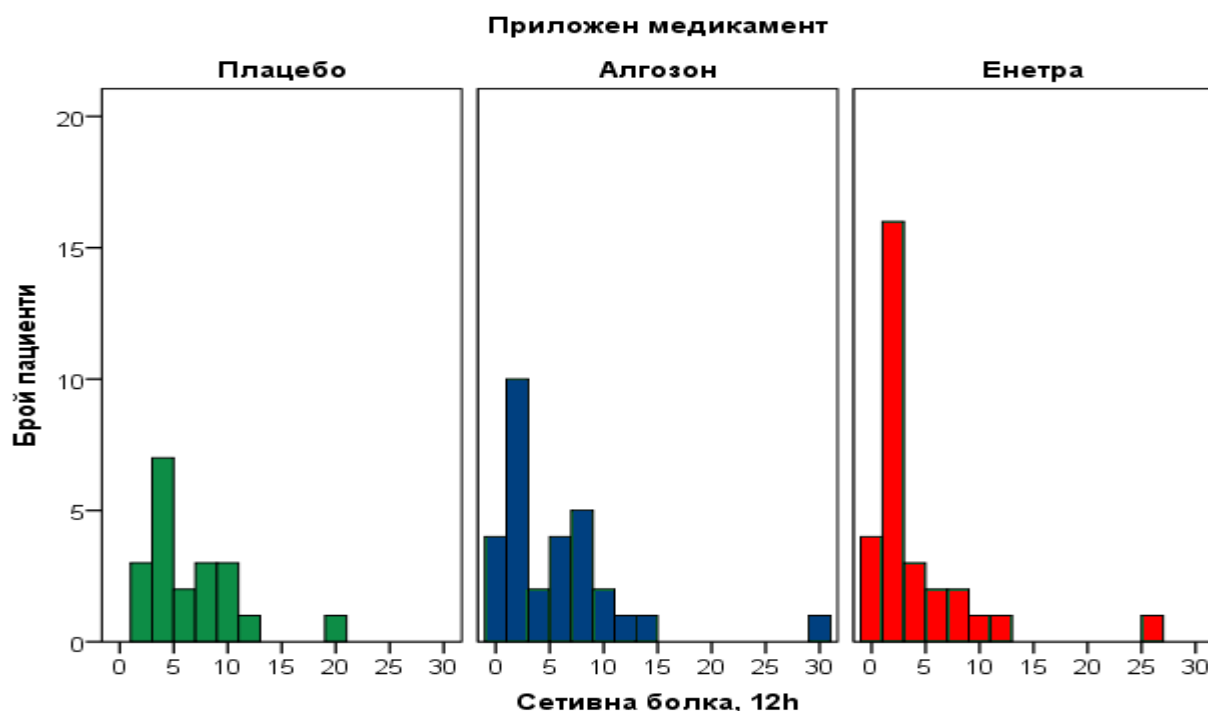
Диаграма 4. Ниво на сетивната болка на 6 постоперативен час

На таблица 3 се вижда ясно, че нивото на сетивната болка е най-ниско изразено при групата третирана с Енетра. Друга констатирана особеност е наличието на повече от една „мода“ в групата с Алгозон.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	9,3	6,0	6,9	2,0	28,0	5,3	6,5	12,3
Алгозон	30	7,1	1,0	6,8	0,0	30,0	2,8	5,5	8,3
Енетра	30	3,5	1,0	3,5	0,0	15,0	1,0	2,5	5,0

Таблица 3. Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 6 постоперативен час

Резултатите за сетивната болка на 12 час отново показват, че е налице статистическа разлика при сравняване на трите групи (p-value-0,016). Съпоставянето на групите една с друга показва разлика само при сравнение между Енетра и Плацебо (p-value-0.002). Съпоставянето между другите групи не показва статистически значима разлика. Визуализацията на сетивната болка за 12 постоперативен час е на Диаграма 5.



Диаграма 5. Ниво на сетивната болка на 12 постоперативен час

На диаграмата се вижда, че има общо снижаване на сетивната болка, но независимо от това пациентите получавали Енетра изпитват значително по ниска сетивна болка от другите две групи. Като сравним резултатите от 6 и 12 постоперативен час се установява, че сетивната болка е с най-високи стойности през 6 час. Прави впечатление, че почти се изравняват усещанията за сетивна болка за този час между групите с Алгозон и Плацебо.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 персентил	Медиана	75 персенти л
Плацебо	20	6,0	3,0	4,3	1,0	19,0	3,0	5,0	8,8
Алгозон	30	5,1	1,0	5,8	0,0	29,0	1,0	4,0	7,0
Енетра	30	3,5	1,0	5,0	0,0	26,0	1,0	2,0	4,3

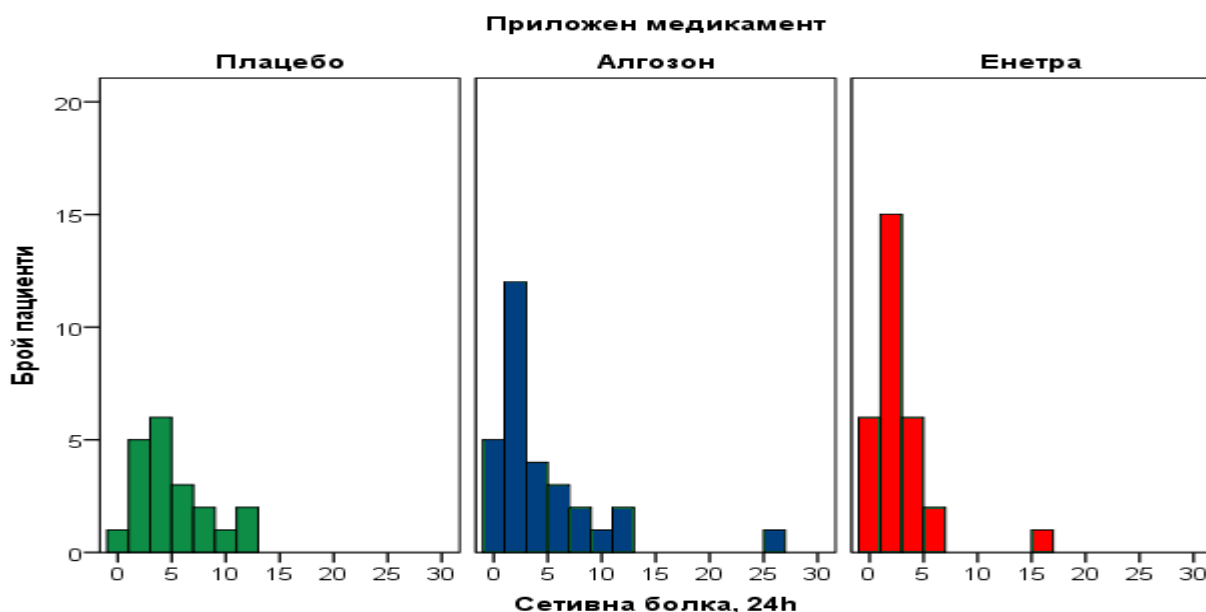
Таблица 4. Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 12 постоперативен час

На таблица 4 се вижда, че нивото на сетивната болка при групата приемала Енетра е най-ниска (сравнявайки „мода“ и „медиана“). Установява се, че при групата с Енетра е налице повече от една „мода“.

Сетивната болка на 24 час продължава тенденцията към редуциране, като усещанията и на трите групи са в близък интервал. Налице е разлика при съпоставяне на трите групи (p-value-0.004).

Статистически значима разлика бе установена при сравняването на групата получавала Енетра с групата на Плацебо (p-value-0.0005).

На Диаграма 6 е показано графичното изображение на резултатите за сетивната болка на 24 постоперативен час. Прави впечатление, че медианите и на трите групи са близко разположени. Макар и не така представително групата приемала Енетра е с по-ниски стойности в сравнение с другите групи. На 24час сетивната болка се повлиява почти по идентичен начин от Енетра и Алгозон.



Диаграма 6. Ниво на сетивната болка на 24 постоперативен час

На таблица 5 се вижда, че медианите и на трите наблюдавани групи са редуцирани като числова стойност, но при групата с плацебо тя е най-висока – 3,5. Идентични са резултатите при сравняване на „мода“.

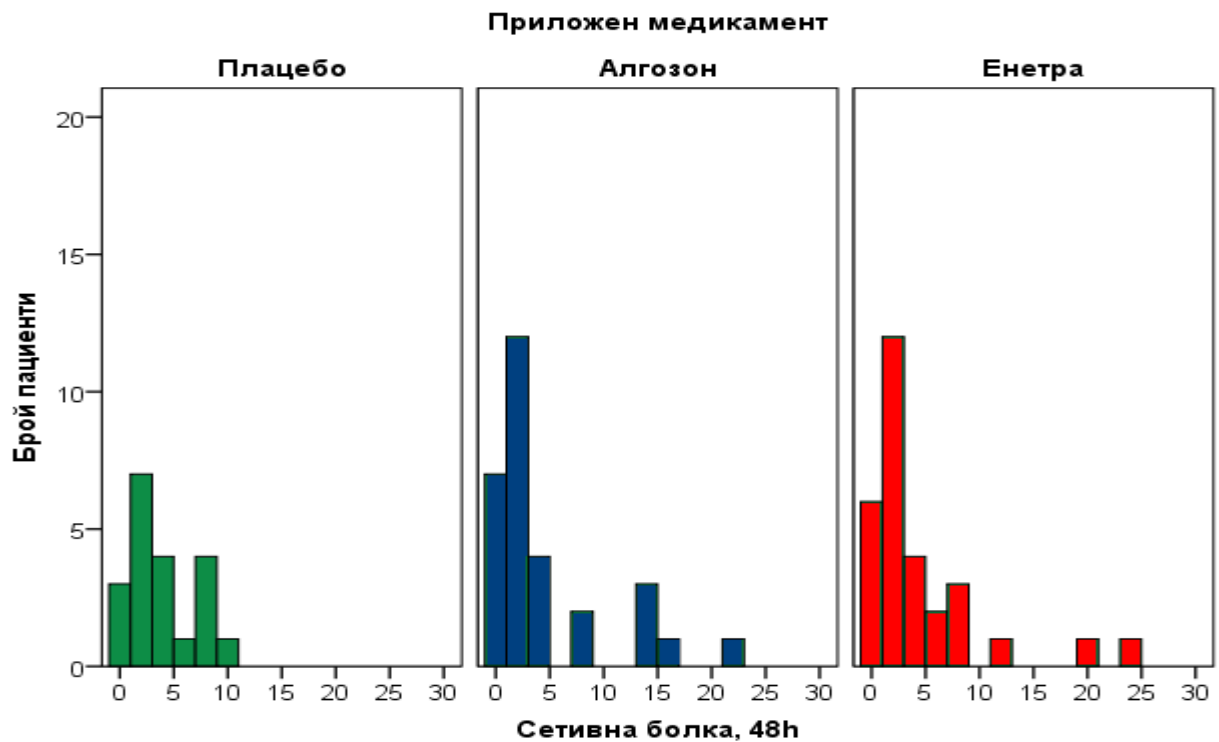
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	4,7	2,0	3,2	0,0	11,0	2,0	3,5	6,8
Алгозон	30	3,9	1,0	5,4	0,0	26,0	1,0	2,0	5,3
Енетра	30	2,2	1,0	3,1	0,0	16,0	1,0	1,0	3,0

Таблица 5. Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 24 постоперативен час

Резултатите от изследването на сетивната болка за 48 час показаха, че не съществува статистически значима разлика $P > 0,05$. Повлияването на сетивната компонента на болката е идентично и при трите групи.

На Диаграма 7 са показани резултатите от 48 час. Независимо от липсата на статистически значима разлика, на диаграмата се вижда, че групите

приемащи медикамент са с по-ниско ниво на сетивната болка в сравнение с Плацебо групата.



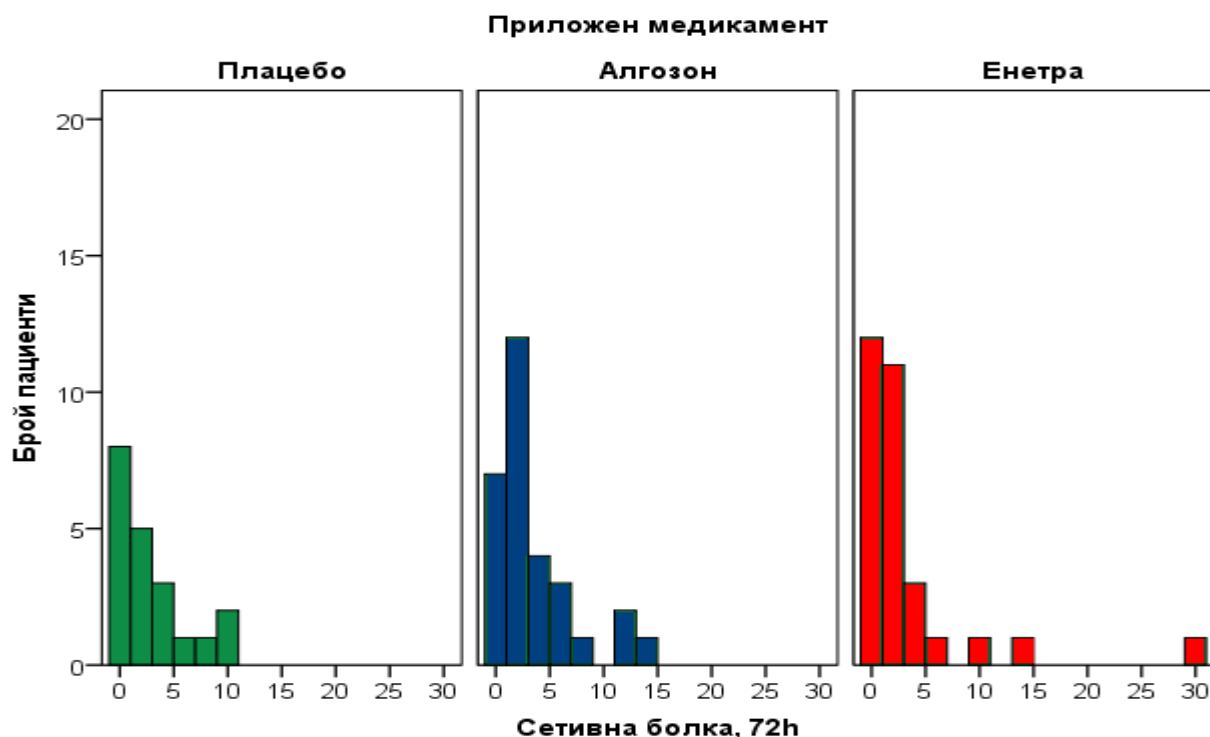
Диаграма 7. Ниво на сетивната болка на 48 постоперативен час

На таблица 6 се вижда, че е налице изравняване на усещането за сетивната болка и при трите изследвани групи, като разликите между тях са незначителни.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	3,6	1,0	3,2	0,0	10,0	1,0	2,5	6,8
Алгозон	30	4,2	1,0	5,8	0,0	22,0	0,8	1,5	5,0
Енетра	30	3,9	1,0	5,6	0,0	24,0	1,0	2,0	6,0

Таблица 6. Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 48 постоперативен час

На Диаграма 8 са показани резултатите от 72 час. На диаграмата се виждат сравнително идентични нива на сетивната болка и в трите групи. Съпоставяйки диаграмите е налице разлика в усещането на сетивна болка, която и макар да не е статистически значима показва по-добър ефект на Енетра на 72 час в сравнение с другите две групи.



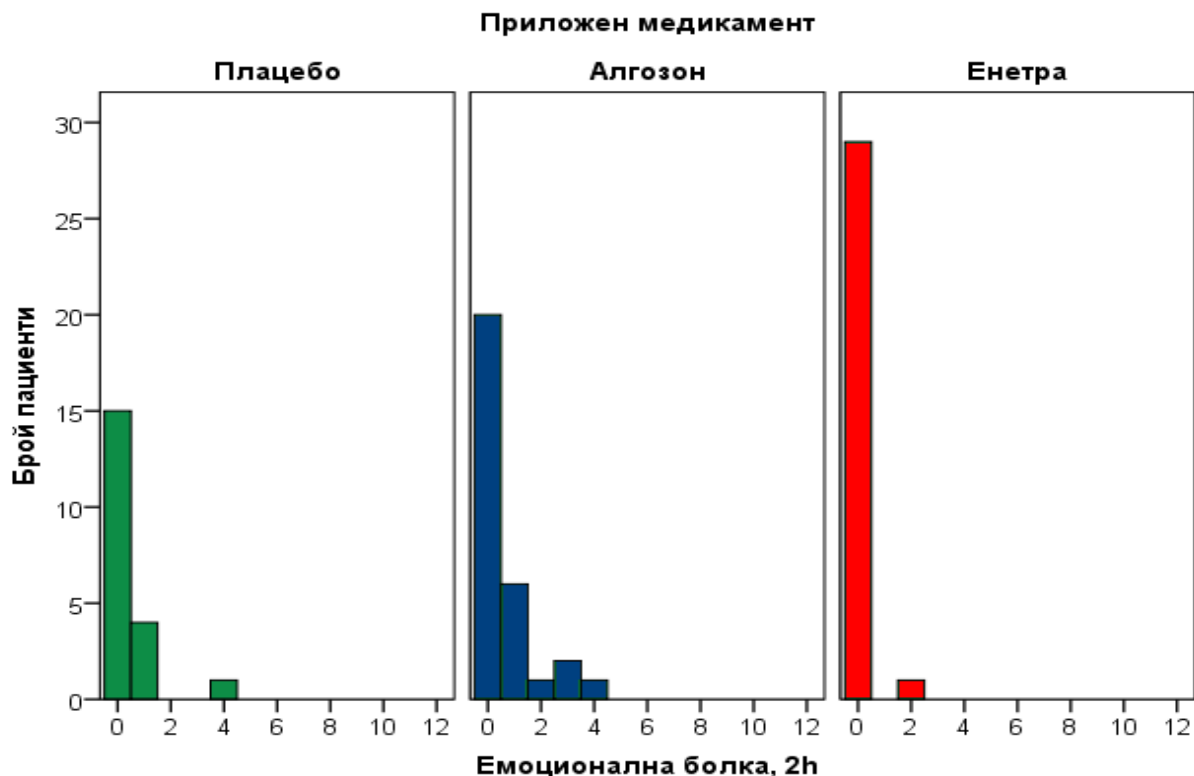
Диаграма 8. Ниво на сетивната болка на 72 постоперативен час

Емоционална болка

Резултатите от изследването на емоционалната болка за същите часове показват съществени различия в сравнение със сетивната болка. На 2 постоперативен час се установява статистически значима разлика между групите (p-value-0.014).

При междугруповите сравнения статистически значими разлики бяха установени когато се съпоставят Енетра и Плацебо (p-value-0.026), и при сравнение между групите на Алгозон и Енетра (p-value-0.003).

На Диаграма 9 графично са визуализирани резултатите от изследването на емоционалната болка на 2 постоперативен час.



Диаграма 9. Ниво на емоционалната болка на 2 постоперативен час

На диаграмата се вижда слабо повлияване на емоционалната компонента на болката от приеманите медикаментозни средства. Независимо от това за групата, получаваща Енетра, може да се види липса на емоционална болка в сравнение с другите две групи.

На следващите изследвани часове няма статистически значима разлика по отношение емоционалната компонента на болката.

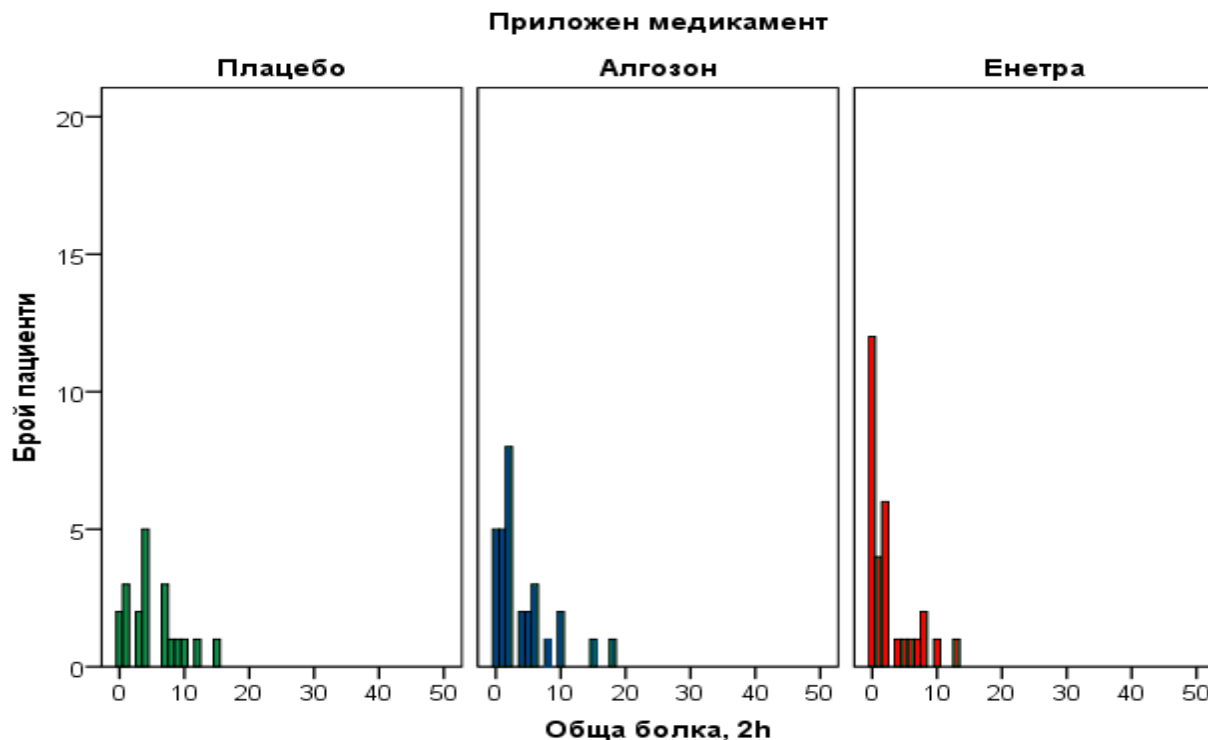
Обща болка

Общата болка, която представлява сумата от емоционалната и сетивната компонента на болката. Резултатите от изследването за общата болка на 2 час след операцията показват сигнификантни различия при съпоставяне на трите групи ($P = 0.023$).

Друга статистически значима разлика бе установена при сравняване на Плацебо групата с групата приемаща Енетра ($P = 0.009$).

На Диаграма 10 е показано графичното разпределение при трите групи. Диаграмата показва ниско ниво на общата (крайна) болка, което може да се дължи на ефекта на местното обезболяване. На диаграмата на групата

получавала Енетра се вижда, че стойностите на общата болка са близко до „0“ в сравнение с другите две групи.



Диаграма 10. Ниво на общата болка на 2 постоперативен час

На таблица 7 се вижда, че съпоставяйки показатели „мода“ и „медиана“ най-ниски са стойностите на общата болка при групата третирана с Енетра. За групата получавала плацебо тези показатели са значително по-високи.

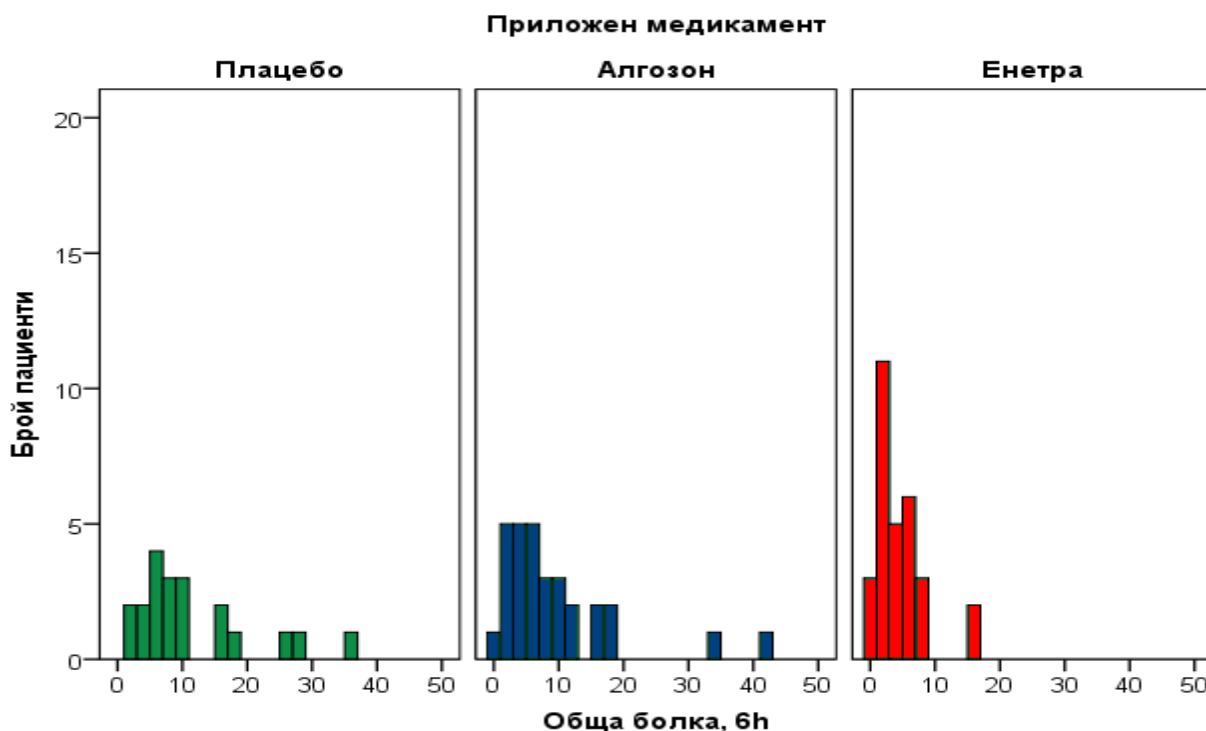
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	5,2	4,0	4,1	0,0	15,0	1,5	4,0	7,8
Алгозон	30	3,9	2,0	4,5	0,0	18,0	1,0	2,0	6,0
Енетра	30	2,6	0,0	3,5	0,0	13,0	0,0	1,0	4,3

Таблица 7. Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 2 постоперативен час

Резултатите 6 часа следоперативно показват наличие на сигнификантна разлика при сравнение на трите групи ($P = 0.0004$). Статистически значима

разлика се установи и при сравнение на групата на Енетра с Плацебо групата (P - 0.0001) и между групите с Алгозон и Енетра (P - 0.009).

Онагледяването на проучването на общата болка за 6 следоперативен час е на Диаграма 11.



Диаграма 11. Ниво на общата болка на 6 постоперативен час

Съпоставянето на резултатите от проучването на всяка група показани на таблица 8 демонстрира покачване на стойностите за общата болка. Най- слабо е изразена общата болка в групата с Енетра, а най- драстично е покачването при групата получавала Плацебо. Установява се, че при групата с Енетра е налице повече от една „мода“.

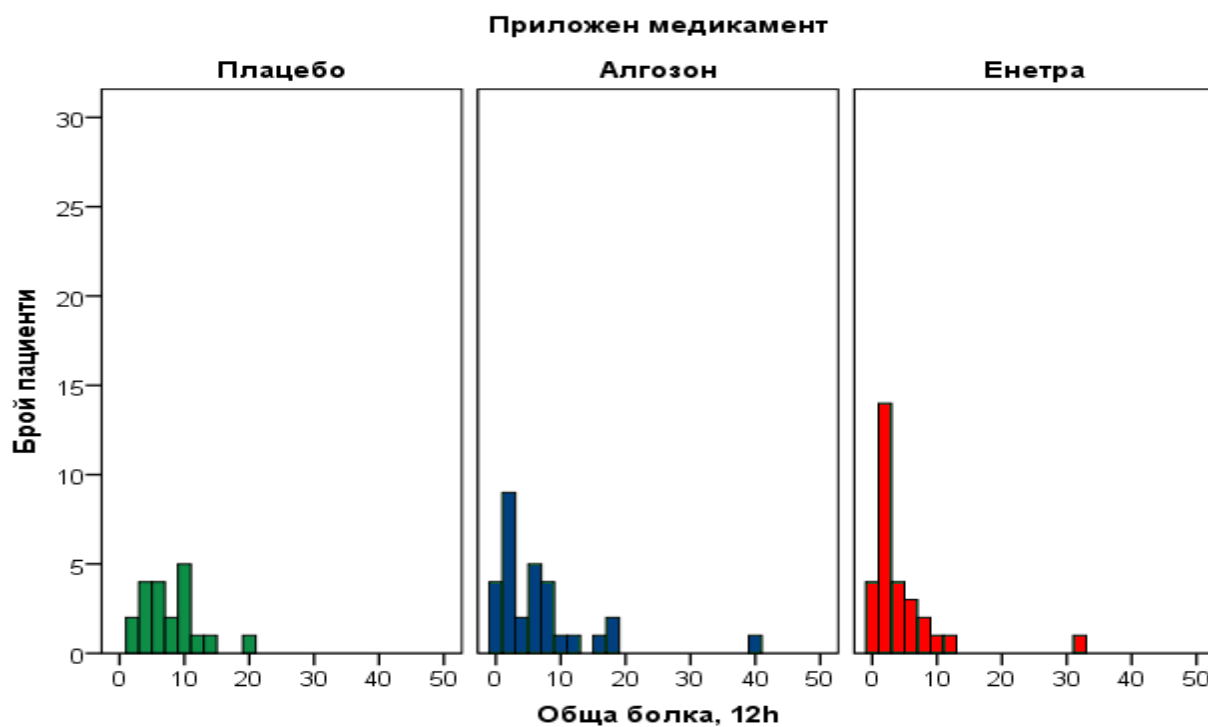
под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персенти л
Плацебо	20	11,2	6,0	9,3	2,0	36,0	6,0	7,5	15,8
Алгозон	30	8,8	1,0	9,3	0,0	41,0	3,0	5,5	12,0
Енетра	30	3,9	1,0	3,8	0,0	15,0	1,0	3,0	5,3

Таблица 8. Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 6 постоперативен час

На 12 час след операцията общата болка показва сигнификантни разлики при сравнения между групите. При сравнение на трите групи се установява статистически значима разлика ($P = 0.007$).

При междугруповите сравнения разлика бе установена само при групата приемаща Енетра, съпоставена с групата, приемаща Плацебо ($P = 0.001$).

Диаграма 12 демонстрира резултатите от 12 постоперативен час.



Диаграма 12. Ниво на общата болка на 12 постоперативен час

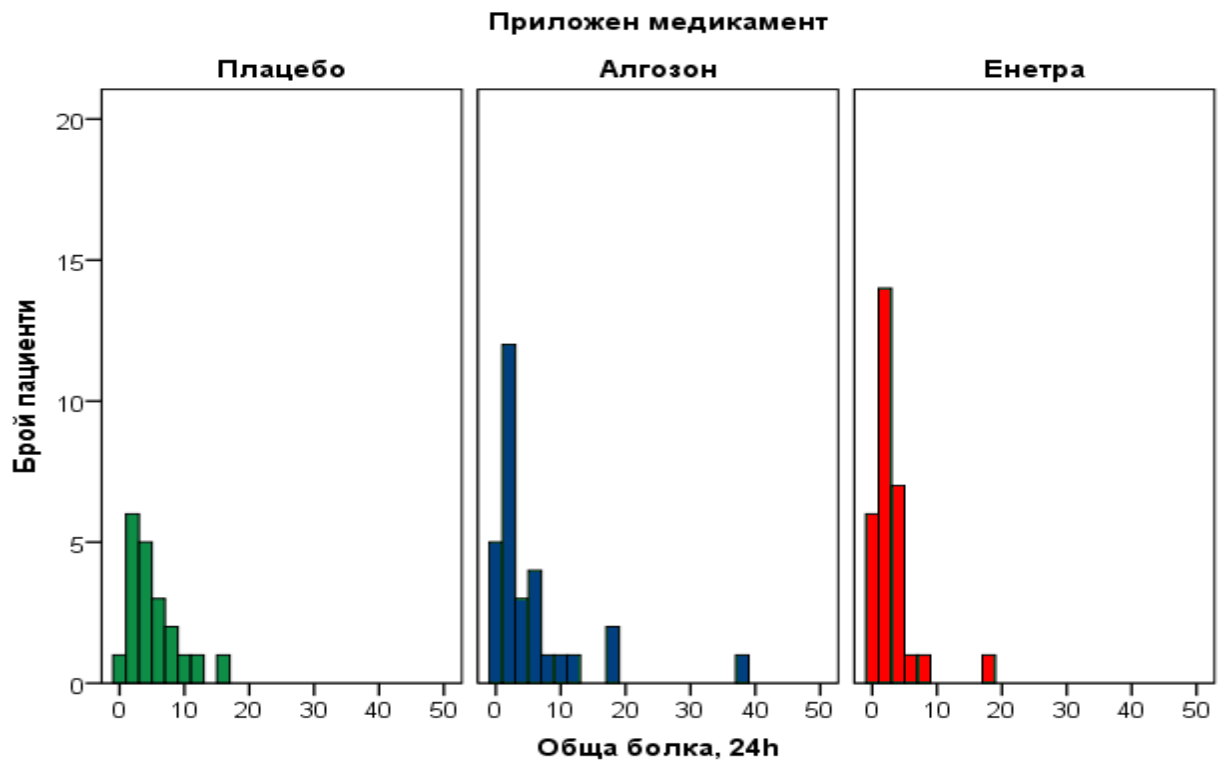
На диаграмата се вижда снижаване на нивото на общата болка в сравнение с 6 час. Демонстративно най-ниско е нивото на групата с Енетра съпоставено с другите две групи. На таблица 9 ясно се вижда, че съпоставянето по показатели „медиана“ и „мода“ най-ниска е общата болка при групата третирана с Енетра.

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	7,1	9,0	4,5	1,0	19,0	3,0	7,0	9,0
Алгозон	30	6,3	1,0	8,1	0,0	40,0	1,0	4,5	8,0
Енетра	30	3,8	1,0	5,9	0,0	31,0	1,0	2,0	5,0

Таблица 9. Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 12 постоперативен час

На 24 час след операцията общата болка снижава своите стойности в сравнение с 12 час. При сравняване на трите групи бе установена статистически значима разлика ($P = 0.011$).

При съпоставяне на групите с Плацебо и Енетра бе установена статистически значима разлика ($P = 0.002$). Графичното представяне на резултатите е на Диаграма 13.



Диаграма 13. Ниво на общата болка на 24 постоперативен час

На диаграмата се вижда минимална обща болка при групата с Енетра. Другите две групи имат по изразена обща болка, като най- силна е тя при групата с Плацебо. На таблица 10 ясно се вижда дисонансът между групите сравнявайки усещането за обща болка за 24 постоперативен час.

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	5,0	2,0	4,0	0,0	16,0	2,0	4,0	6,8
Алгозон	30	4,8	1,0	7,6	0,0	37,0	1,0	2,0	5,3
Енетра	30	2,4	1,0	3,4	0,0	18,0	1,0	1,0	3,0

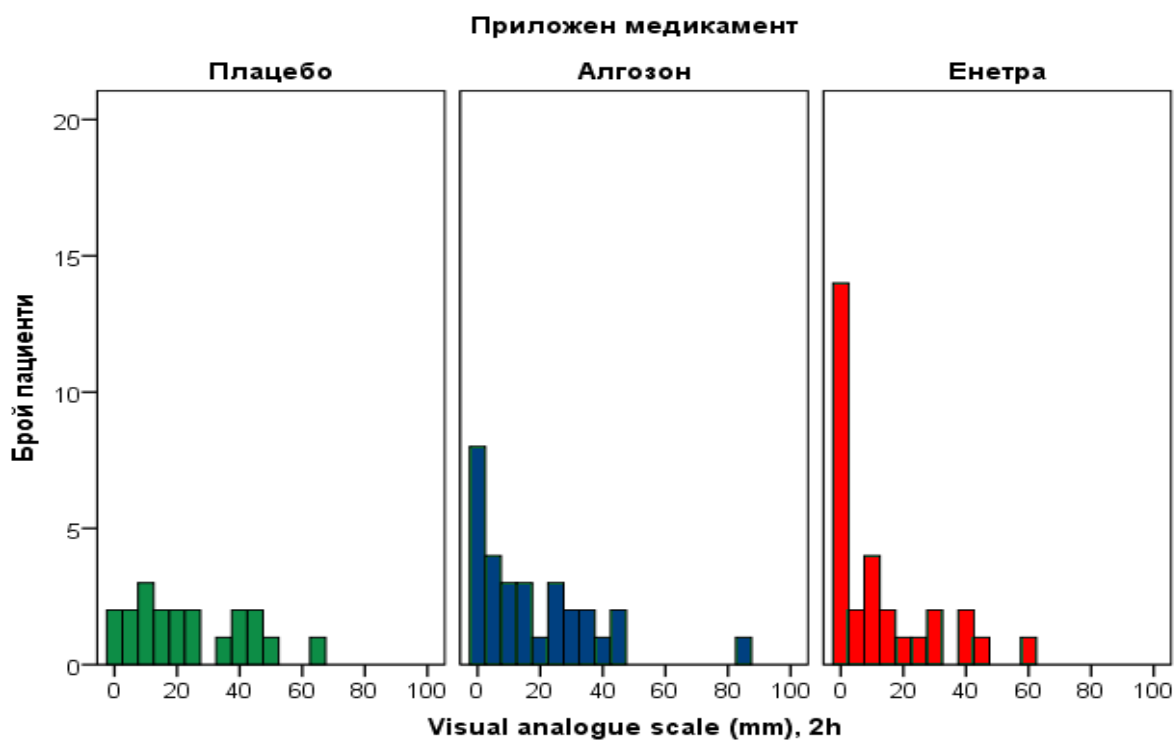
Таблица 10. Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 24 постоперативен час

На 48 и 72 час не бяха установени разлики в общата болка между групите.

Изследване на интензитета на болката чрез VAS

Интензитетът на болката е проучен посредством приложението на VAS и PPI. В разгледаните часови зони се получиха интересни резултати и при трите наблюдавани групи.

При сравняване на резултатите от VAS на 2 постоперативен час при трите групи се получи статистически значима разлика в интензитета на болката ($P = 0.021$). При сравняването на Енетра с Плацебо групата също бе установена статистически значима разлика ($P = 0.007$). Онагледяването на тези резултати е на Диаграма 14.



Диаграма 14. Интензитет на постоперативната болка на 2 постоперативен час по VAS

На диаграмата се вижда, че най голяма е интензивността на болката през втория час при групата получаваща Плацебо. За тази група се вижда, че интензивността на болката по VAS при някои пациенти надминава 60мм. В другите две групи интензитетът на болката е значително по-малък. Най-нисък интензитет се установява при групата с Енетра.

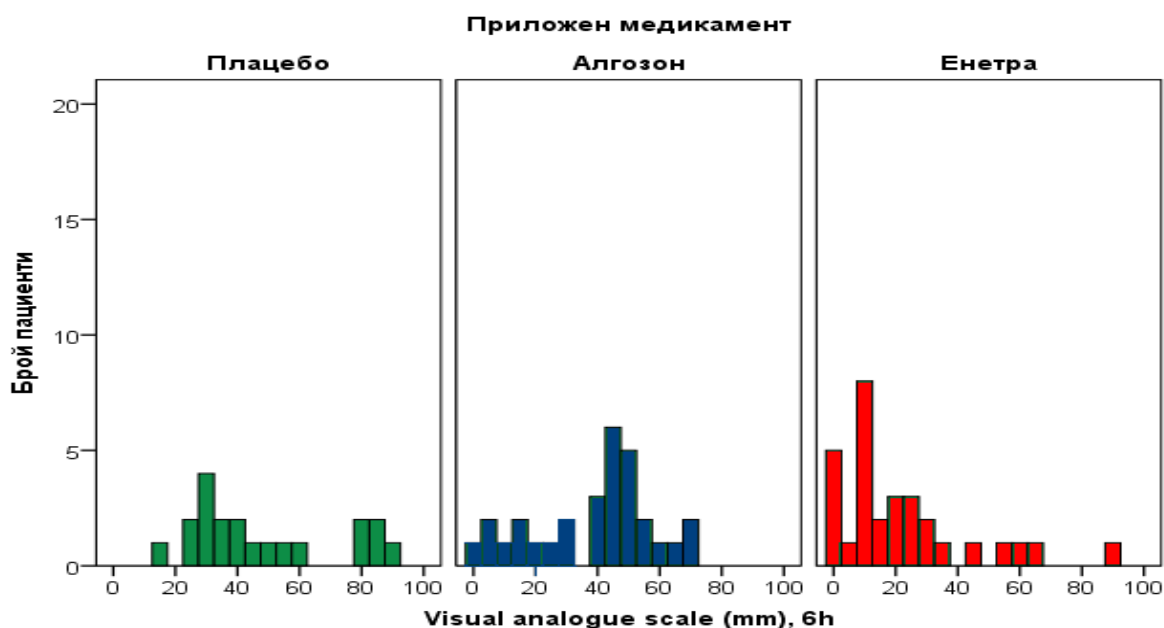
На таблица 11 се вижда, че „медианата“ за групата получавала Енетра е 6мм, докато за Алгозон е 13, а за плацебо групата 19 мм. Друга особеност, която се установява е наличието на повече „моди“ в групата с плацебо.

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 персентил	Медиана	75 персенти л
Плацебо	20	24	9	18	1	64	9	19	40
Алгозон	30	18	0	20	0	87	2	13	31
Енетра	30	12	0	16	0	59	0	6	20

Таблица 11. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 2 постоперативен час

При съпоставяне на интензитета на постоперативната болка за 2 и 6 час се установи повишение и при трите изследвани групи. Резултатите при сравняване на трите групи показват наличие на статистически значима разлика ($P = 0.0002$). Сигнификантна разлика бе установена при сравняване на групите с Енетра и Плацебо ($P = 0.0001$), както и при Енетра и Алгозон ($P = 0.002$).

На Диаграма 15 е направено графичното онагледяване на интензитета за 6 следоперативен час.



Диаграма 15. Интензитет на болката на 6 постоперативен час по VAS

При групата получавала Енетра интензитета по VAS е 15-16 мм. Най-сериозно е увеличението при групата с Алгозон-медианата е на 44-45 мм, а нормата за този час на цялата група достига до 75 мм. При групата с Плацебо VAS показва интервал за цялата група до 90 мм и медиана на 37-38 мм. За 6 постоперативен час вече няма ефект от местното обезболяване, както е при 2 час и за това е налице ефекта от всеки използван медикамент.

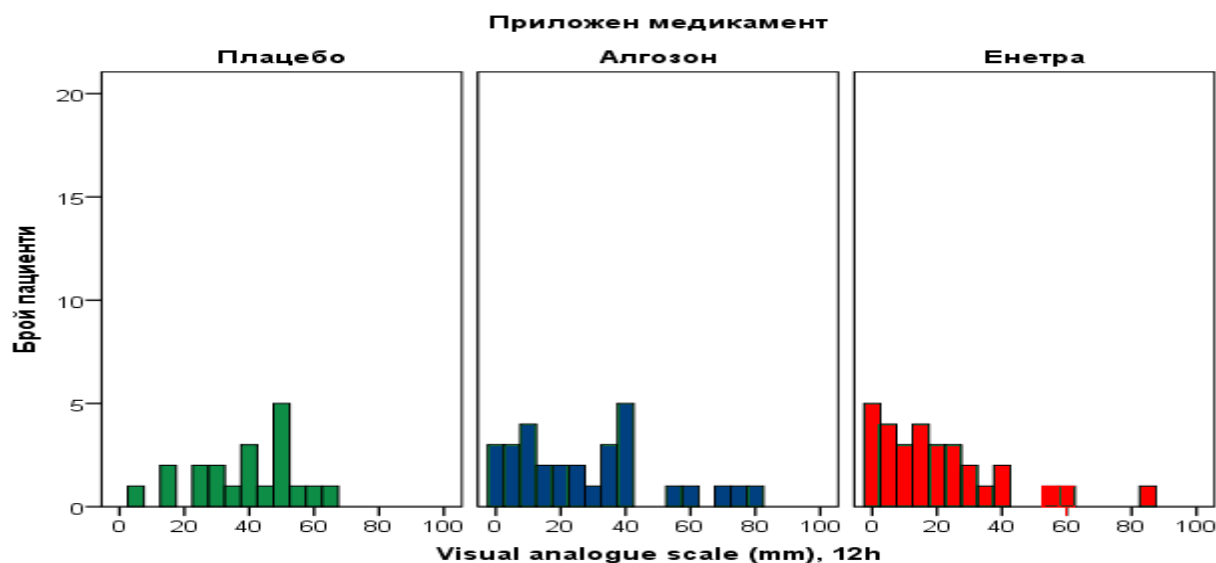
На таблица 12 се вижда, че сравнението между наблюдаваните показатели показва значително нарастване на интензитета на болката за 6 постоперативен час. Прави впечатление и наличието на „множествени моди“ за групата с Енетра.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	48	32	23	16	89	32	38	73
Алгозон	30	39	44	19	1	72	24	44	52
Енетра	30	23	2	22	0	90	10	16	30

Таблица 12. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 6 постоперативен час

На 12 постоперативен час се установява статистически значима разлика при сравняване резултатите на трите групи ($P = 0.003$). Сигнификантна разлика

бе установена при сравнение на групите с Алгозон и Плацебо ($P = 0.034$) и Плацебо групата с Енетра групата ($P = 0.001$).



Диаграма 16. Интензитет на постоперативната болка на 12 постоперативен час по VAS

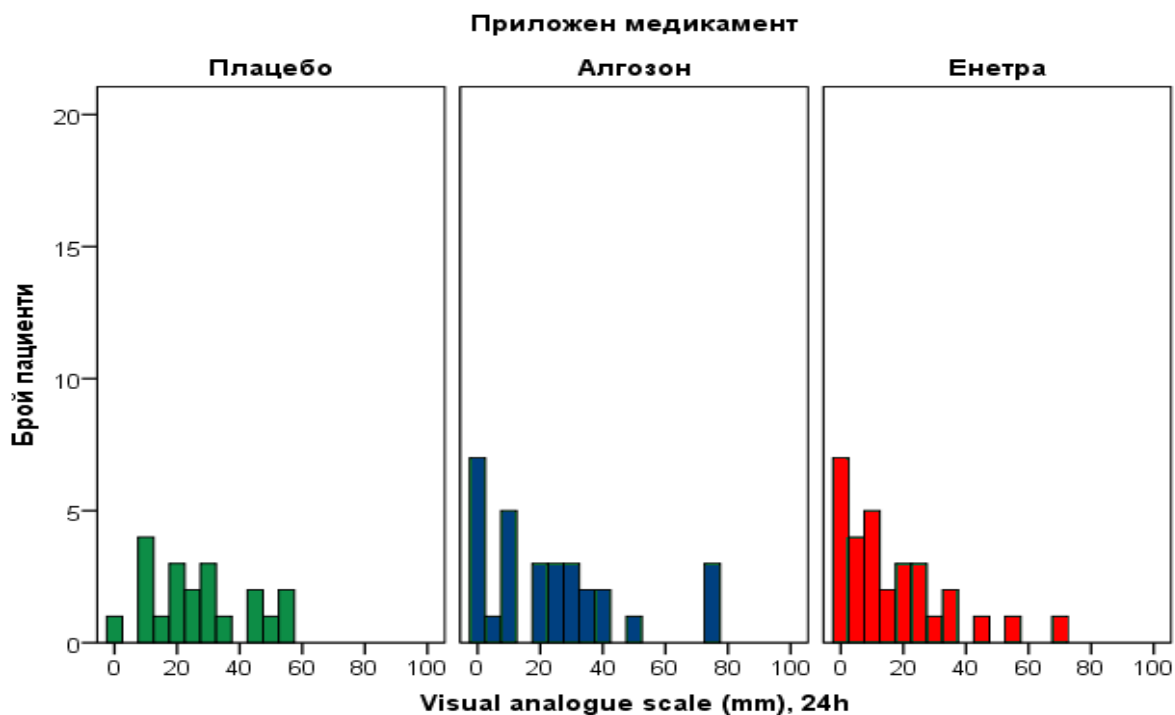
На Диаграма 16 са графично изобразени резултатите от 12 час. Там ясно се вижда, че е налице значително намаление на интензитета на болката по VAS, сравнено с 6 постоперативен час. Най-демонстративно е понижаването на интензитета при групата получавала Алгозон.

На таблица 13 се вижда понижение на интензитета на болката по сравняваните показатели. В групата третирана с плацебо са налице „множествени моди“.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 персентил	Медиана	75 персенти л
Плацебо	20	39	48	16	6	66	27	40	50
Алгозон	30	28	38	22	0	78	9	25	38
Енетра	30	21	0	20	0	87	5	16	30

Таблица 13. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 12 постоперативен час

На 24 постоперативен час се установи запазване на тенденцията за намаляване на интензитета на болката по VAS. Това се визуализира на Диаграма 17.



Диаграма 17. Интензитет на постоперативната болка на 24 постоперативен час по VAS

При сравнение на резултатите на трите групи бе установена статистически значима разлика ($P = 0.047$). Друга статистически значима разлика бе установена при съпоставянето на групите с Плацебо и Енетра ($P = 0.013$).

На таблица 14 се вижда, че при групата с Енетра интензивността на болката е приблизително на нивото на 2 постоперативен час. Другите две групи са с интензивност близка от тази на 12 час.

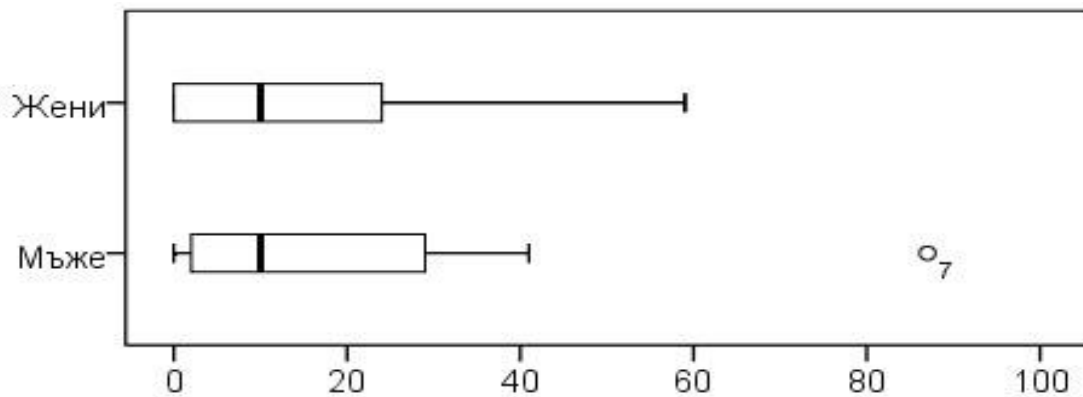
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	27	22	17	0	57	13	27	43
Алгозон	30	24	2	23	0	77	4	22	36
Енетра	30	17	0	18	0	71	3	11	26

Таблица 14. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 24 постоперативен час

На 48 и 72 час се установява намаляване на интензитета на болката установена чрез VAS без да е налице статистически значима разлика между групите ($P > 0,05$).

Сравнителна характеристика на интензитета на болката по VAS между двата пола

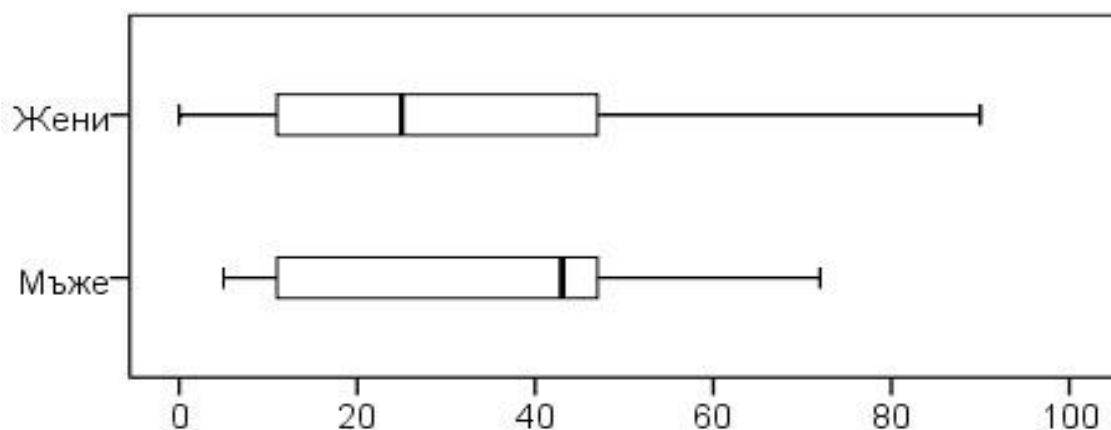
Направено бе сравнение за интензитета на болката между мъже и жени (само за групите с Енетра и Алгозон). Това сравнение не показва статистически значима разлика ($P > 0,05$).



Диаграма 18. Интензитет на болката по VAS на 2 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

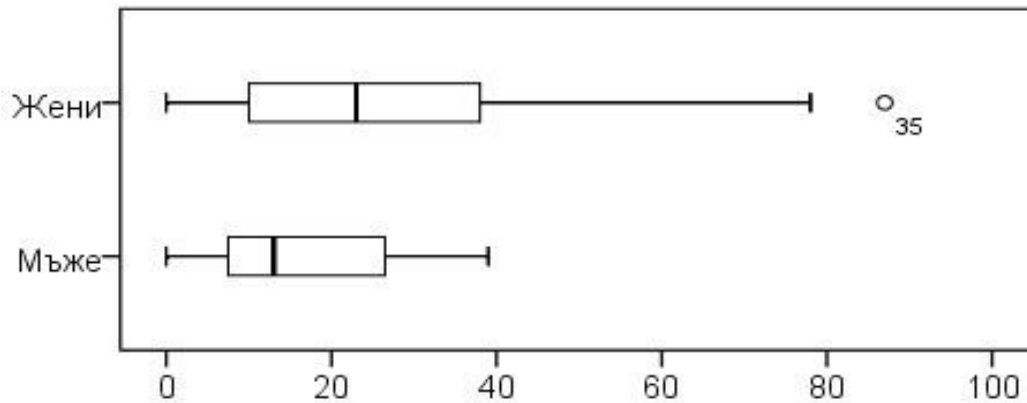
При разглеждането на Диаграма 18 се вижда, че няма разлика между мъже и жени на втория постоперативен час.

На 6 час след операцията няма статистическа разлика в интензитета при мъже и жени, но на „boxplot” диаграмата ясно се вижда разликата в медианата за двете групи. Налице покачване на интензитета при мъжете, като медианата по VAS е на 43-44мм, докато при жените е на 24-25мм, което се демонстрира графично на Диаграма 19.



Диаграма 19. Интензитет на болката по VAS на 6 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

На 12 постоперативен час сравнението на интензитета между мъже и жени по VAS не показва статистически значима разлика. Независимо от това при сравняване на медианите на от Диаграма 20 се установи намаляване на интензитета на болката при мъжете, а при жените се запази на нивото от 6 час.

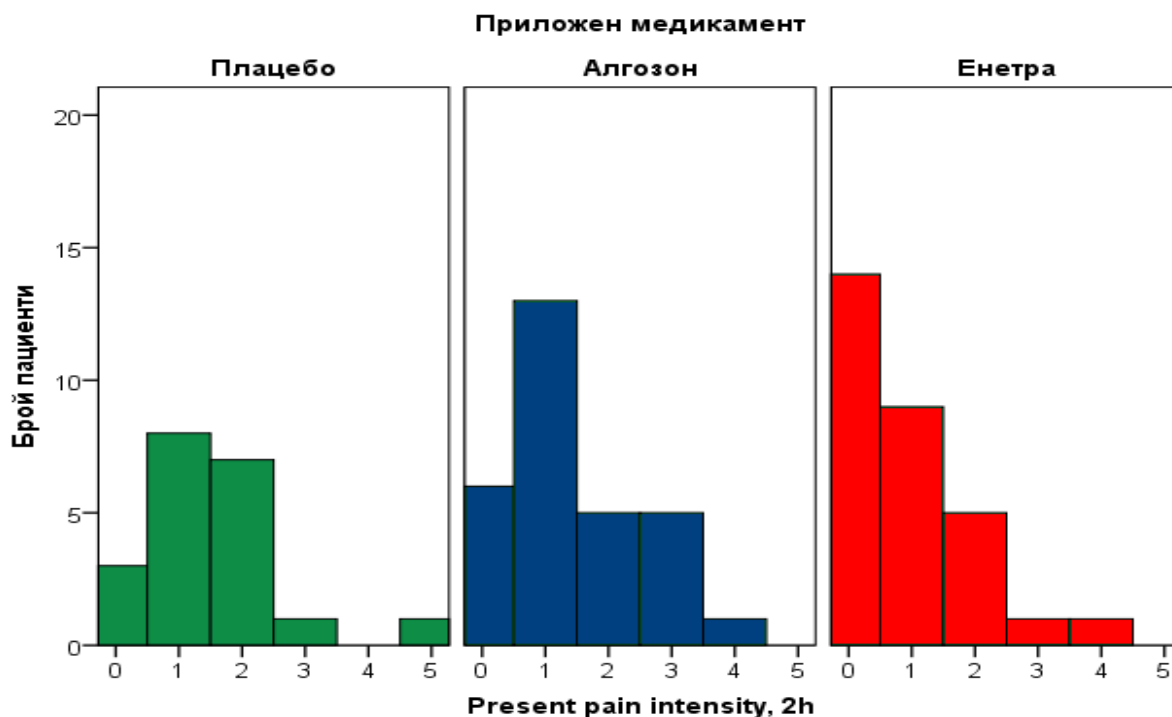


Диаграма 20. Интензитет на болката по VAS на 12 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

Изследване на интензитета на болката чрез PPI

Другият използван показател е PPI (скала за крайна оценка на интензитета на болката). Резултатите от изследването на PPI за втория следоперативен час показват, че е налице разлика при съпоставяне на трите групи (p-value-0.044).

Установи се статистически значима разлика е при сравняване между групите с Енетра и Плацебо (P – 0.028) и между групите на Енетра и Алгозон (P – 0.041).



Диаграма 21. Интензитет на болката на 2 постоперативен час по PPI

На диаграма 21 се вижда, че най-нисък е интензитетът на болката по PPI за групата получавала Енетра, другите две групи имат сходни резултати. На таблица 15 се вижда, че единствено по показател „мода“ се наблюдава различие в интензитета на болката по PPI.

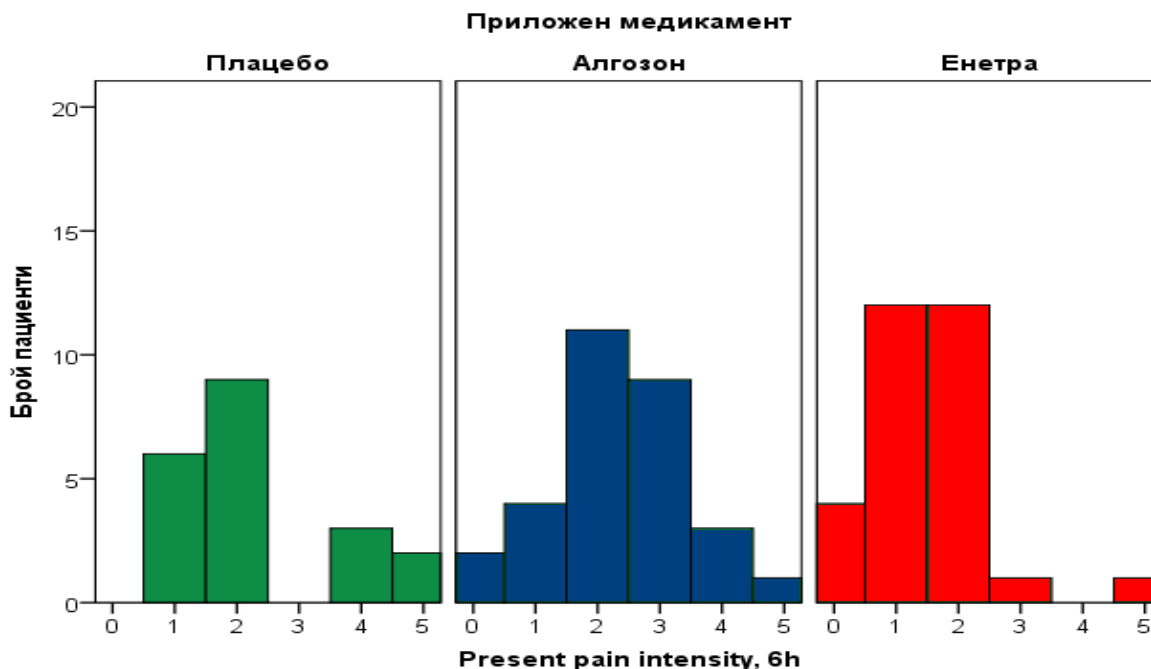
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	1,5	1,0	1,1	0,0	5,0	1,0	1,0	2,0
Алгозон	30	1,4	1,0	1,1	0,0	4,0	1,0	1,0	2,0
Енетра	30	0,9	0,0	1,0	0,0	4,0	0,0	1,0	1,3

Таблица 15. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база PPI на 2 постоперативен час

На 6 следоперативен час резултатите от проучването на PPI показват статистически значими разлики при съпоставката на трите групи ($P = 0.004$). Други статистически значими разлики се установяват при съпоставянето на резултатите на групите с Енетра и Плацебо ($P = 0.028$) и групите с Енетра и Алгозон ($P = 0.001$). На диаграма 22 се вижда повишаване на интензитета и на трите групи с „1“, което корелира с данните за интензитета на болката поVAS.

Прави впечатление, че групата приемала Плацебо има резултати, които са максимални за пет степенната скала PPI.

На Диаграма 22 е графичното представяне на групите на 6 час.



Диаграма 22. Интензитет на болката на 6 постоперативен час по PPI

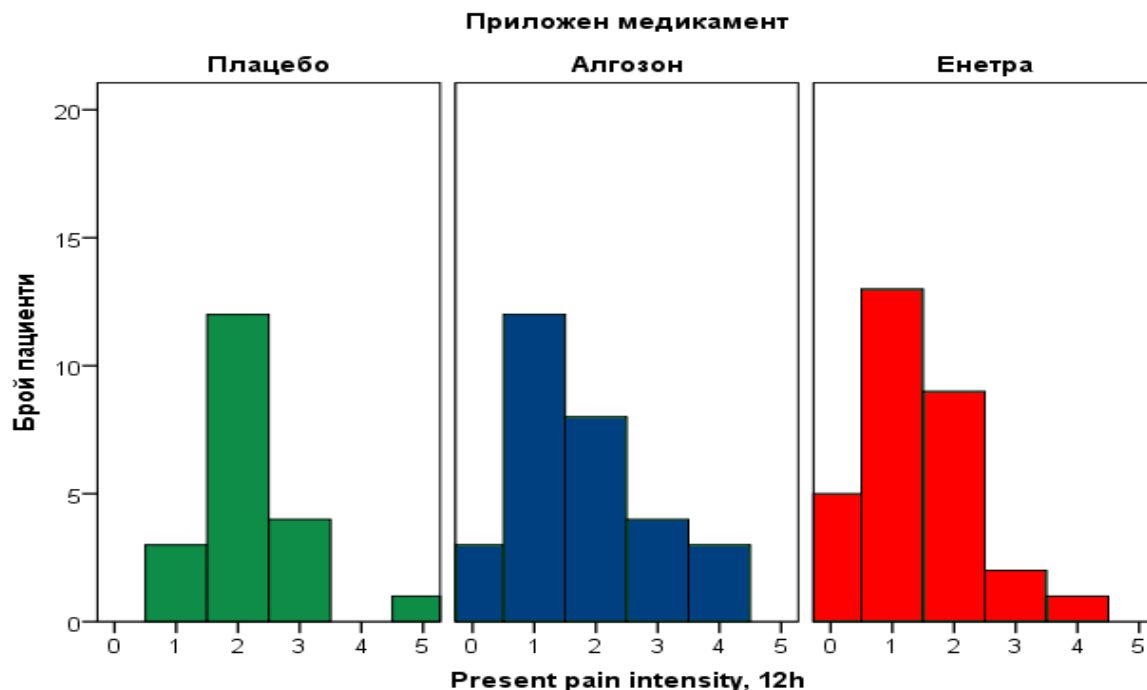
На таблица 16 се вижда, че при групата получавала Енетра са налице „множествени моди“. Установява се съвпадение на стойностите на „медиана“ и „мода“ и за трите групи.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	0	2,3	2,0	1,3	1,0	5,0	1,0	2,0	3,5
Алгозон	30	2,3	2,0	1,2	0,0	5,0	2,0	2,0	3,0
Енетра	30	1,5	1,0	1,0	0,0	5,0	1,0	1,0	2,0

Таблица 16. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база PPI на 6 постоперативен час

На 12 следоперативен час се установяват сериозни промени в стойностите на PPI. Сравняването на трите групи установи статистически достоверни разлики в резултатите (p-value-0.012).

Друга установена статистически значима разлика е при сравнение на групите на Енетра и Плацебо ($P = 0.002$).



Диаграма 23. Интензитет на болката на 12 постоперативен час по PPI

На диаграма 23 се демонстрира цялостното намаляване на интензитета на болката, установено чрез PPI. Единствено резултатите в групата с Плацебо остават при по-високи стойности.

На таблица 17 се вижда, че само при плацебо групата „мода“ и „медиана“ са с по-високи стойности.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	2,2	2,0	0,9	1,0	5,0	2,0	2,0	2,8
Алгозон	30	1,7	1,0	1,1	0,0	4,0	1,0	1,5	2,3
Енетра	30	1,4	1,0	1,0	0,0	4,0	1,0	1,0	2,0

Таблица 17. Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база PPI на 12 постоперативен час

На 24,48 и 72 час следоперативно не се установиха статистически значими разлики между групите. В тези часове продължава тенденцията за намаляване на интензитета.

Обсъждане

Целта на тази задача бе да се проучи характеристиката на болката и нейния интензитет след оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар. Проучването обхваща първите 72 часа следоперативно, когато по литературни данни болковата симптоматика е най-изразена. Разпределението по пол на оперираните пациенти е 67.5% жени и 32.5% мъже, което е идентично с резултатите на други автори [30,56,97,190]. Както се вижда от резултатите сетивната компонента на болката (PRI-S) е по-силно изразена в сравнение с емоционалната (PRI-A). Нашите резултати са аналогични на изследването на постоперативната болка от Lee и съавт [126]. Сетивната болка в нашето проучване показва динамика – покачва се до 6 постоперативен час с последващо намаляване за другите наблюдавани часове. Идентични разлики в нивата на сетивната бока се установяват и при проучвания на други автори [88].

В нашето проучване се установи, че сетивната болка е с най-ниски стойности при групата, използвала Енетра. Пикът на тази болка също е на 6 постоперативен час. Установи се, че след 12 постоперативен час няма сигнификантна разлика между стойностите за сетивната болка за двете групи с медикаменти. Това е от значение при избора и честотата на прием на обезболяващо средство.

Нашите резултати за емоционалната компонента на болката (PRI-A) показват, че тя не се повлиява от приложените медикаменти. Единствената статистически значима разлика в резултатите се установява на 2 час при съпоставка на групата с Енетра с другите две проучвани групи. Нашите резултати съвпадат с проучванията на други автори [126].

Общата болка (PRI-T) като стойности при нашето проучване показва, че е налице статистически значима разлика на 6 час, най-вече при съпоставка на ефекта на Енетра с ефектите на Алгозон и Плацебо. На 12 постоперативен час общата болка показва, че е налице разлика само между Енетра и Плацебо, което е в унисон с някои проучвания в литературата, а при последващите часове не се установяват сигнификантни разлики [88]. Множество автори потвърждават

приложението на краткия въпросник на Макгил като инструмент в изследване на болката в денталната медицина и в частност в Оралната хирургия [126,154, 203].

Важни данни за интензитета на болката получаваме при използване на VAS. Това е един масово прилаган инструмент за отчитане само интензитета на болката без други качествени характеристики. Данните от нашето проучване показват, че интензитета на болката се повлиява от вида на използвания медикамент. На 2 постоперативен час се установява сигнификантна разлика само при сравняване на групите с Енетра и Плацебо. На 6 час се установява най-голям интензитет на болката и в трите проучвани групи. За този час се вижда, че най-нисък е интензитетът на болката при групата, приемаща Енетра. На 12 час няма разлика в ефекта на Енетра и Алгозон, а след 24 час интензитетът на болката и в трите групи е сходен. Резултатите показват най-голям интензитет на болката на 6 час, което съвпада с резултатите от някои проучвания [48]. Налице е дисонанс с резултатите на Seymour [185] и De Menezes [55], които установяват най-висок интензитет на болката на 12 постоперативен час. Други автори като Simone и съавт.[190] съобщават, че пикът на болката при оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар е 2-3 постоперативен час.

От значение за ефекта на обезболяването е видът използван аналгетик, времето на аналгетична интервенция и честотата на прилагане.

Направи се сравнение за интензитета на болката между мъже и жени. Поради малкия брой пациенти се обединиха групите получаващи Алгозон и Енетра. Резултатите показаха, че няма статистически значима разлика между двата пола. Тези резултати корелират с проучванията на други автори, че няма зависимост от пола по отношение на болката след отстраняване на ретениран трети долночелюстен молар [165].

Анализът на диаграмите за 6 и 12 час показва, че е налице интересна тенденция, която може да се провери при по-голям брой пациенти, а именно рязко нарастване на интензитета на болката при мъже за 6 час, докато при жените нарастването е значително по-малко. На 12 час след операцията интензитетът на болката при мъжете пада, докато при жените се задържа на същото ниво.

Другият разглеждан инструмент характеризиращ интензитета на болката, е RPI. Той показва, че до 6 час ефектът от приложението на Енетра е демонстративно по-добър. На 12 час няма разлика в ефектите на Енетра и Алгозон, а след 24 час няма разлика при съпоставка между трите групи. Тези резултати са сходни с проучванията на други автори използвали MPQ-SF при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари [88].

Заклучение:

1. Демонстративно преобладаване на пациентите жени спрямо мъже при съотношение приблизително 2:1.
2. Използването на Енетра и Алгозон повлиява основно сетивната и общата болка след оперативно отстраняване на долночелюстен мъдрец.
3. Енетра демонстрира висока ефективност по отношение повлияване на всички компоненти на болката в сравнение с Алгозон и Плацебо.
4. Интензитетът на болката след операция е най-силно изразен около 6 постоперативен час.
5. Независимо от липсата на статистически значима разлика, налице е тенденция за увеличаване на интензитета на болката при мъжете, но за това са необходими допълнителни значимо по-големи като обхват на пациенти проучвания.

2.1 Резултати и обсъждане по втора задача.

Касае проучване възможността за обективизиране на болковата симптоматика посредством лабораторен контрол на нивата на substance P и IL-6 и повлияване на тяхната експресия чрез прилагане на Енетра, Алгозон и Плацебо.

За изпълнение на втора задача се взема венозна кръв от 80 пациенти преди и след извършване на оперативната намеса. Идеята бе да се установи дали има количествена промяна на два невротрансмитера (substance P и IL-6), след прием на медикаменти и направена екстракция на ретениран трети долночелюстен молар.

Резултатите от проучването показаха високи нива на SP (над 3000 pg/ml), както в пробата взета преди оперативната намеса, така и в пробата след операцията, което изключи възможността за съпоставка.

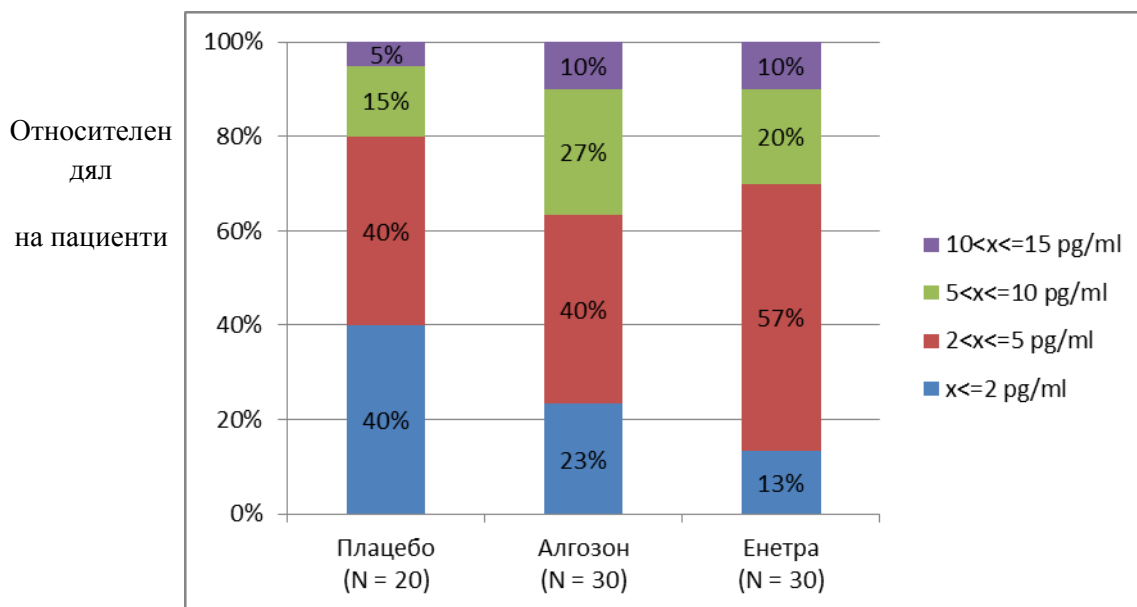
Резултатите показаха, че преди оперативната намеса стойностите на IL-6 са под LOQ (limit of quantitation-граница на количествено определяне), което е нормално при здрави пациенти и направи използването на статистически тестове излишно. Резултатите на пробата, взета 24 часа след оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар, не показаха статистически значима разлика при съпоставяне между трите групи ($P > 0,05$) (Таблица 18)

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо<-->Алгозон<-->Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,186
Плацебо<-->Алгозон	Mann-Whitney U	20	30	***	0,141
Плацебо<-->Енетра	Mann-Whitney U	20	30	***	0,074
Алгозон<-->Енетра	Mann-Whitney U	***	30	30	0,893

Таблица 18. Статистически тестове използвани при трите наблюдавани групи

Най-изразена е разликата при съпоставяне на серумните нива на IL-6 за групите приемали Енетра и Плацебо ($P = 0,074$). Независимо от граничните резултати липсва статистическа значимост на тази разлика.

Независимо от липсата на сигнификантна разлика между трите групи, на Диаграма 24 се вижда ясно, че групата с Енетра демонстрира повлияване на IL-6, което може да се провери при по-мощно проучване.



Диаграма 24. Разпределение на IL-6 по изследвани групи

Установи се статистически значима разлика при сравнение в самите групи- преди и след провеждане на оперативната намеса.

За групата с Плацебо ($P = 0.002$), за групата с Алгозон ($P = 0.00002$), а за групата с Енетра ($P = 0,000004$).

Обсъждане

Целта на това лабораторно изследване бе да се потърси маркер, който да бъде използван за обективизиране на болката. Проучвания на нивата на SP след екстракция на ретениран трети молар в литературата не се откриха. На база проучванията за повишените нива на SP в кревикулярната течност на депулпирани зъби [10], нашите очакванията за повлияване на нивата на SP след прием на различни медикаменти не се оправдаха.

По отношение на SP, получените резултати показват, че това е невропептид, който трудно се повлиява от приложението на НСПВС. Налице е потвърждение на тезата, изказана от Fehder et al.[70], че нивата на този тахикинин в периферна кръв се повлияват от състоянието на тревожност преди извършване на диагностични процедури или както е в нашето изследване – преди оперативна намеса. Идентично становище за връзката между тревожността преди хирургичната намеса и нивата на SP изказват и други автори [68].

Необходимо е да имаме предвид и проучванията на Sacerdote P и Levrini L [178], според които концентрацията на SP се повишава от стандартни дентални процедури. При бъдещи проучвания е важно да се приеме, че за да се получат ясни резултати е необходимо допълнително разреждане на пробата независимо, че стойностите ще бъдат много завишени. Препоръчително е да се ползват два различни метода за оценка на концентрацията на SP[29].

Литературната справка показва, че са налице единични проучвания за концентрацията на IL-6 след екстракция на ретенирани долночелюстни трети молари [33]. Резултатите от проучването на IL-6 показаха, че няма разлика в повлияването на експресията на този цитокин и при трите проучвани групи. Това е съпоставимо с резултатите от изследването на IL-6 направено преди и след екстракция на ретенирани долночелюстни мъдrecи от López-Carriches и съавт [33]. Липсата на сигнификантна статистическа разлика не изключва въздействие на приложените медикаменти. В групата получавала Енетра е налице резултат (57%), който демонстрира повлияване на изследвания цитокин в сравнение с резултатите от другите групи. Едно по-мощно проучване с използване на по голям брой пациенти би изяснило тази статистическа тенденция.

При съпоставка вътре в самите групи по отношение на фактора време се установява покачване на серумните нива на IL-6 следоперативно. Имайки в предвид, че IL-6 е един от най-ранните и важни маркери при травми на тъканите, то повишаването на неговите нива следоперативно корелира с травматичността на оперативната намеса. Тази наша теза се потвърждава от проучванията на Reber и съавт [176] при холецистектомия.

Много малко са проучванията за нивата на IL-6 след оперативни намеси в Оралната хирургия, а тези, свързани с отстраняване на ретенiran трети долночелюстен молар, са единични. Това ни даде основание да разгледаме проучванията в общата хирургия, за да се опитаме да обясним покачването на концентрацията на IL-6 следоперативно. Дали това повишаване се дължи на оперативната травма или в резултат от активиране на имунни механизми?

Заключение

1. SP не може да бъде използвана като диагностичен маркер за нивото на болката и за възникване на централна сенситизация поради влиянието, което оказват различни фактори за покачване на нейното серумно ниво.
2. Не се установиха статистически значими разлики в нивата на IL-6 за трите групи, но се установи тенденция на повлияване на изследвания цитокин в групата, получаваща Енетра.
3. Повишаването на серумните нива на IL-6 в групите, съпоставено преди и след екстракция показва, че този цитокин може да бъде използван като маркер за инфламаторната компонента на постоперативната болка.

3.1. Резултати и обсъждане по трета задача.

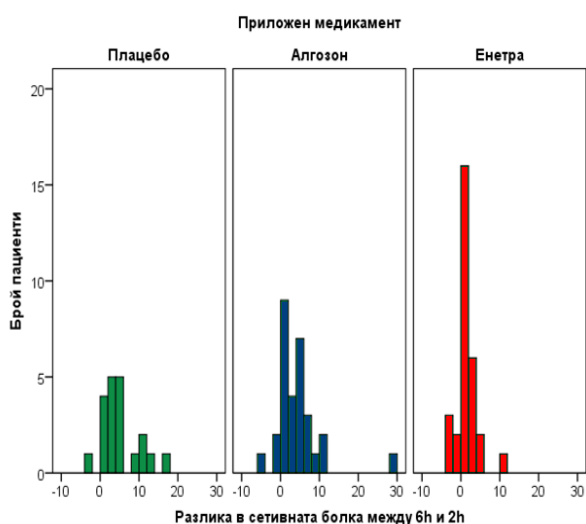
Свързана е с изследване ефективността на Енетра, Алгозон и Плацебо за осъществяване на преемптивна аналгезия чрез съпоставяне на характеристиките на болката и нейният интензитет като функция на времето.

За изпълнение на трета задача бяха съпоставени във времето сетивната, емоционална и обща болка, както и техния интензитет при преоперативен прием на Енетра, Алгозон и Плацебо.

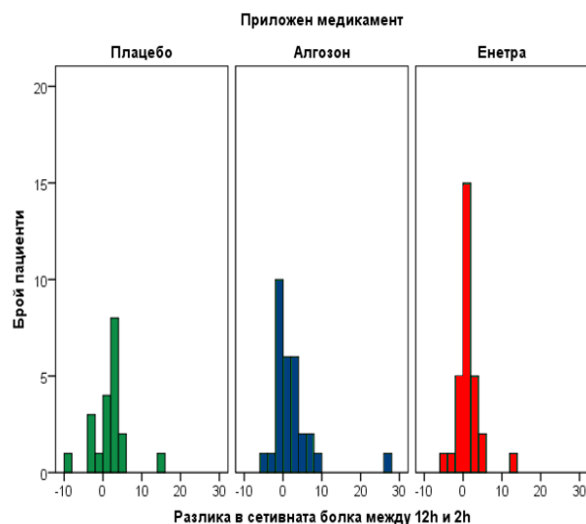
Проучените периоди са на 2, 6, 12, 24 и 72 час след операцията. Резултатите и за трите изследвани групи показаха статистически значима разлика.

Изследване на сетивната болка

При разглеждане на резултатите на групата с Плацебо във всички времеви периоди се установи статистически значима разлика ($P = 0.00001$). Друга сигнификантна разлика в тази група се установи при съпоставянето на резултатите между 2 и 6 час ($P = 0.001$). Сравняването между другите времеви периоди не показва статистически достоверна разлика.



Дијаграма 25. Съпоставяне на сетивната болка между групите на 2 и 6 час

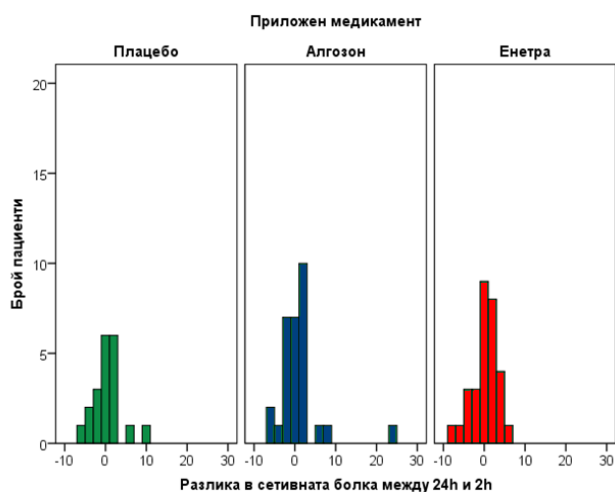


Дијаграма 26. Съпоставяне на сетивната болка между групите на 2 и 12 час

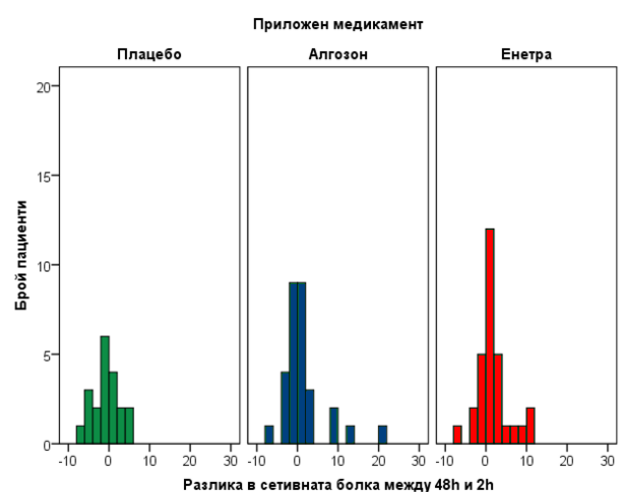
На таблица 18 се виждат резултатите от изследване на всички съпоставени часове, като изразена разлика в усещането за сетивна болка има само между 2 и 6 час. По показатели „медиана“ и „мода“ сравнението на 2 и 6 час е най-демонстративно. За всички други часове тези показатели са близки до „0“, което означава, че няма изразена разлика за сетивната болка в сравняваните часове.

Резултатите на групата с Алгозон показаха, че е налице разлика при съпоставяне на всички времена (p-value бе 0.00001).

При сравняване на резултатите на 2 и 6 час за сетивната болка бе констатирана статистически значима разлика (p-value-0.0002). Сетивната болка бе с изявена динамика и при съпоставянето на 6 и 12 час (p-value-0.018), както и на 12 и 24 час (P за 12-24 час 0.021).



Диаграма 27. Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 24 час



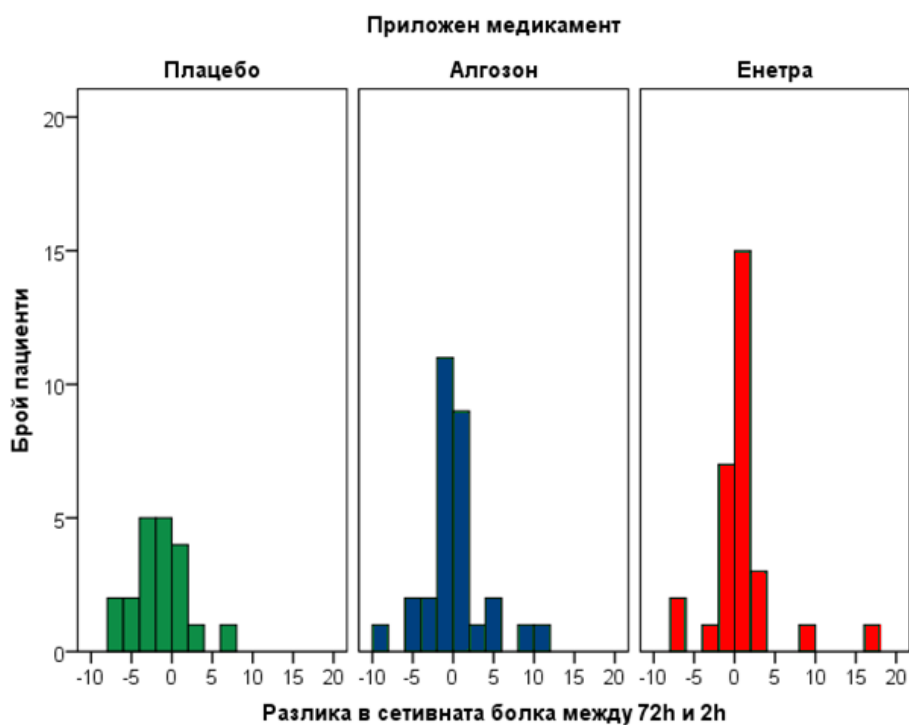
Диаграма 28. Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 48 час

На таблица 19 се вижда, наличие на сигнификантна разлика само за съпоставянето между 2 и 6 час – „медианата“ е „3“, а са налице и „множествени моди“. За останалите съпоставяни часове не се установява разлика в усещането за сетивната болка

Групата приемаща Енетра е с най-изразени различия при съпоставяне на времевите интервали. При сравняване на всички наблюдавани времена бе

констатирана статистически значима разлика (p -value-0.0005). При разглеждане на почасовото съпоставяне разлика не бе установена само между 6 и 12 час. За останалите резултати статистически значимата разлика бе (p -value- 0.019) за 2-6 час, (p -value-0.038) за 12-24 час, (p -value-0.032)за 24-48 час и (p -value-0.043) за 48-72 час.

На Диаграми 25,26,27,28 и 29 е представено графично съпоставянето между 2 час и останалите времена.



Диаграма 29. Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 72 час

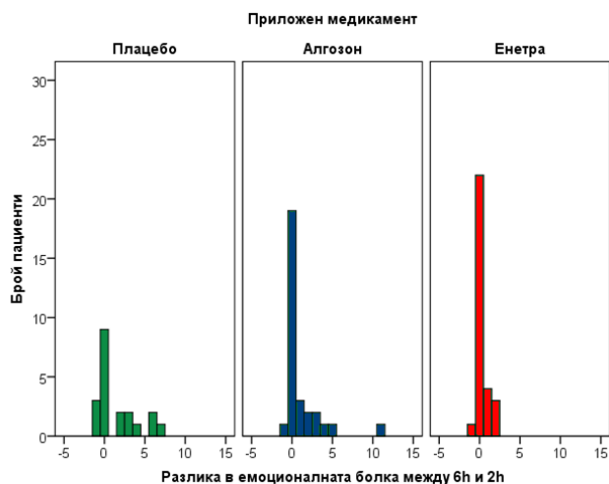
Сравнявайки показатели „медиана“ и „мода“ от таблица 19 се установява, че групата третирана с Енетра е със стойности близки до „0“, което показва липса на разлика в усещането за сетивната болка между всички съпоставени часове.

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	4,6	2,0	5,0	-3,0	17,0	1,3	3,5	7,3
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	3,8	1,0	5,7	-5,0	28,0	0,8	3,0	5,3
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,0	1,0	2,6	-4,0	11,0	0,0	1,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	1,3	2,0	4,5	-9,0	15,0	-0,8	2,0	3,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,7	-1,0	5,7	-5,0	27,0	-1,0	0,0	3,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,0	1,0	3,1	-6,0	13,0	-0,3	1,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	-0,1	-1,0	3,3	-6,0	9,0	-2,0	-0,5	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,6	2,0	5,3	-7,0	24,0	-2,0	0,0	2,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	-0,3	0,0	3,0	-8,0	5,0	-2,0	0,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-1,2	-1,0	3,2	-7,0	5,0	-3,0	-1,0	0,8
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,9	-1,0	5,3	-7,0	20,0	-2,0	0,0	1,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,4	0,0	4,0	-7,0	11,0	-1,0	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-2,2	-4,0	3,4	-8,0	6,0	-4,0	-2,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,4	0,0	3,8	-9,0	10,0	-2,0	-1,0	0,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,3	0,0	4,0	-7,0	16,0	-1,0	0,0	1,0

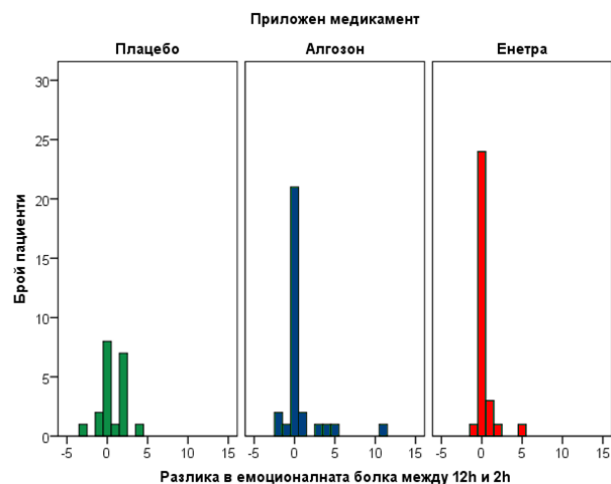
Таблица 19. Наблюдавани показатели при съпоставяне на сетивната болка между изследваните групи

Изследване на емоционалната болка

Резултатите от изследването на емоционалната болка във времето за трите групи показва по слабо въздействие на приложените медикаменти върху емоционалната компонента на болката. При сравнение на резултатите по часове за групата с Плацебо се установи статистически значима разлика ($P = 0.002$). При сравнение на времевите периоди един с друг, сигнификантна разлика бе открита за 2-6 час ($P = 0.016$).



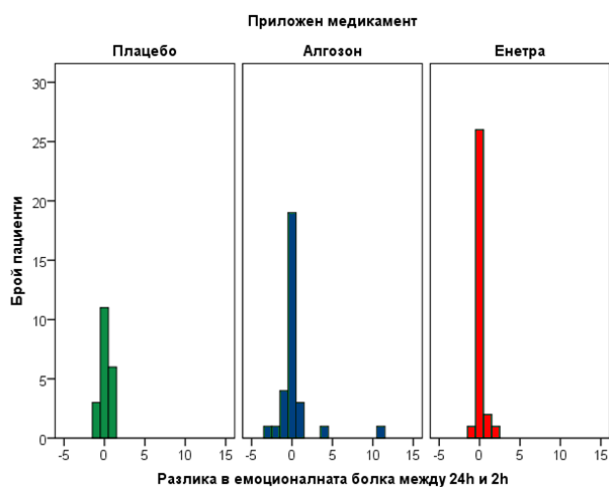
Диаграма 30. Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 6 час



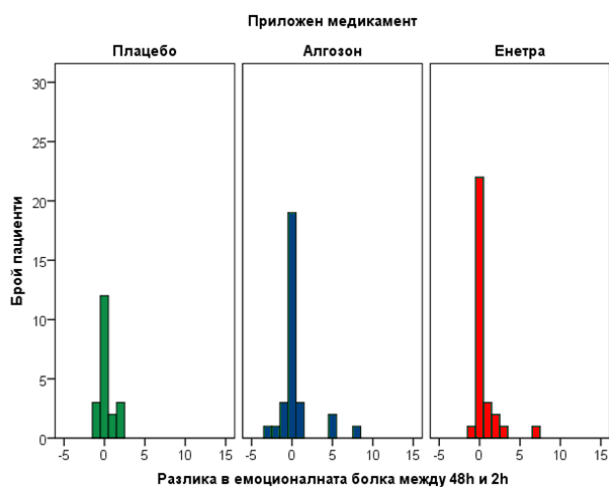
Диаграма 31. Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 12 час

На Диаграма 30 се вижда групиране на резултатите близо до „0“, което означава липса на разлики в усещането за емоционална болка на сравняваните часове. От таблица 21 се вижда, че показатели „мода“ и „медиана“ са „0“ във всички сравняване часове, което означава липса на разлика в усещането за емоционална болка за групата приемала плацебо.

За групата с Алгозон резултатите са идентични с предната група. Налице е статистическа разлика при сравнение между всички времеви периоди (p -value-0.013). Друга статистически значима разлика се установи между 2 и 6 час (p -value-0.006).



Диаграма 32. Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 24 час



Диаграма 33. Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 48 час

На Диаграми 30, 31, 32, 33 и 34 се вижда групиране на резултатите от проучването около „0“. Това означава идентично усещане на емоционалната болка при сравняване на 2 постоперативен час с всички наблюдавани часове. Идентични са резултатите и от таблица 21.

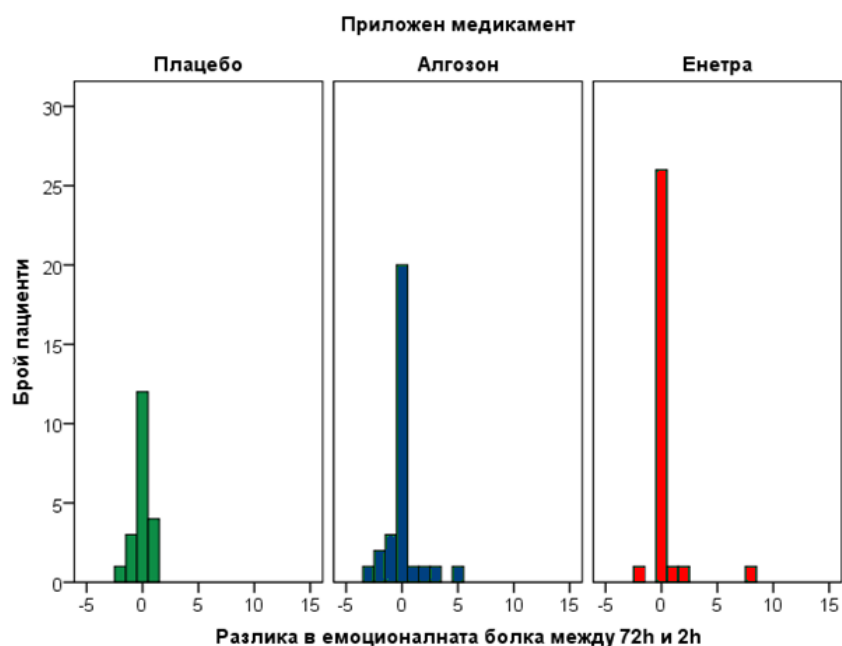
Резултатите на групата използвала Енетра са по-различни от предните две групи. При сравнение между всички времеви периоди е налице статистически значима разлика.

На таблица 20 са представени резултатите от проучванията и приложените статистически тестове на групата с Енетра.

		Енетра (N=30)
Сравнявани групи	Приложен тест	p-value
2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,040
2h-->6h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,030
6h-->12h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,672
12h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,131
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,042
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,053

Таблица 20. Сравнение по часове и използвани статистически тестове

Графичното представяне на резултатите от сравнението на 2^{ри} постоперативен час с другите часови интервали показва демонстративно групиране около „0“. Това показва липса на динамика в усещането за емоционална болка на групата получавала Енетра.



Диаграма 34. Съпоставяне на емоционалната болка за групата с Енетра

Анализирайки данните от таблица 21 ясно се вижда липса на каквато и да е емоционална болка за групата третирана с Енетра.

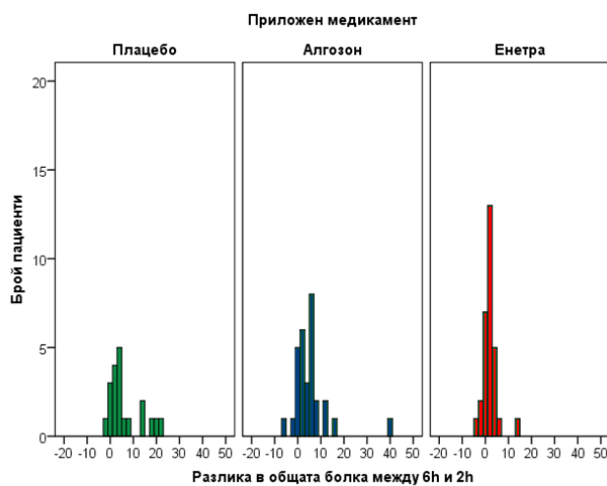
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	1,5	0,0	2,5	-1,0	7,0	0,0	0,0	3,0
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,1	0,0	2,3	-1,0	11,0	0,0	0,0	1,3
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,3	0,0	0,7	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	0,7	0,0	1,6	-3,0	4,0	0,0	0,0	2,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,7	0,0	2,4	-2,0	11,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,3	0,0	1,0	-1,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	0,2	0,0	0,7	-1,0	1,0	0,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,3	0,0	2,3	-3,0	11,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,1	0,0	0,5	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	0,3	0,0	0,9	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,8
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,4	0,0	2,1	-3,0	8,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,5	0,0	1,5	-1,0	7,0	0,0	0,0	0,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-0,1	0,0	0,8	-2,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,0	0,0	1,4	-3,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,3	0,0	1,6	-2,0	8,0	0,0	0,0	0,0

Таблица 21. Наблюдавани показатели при съпоставяне на емоционална болка между изследваните групи

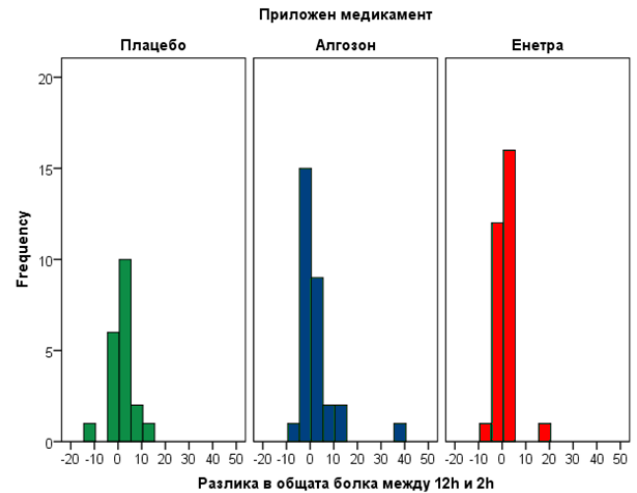
Резултати от изследване на общата болка

Данните от изследването на групата с прием на Плацебо по отношение на общата болка показват, че е налице статистически значима разлика при сравняване на всички времеви периоди ($P = 0.00001$).

Други установени сигнификантни разлики са при сравняване на 2 и 6 час ($P = 0.001$), както и на 12 и 24 час ($P = 0.042$).



Диаграма 35. Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 6 час

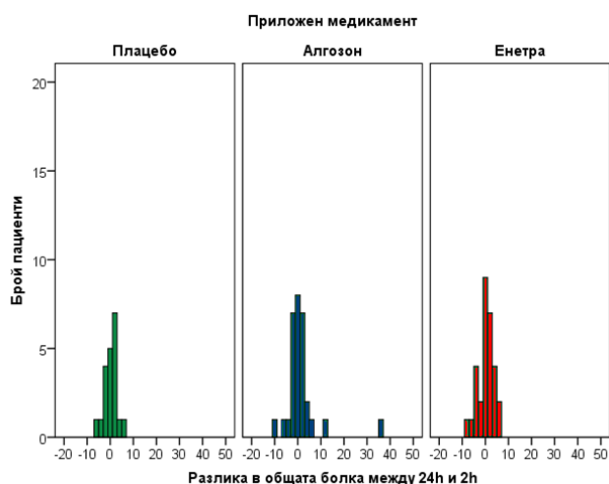


Диаграма 36. Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 12 час

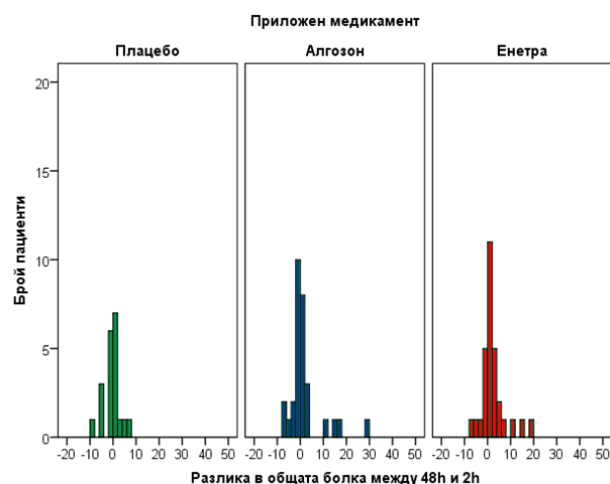
На диаграмите се вижда, че е налице разлика в усещането за общата болка при сравняване на 2 и 6 час. Резултатите при другите сравнявани часове са групирани близо до „0“, което показва, че няма разлика в усещането за общата болка при групата получавала плацебо. От таблица 23 се вижда, че показателите „мода“ и „медиана“ са най-добре изразени при сравняване на 2 и 6 час за плацебо групата. При другите сравнявани часове от тази група също са налице разлики в усещането за общата болка, макар и не така добре изразени.

За групата получаваща Алгозон сравнението между всички наблюдавани времена показва, че е налице статистическа разлика ($P < 0.001$). Установиха се и статистически достоверни разлики при сравнение между 2 и 6 час ($P = 0.0002$), 6 и 12 час ($P = 0.024$) и 12 и 24 час ($P = 0.015$).

На Диаграми 35,36,37,38 и 39 се преставят графично разликите между 2 час и другите изследвани часове за групата с Алгозон.



Диаграма 37. Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 24 час



Диаграма 38. Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 48 час

Прегледът на диаграмите показва, че най-изразена е общата болка при съпоставянето на 2 и 6 час. За другите часове в групата с Алгозон не се откриват съществени разлики в усещането за този тип болка.

От таблица 23 се вижда, че по показател „медиана“ резултатите са идентични за всички часове с изключение на съпоставянето на 2 и 6 час. По показател „мода“ са налице промяна в групирането на резултатите за 2 и 24 час, както и за 2 и 48 час.

Резултатите за общата болка от групата с Енетра показват разлики както при сравнение между всички, така и при сравнение на едно време с друго.

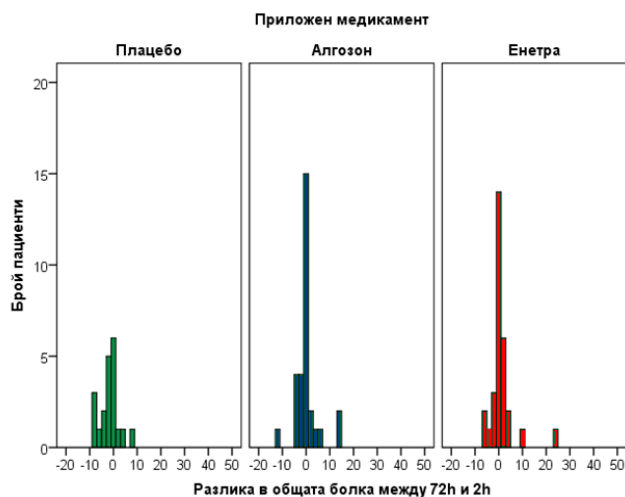
Обща болка

Сравнявани групи	Приложен тест	Енетра (N=30) p-value
2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,0003
2h-->6h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,010
6h-->12h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,405
12h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,030
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,032
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,032

Таблица 22. Сравнение по часове и използвани статистически тестове за общата болка при групата с Енетра

Единствено при сравнение между 6 и 12 час не се установява статистически значима разлика, всички други съпоставяни часове е налице такава. На Диаграми 35, 36, 37,38 и 39 са графично представени съпоставяне на

общата болка при сравнение на 2 час след операцията с другите наблюдавани часове. На диаграмите се вижда липсата на изразена разлика в усещането за общата болка при сравняване на 2 следоперативен час и другите проучвани часове.



Диаграма 39. Съпоставяне на общата болка за групата с Енетра

От представените показатели във таблица 23 се вижда, че общата болка за групата третирана с Енетра е слабо изразена за всички съпоставяни часове.

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	6,0	4,0	7,2	-3,0	21,0	1,3	4,0	12,5
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	4,8	0,0	7,8	-6,0	39,0	0,8	3,5	6,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,3	1,0	3,0	-4,0	13,0	0,0	1,0	2,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	1,9	2,0	4,9	-12,0	15,0	0,0	2,0	4,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	2,4	-1,0	7,9	-7,0	38,0	-1,3	0,0	3,3
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,3	1,0	3,9	-6,0	18,0	-0,3	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	-0,3	-1,0	2,9	-7,0	6,0	-2,0	-0,5	1,8
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,9	-2,0	7,4	-10,0	35,0	-2,0	0,0	2,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	-0,2	0,0	3,3	-8,0	6,0	-2,0	0,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-1,0	-2,0	3,6	-9,0	7,0	-2,0	-0,5	1,0
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,3	-2,0	7,2	-7,0	28,0	-2,0	-0,5	1,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,9	1,0	5,1	-7,0	18,0	-1,0	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-2,3	-3,0	4,0	-9,0	7,0	-4,8	-2,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,3	0,0	4,8	-12,0	14,0	-3,0	-1,0	0,0
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,6	0,0	5,3	-7,0	24,0	-1,0	0,0	1,0

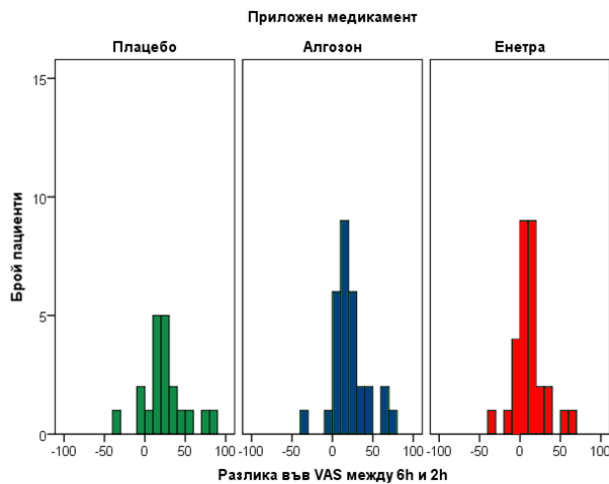
Таблица 23. Наблюдавани показатели при съпоставяне на сетивната болка между изследваните групи

Резултати за интензитета на болката на база VAS.

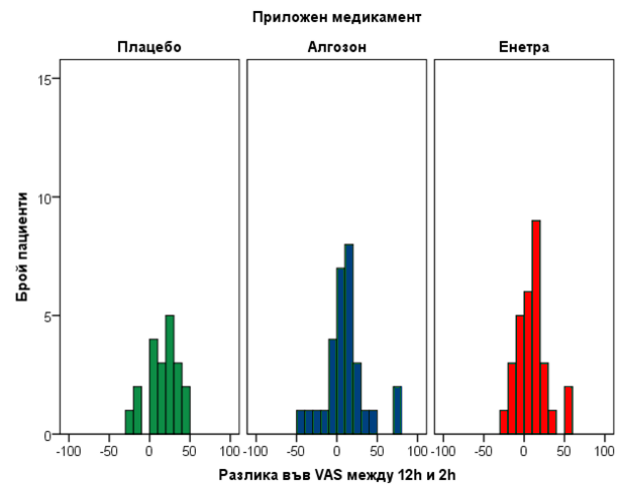
Друг важен момент при изпълнение на тази задача е дали е налична разлика в интензитета на болката при съпоставяне във времето и с приложението на медикаментите Алгозон, Енетра и Плацебо.

Резултатите от групата използвала Плацебо показват, че е налице статистически значима разлика при съпоставяне на всички наблюдавани часове (p-value-0.00001).

Друга сигнификантна разлика в интензитета на болката за тази група бе между 2 и 6 час (p-value-0.001).



Диаграма 40. Съпоставяне на интензитета болката по VAS между групите на 2 и 6 час



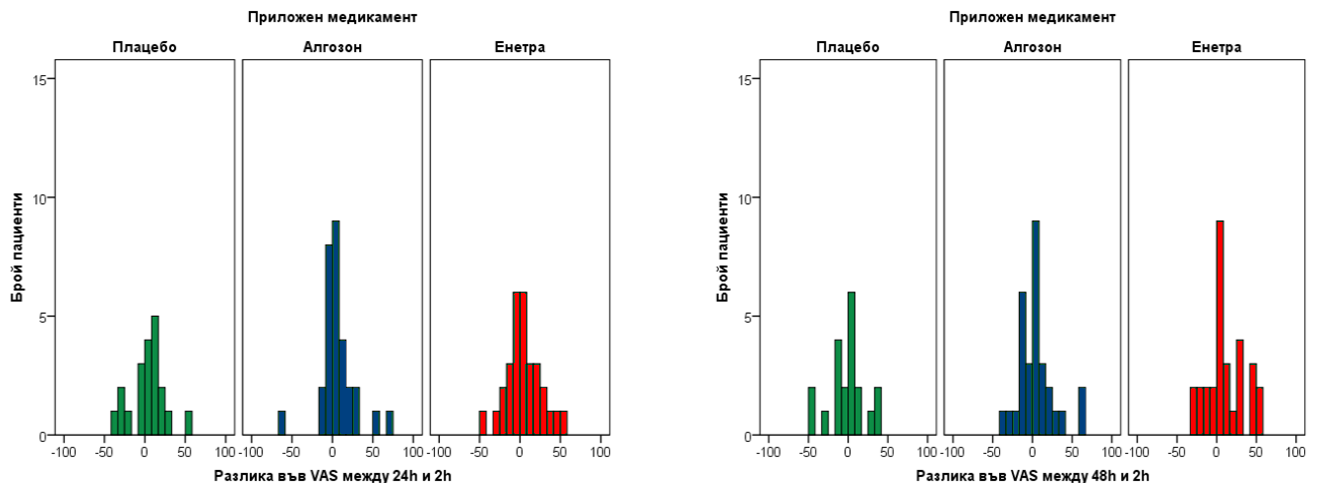
Диаграма 41. Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 12 час

На Диаграми 40 и 41 се вижда изразен интензитет на болката при сравняване на 2 с 6 и 12 следоперативни часове. Съпоставянето на интензитета на болката в тази група между 2 и 12 час показва намаляване в сравнение с времевия интервал между 2 и 6 час. При другите съпоставяни часове не се установява разлика в интензитета.

На таблица 24 се вижда, че групата третирана с плацебо е с най-високи стойности на интензитета на болката по VAS. По показатели „медиана“ и „мода“ тази група е с многократно по-висок интензитет на болката в сравнение с другите две изследвани групи.

За групата използвала Алгозон се получи интересни резултати. Налице е статистически значима разлика при сравняване на всички надлюдавани часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h ($P < 0.001$).

Сравнението на 2 и 6 час също показва сигнификантна разлика ($P = 0.00003$). Налице са статистически значими разлики между 6 и 12 час, 12 и 24 час и 48 и 72 час (P бе съответно 0.007, 0.041 и 0.003).



Диаграма 42. Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 24 час **Диаграма 43.** Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 48 час

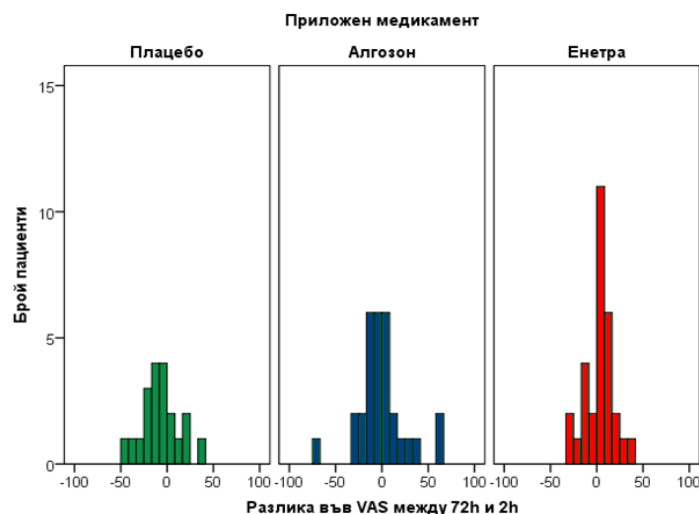
При сравняването на втори постоперативен час с другите проучвани часове се установи разлика в интензитета на болката за групата с Алгозон само за 6 и 12 час, което ясно се вижда на диаграми 40 и 41.

От таблица 24 се вижда, че при тази група стойностите на показателите „медиана“ и „мода“ са по-ниски от групата третирана с плацебо и значително по-високи от групата с Енетра. Най-високи са тези показатели при сравняване на 2 с 6 и 12 час, а при следващите часове значително намалява.

За групата с Енетра получените резултати показват, че е налице сигнификантна разлика при сравняване на всички часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h ($P = 0.015$). Сравнението на интензитета на болката между 2 и 6 час също показва статистически значима разлика ($p\text{-value} = 0.002$).

Другите часове при, които се установи разлика са между 48 и 72 час ($p\text{-value} = 0.028$). Съпоставянето на 2 следоперативен час с другите проучвани времена е представено на диаграми 43 и 44. Там ясно се вижда най-изразена

разлика в интензитета на болката при сравняване на 2 и 6 час. В сравнение с другите групи тук интензитета е най-нисък като функция на времето.



Диаграма 44. Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите за 2 и 72

На таблица 24 се вижда, че показателите „медиана“ и „мода“ в групата третирана с Енетра са с най-ниски стойности в сравнение с другите изследвани групи. В тази група горните показатели са с леко завишени до 12 постоперативен час .

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	24,5	15,0	26,8	-34,0	87,0	15,0	22,5	35,8
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	20,8	2,0	22,0	-34,0	71,0	6,3	17,5	29,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	10,3	2,0	19,3	-40,0	65,0	0,0	9,5	18,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	14,9	2,0	19,5	-29,0	46,0	2,8	18,0	29,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	10,1	13,0	25,7	-49,0	76,0	-2,5	9,0	19,5
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	8,6	12,0	19,5	-28,0	56,0	-2,8	7,5	15,8
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	3,7	10,0	21,5	-39,0	55,0	-7,8	7,5	15,3
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	5,8	-8,0	22,4	-63,0	73,0	-6,0	4,5	11,3
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	4,4	0,0	21,6	-42,0	55,0	-7,5	0,0	17,8
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-0,9	-12,0	21,7	-47,0	36,0	-11,3	0,0	9,5
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	3,5	0,0	23,0	-34,0	66,0	-11,0	0,0	11,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	9,8	0,0	23,7	-31,0	52,0	-3,3	3,5	30,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-7,6	-9,0	20,3	-50,0	39,0	-21,5	-8,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-1,3	-18,0	25,5	-72,0	62,0	-12,3	-3,5	5,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	2,4	0,0	15,5	-31,0	40,0	-6,0	1,0	12,0

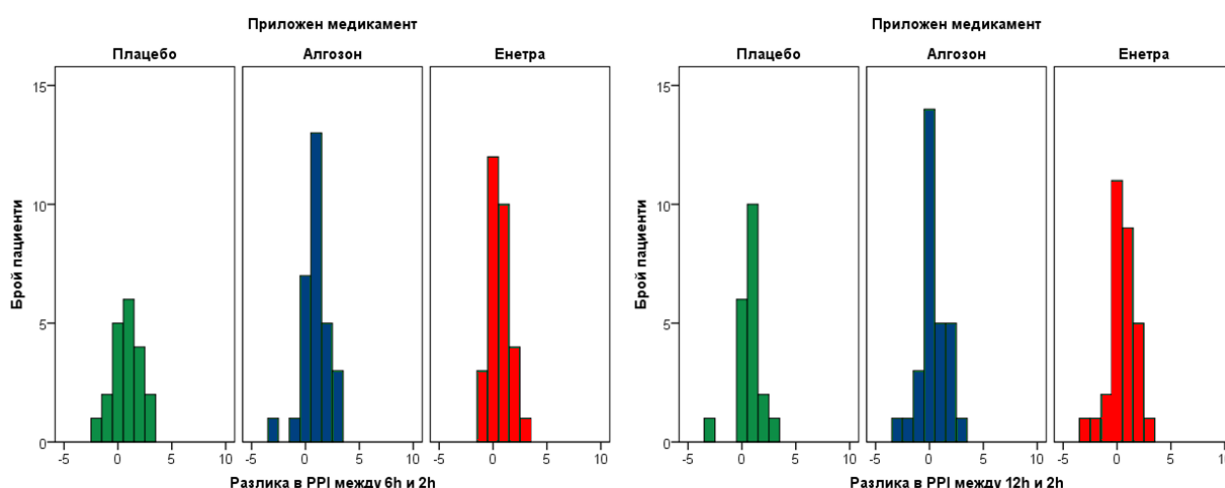
Таблица 24. Наблюдавани показатели при съпоставяне на интензитета болка по VAS между изследваните групи

Резултати от изследване на PPI

Сравняването на резултатите от всички часове за групата с Плацебо показва, че е налице статистически значима разлика (p-value-0.0004). Сигнификантна разлика се установи при сравняване резултатите от 2 и 6 час (p-value-0.020) и 12 и 24 час (p-value-0.0496), а именно се установява повишаване на интензитета на болката на база PPI.

На Диаграми 37 е графично изразено сравнението между 2 и другите часове от проучването за групата с Плацебо. Данните от таблица... показват изразена разлика при съпоставяне на показатели „медиана“ и „мода“ за сравнението между 2и 6 час, както и между 2 и 12 час.

При другите съпоставяния не се открива статистически значима разлика(P>0.05).



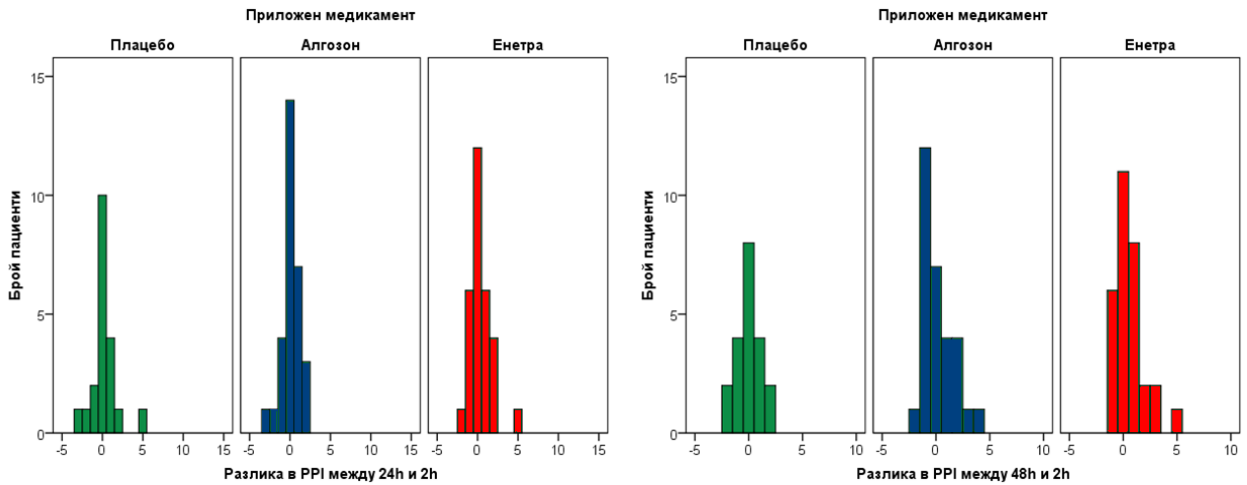
Диаграма 45. Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 6 час

Диаграма 46. Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 12 час

За групата с Алгозон резултатите показват статистическа достоверна разлика между всички наблюдавани часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h (P – 0.00004).

Сигнификантна разлика се установи при сравняване на 2 и 6 час (p-value-0.001) както и 6 и 12 час (p-value-0.002). На Диаграма 38 са показани резултатите при сравнение на 2 и 6 час. При другите сравнявани двойки часове липсва такава разлика(P>0.05). На таблица 25 са представени резултатите от изследването на интензитета на болката за групата с Алгозон на основа PPI. Вижда се, че само

при сравнение на 2 и 6 час са налице промени в показателите „медиана“ и „мода“.



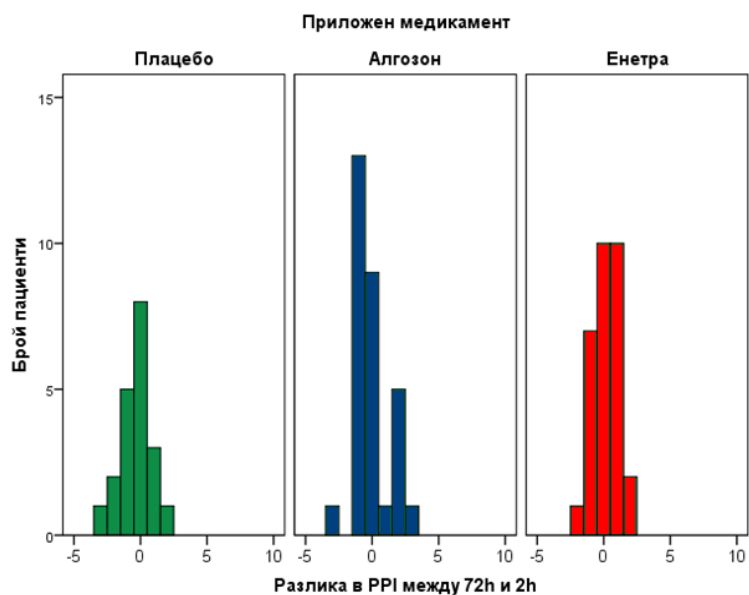
Диаграма 47. Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 24 час

Диаграма 48. Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 48 час

При групата с Енетра има установена статистически значима разлика (намалява интензитета на болката) при сравняване на всички часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h (p-value-0.012).

Сигнификантна разлика бе установена при сравнение на 2 и 6 час (p-value-0.003) и при 48 и 72 час (p-value-0.027).

На диаграми 45,46,47,48 и 49 се виждат графично представени резултати от сравнението на 2 следоперативен час с 6, 12, 24, 48 и 72 час. Най-демонстративна е разликата от сравнение на 2 и 6 час, както и на 2 и 12 час. За групата с Енетра резултатите показват много по нисък интензитет оценен по PPI скалата.



Диаграма 49. Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 72 час

На таблица 25 се вижда, че интензитета на болката на база PPI е нисък в тази група. По показател „медиана“ се установява намаляване на интензитета на болката след 12 час.

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	0,8	1,0	1,3	-2,0	3,0	0,0	1,0	2,0
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,9	1,0	1,2	-3,0	3,0	0,0	1,0	2,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,6	0,0	1,0	-1,0	3,0	0,0	0,5	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	0,7	1,0	1,2	-3,0	3,0	0,0	1,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,3	0,0	1,3	-3,0	3,0	0,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,5	0,0	1,3	-3,0	3,0	0,0	0,5	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	0,2	0,0	1,6	-3,0	5,0	0,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,1	0,0	1,1	-3,0	2,0	0,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,4	0,0	1,4	-2,0	5,0	0,3	0,0	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	0,0	0,0	1,1	-2,0	2,0	-1,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,2	-1,0	1,4	-2,0	4,0	-1,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,6	0,0	1,4	-1,0	5,0	0,0	0,0	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-0,4	0,0	1,2	-3,0	2,0	-1,0	0,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,1	-1,0	1,3	-3,0	3,0	-1,0	0,0	0,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,2	0,0	1,0	-2,0	2,0	-1,0	0,0	1,0

Таблица 25. Наблюдавани показатели при съпоставяне на интензитета болка по PPI между изследваните групи

Обсъждане

Целта на това проучване бе да се изследва ефективността на някои масово използвани медикаменти за осъществяване на изпреварваща аналгезия.

Изследването касаеше промяната във времето след оперативната намеса на различни компоненти на болката (сетивна, емоционална и обща) и нейния интензитет, проконтролиран чрез VAS и PPI.

Използваният кратък въпросник на McGill бе удобен инструмент за набиране на информация. Резултатите показаха, че сетивната болка като функция на времето най-добре се повлиява от Енетра, като не се установява динамика само между 6 и 12 час (след това сетивната болката намалява). При Алгозон резултатите от повлияването са по-слабо изразени и показват нарастване в усещането за сетивна болка до 24 час. При групата с Плацебо се установява различие в усещането за сетивна болка само за периода между 2 и 6 час. За другите часове имаме задържане на усещането от 6 постоперативен час.

Налице е изразена разлика и при трите групи в съпоставянето на сетивната болка между 2 и 6 следоперативен час. Резултатите от нашето проучване за сетивната болка са сходни с проучванията на други автори, използващи същия модел (екстракция на ретениран трети долночелюстен молар) и MPQ-SF за изследване характеристиките на болката [88].

Резултатите от проучването на емоционалната болка показват липса на повлияване от приложените медикаменти. Нашите резултати са идентични с проучванията на други автори [88].

При разглеждане на резултатите за общата болка се установи, че в групата с Енетра няма демонстративна разлика в съпоставянето между 2 и следващите наблюдавани часове, което означава изразен ефект от изпреварващото обезболяване.

Направеното проучване демонстрира добра ефикасност на краткия въпросник на Макгил по отношение на изследването на постоперативната болка с употреба на аналгетици. Това корелира с данните от проучването на Van Buren и съавт.[203].

Резултатите, получени по отношение на интензитета на болката, са особено демонстративни, що се касае до използването на VAS.

Данните от проучването сочат, че при различните изследвани групи е налице разлика в интензитета на болката. Най-голям дисонанс се наблюдава при групата с Плацебо – там е налице разлика в интензитета за първите 24 часа. Групата, която е получавала Алгозон, демонстрира разлика в интензитета през първите 12 часа.

Най-малък период на различен болеви интензитет се наблюдава при групата с Енетра – първите 6 часа. Тези данни са в унисон с изследването на Isiordia-Espinoza MA и съавт.[96], които установяват сигнификантна разлика в интензитета на болката около 6 час при групата с използвано НСПВС. Според Niederhagen и кол. [154] при 102 пациенти, подложени на 6 различни хирургични намеси в ЛЧО (между които и отстраняване на ретениран долночелюстен трети молар) и оценявани с краткия въпросник на Макгил, постоперативната сила на болката корелира с вида и честота на приемане на използвания аналгетик, както и с вида на оперативната намеса. В проучване със сходен дизайн Simone и съавт. [190] установяват, че няма разлика между трите групи като функция на времето.

Резултатите от нашето проучване показват, че и при трите изследвани групи е налице разлика в интензивността на болката при сравняване на 2 и 6 час. При сравнение на интензивността на болката за 2 и 12 час най-изразена е разликата при групите с Плацебо и Алгозон. Другите сравнявани часове не дадоха разлика в интензитета.

Оценката на интензивността на болката според РРІ показва, че за групите с Алгозон и Енетра пикът на болката е около 6 час, докато за групата с Плацебо се задържа висок интензитет до 12 постоперативен час.

Заклучение

1. Установи се, че сетивната болка най-добре се повлиява във времето при групата получавала Енетра.
2. Емоционалната болка не се повлиява от приема на медикаменти.

3. Общата болка като функция на времето се повлиява най-добре в групата третирана с Енетра.
4. Интензитетът на болката по VAS във времето е с най-малка динамика в групата получавала Енетра.
5. Анализът на всички данни показва, че е налице изразен преемптивен ефект за групата с Енетра.

4.1. Резултати и обсъждане по четвърта задача.

Касае проучване влиянието на използваните Енетра, Алгозон и Плацебо върху постоперативния реактивен възпалителен процес, чрез контрол на едема на тъканите.

За изпълнение на четвърта задача се приложи замерване на пет предварително определени дистанции, имащи отношение към постоперативния възпалителен процес. Тези пет дистанции са: Д1 – от ъгъла на мандибулата до трагуса, Д2 – от ъгъла на мандибулата до външния очен ъгъл, Д3 – от ъгъла на мандибулата до крилото на носа, Д4 – от ъгъла на мандибулата до лабиалната комисура и Д5 – от ъгъла на мандибулата до rogonion.

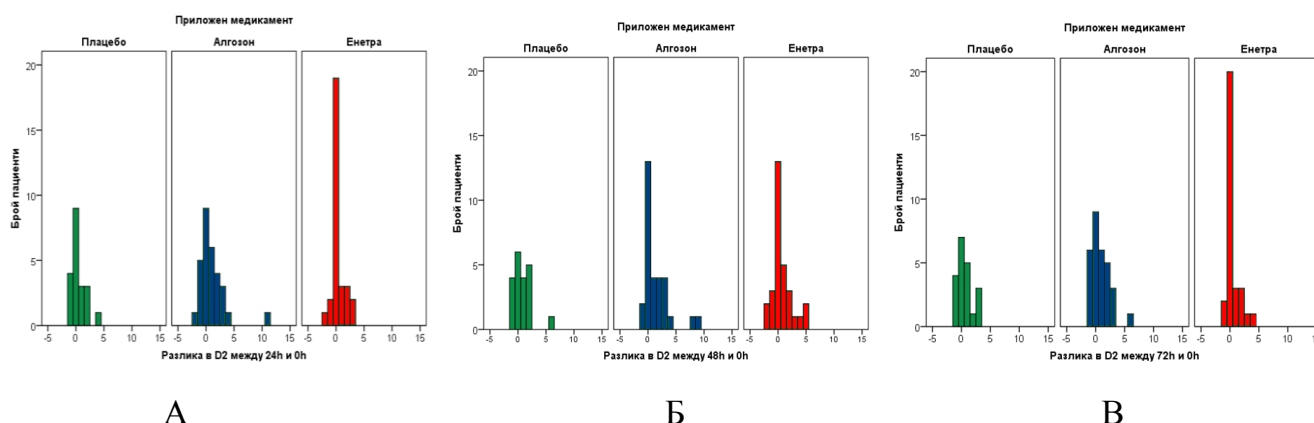
Нашите резултати показаха, че при съпоставяне на всяка дистанция в трите групи проучвани групи не се установи статистически значима разлика (Приложение 3).

При обработка на резултатите като функция на времето се установиха сигнификантни разлики (Приложение 4).

При сравняване на замерванията за Д1 в трите групи не се откриха статистически значими разлики (Приложение 3).

Резултатите за Д2 показаха сигнификантна разлика в посока увеличаване на постоперативния оток при сравняване на преоперативните с постоперативните замервания за групата приемаща Алгозон (p-value-0.007).

Друга установена разлика е при сравняването на данните преоперативно с тези от 24 час (p-value-0.011).



Диаграма 50. Промени в Д2 за групата получавала Алгозон

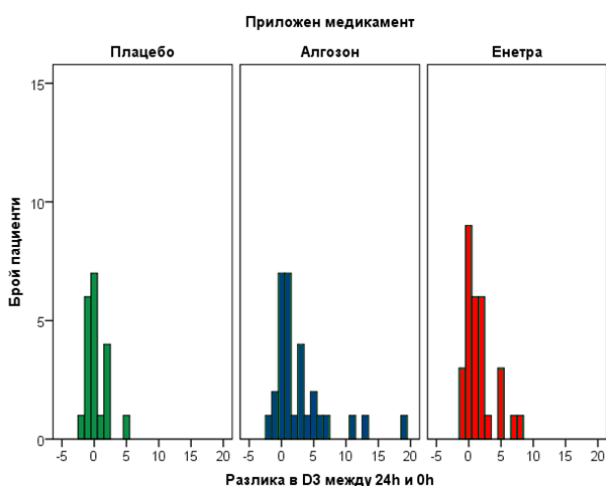
На Диаграми 50, А, Б и В се вижда, че изследваната дистанция в тази група не показва отклонения при сравняване на преоперативните с трите постоперативни замервания. На таблица 26 се вижда, че показатели „медиана“ и „мода“ не се променят в сравняваните времеви интервали

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персенти л	Медиана	75 персентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	1,0	0,0	2,4	-2	11,0	0,0	0,5	2,0
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	1,4	0,0	2.3	-1	9,0	0,0	0,5	2,3
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	0,8	0,0	1,6	-1	6,0	0,0	0,5	2,0

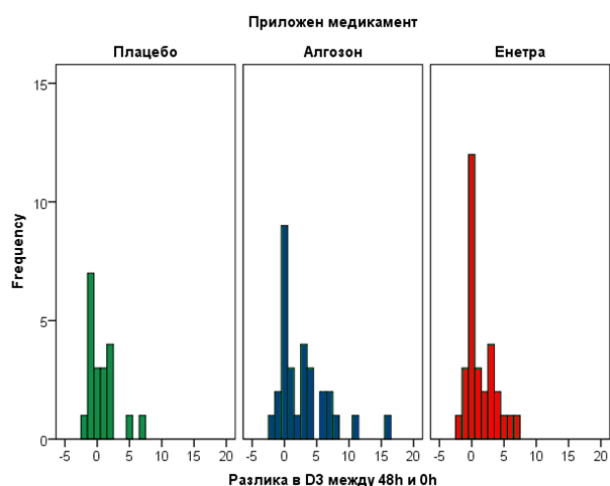
Таблица 26. Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д2 между преоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

При сравняване почасово на Д3 в трите групи, статистически значима разлика(в положителна посока – увеличаване на отока) бе установена само за групите с Алгозон и с Енетра, като Р е съответно – 0.0004 и 0.003.

В групата с Алгозон сравнението на замерванията за всички часови интервали установи сигнификантна разлика (p-value-0.0004), а друга установена статистически значима разлика бе при съпоставянето на преоперативните замервания с тези от 24 час (p-value-0.0003).



Диаграма 51. Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 24 час



Диаграма 52. Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 24 час

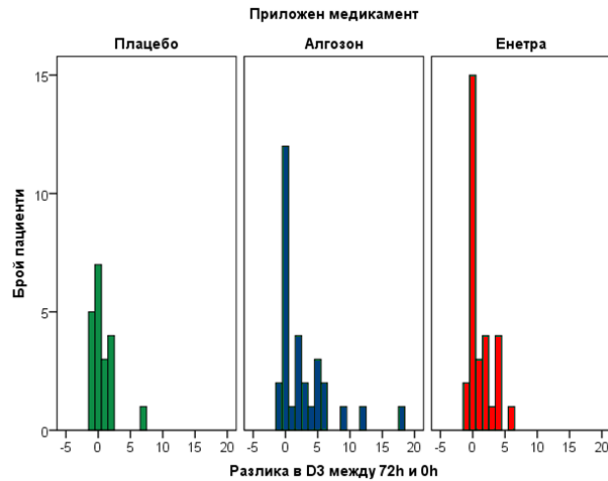
На Диаграми 51,52 и 53 личи тенденцията за увеличаване на дисонанса между преоперативните замервания на ДЗ и постоперативните замервания, а именно измерваната дистанция е с настъпили промени и при трите наблюдавани времена постоперативно. На таблица 27 се вижда, че има промяна само по показател „медиана“, който нараства.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	2,9	0,0	4,6	-2,0	19,0	0,0	1,0	4,3
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	2,9	0,0	4,0	-2,0	16,0	0,0	1,5	4,5
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	2,8	0,0	4,2	-1,0	18,0	0,0	1,5	5,0

Таблица 27. Наблюдавани показатели при съпоставяне на ДЗ между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

Разглеждането на резултатите на ДЗ за групата с Енетра показва статистически значима разлика(нарастване на отока) при сравнението между всички замервания ($P = 0.003$), както и при сравнение между предоперативното замерване с това от 24 час ($P = 0.0004$).

При сравняване на диаграми 53, 54 и 55 има демонстративната разлика между резултатите от предоперативното замерване на ДЗ и постоперативното от 24 час, която се изразява в намаляване на постоперативния оток в изследваната дистанция.



Диаграма 53. Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 72 час

На таблица 28 се вижда редуцирането на показател „медиана“ след 24 постоперативен час. При показател „мода“ не се установява промяна в групирането на данните.

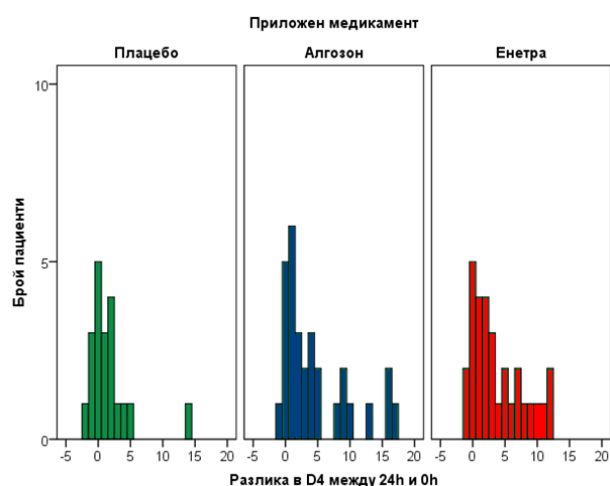
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Енетра(разлика м/у 24 и 0 h)	30	1,6	0,0	2,3	-1,0	8,0	0,0	1,0	2,0
Енетра(разлика м/у 48 и 0 h)	30	1,3	0,0	2,2	-2,0	7,0	0,0	0,0	3,0
Енетра(разлика м/у 72 и 0 h)	30	1,1	0,0	1,8	-1,0	6,0	0,0	0,0	2,0

Таблица 28. Наблюдавани показатели при съпоставяне на ДЗ между предоперативни и постоперативни замервания на групата с Енетра

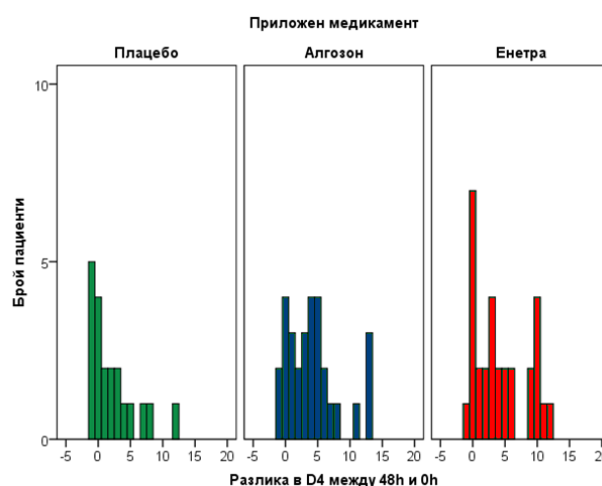
Резултатите от замерванията на Д4 във изследваните времена показаха, че за групата с Плацебо отново не бе установена статистическа разлика($P = 0.064$).

Групата приемаща Алгозон показва сигнификантна разлика(нарастване на постоперативния оток) при сравнение между всички времена 0h-->24h-->48h-->72h (P – 0,0000002), както и при съпоставяне на нулевия и 24 час (p-value-0.00002).

Сравняването на диаграми 54, 55 и 56 показва, че е налице слабо нарастване на стойностите на Д4 за 48 час в сравнение с предоперативните замервания.



Диаграма 54. Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 24 час



Диаграма 55. Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 48 час

На таблица 29 се вижда повишаване на стойностите на „медиана“ за 48 постоперативен час, както и множествени „моди“ за същото време. За 72 час се вижда намаляване на стойностите на Д4.

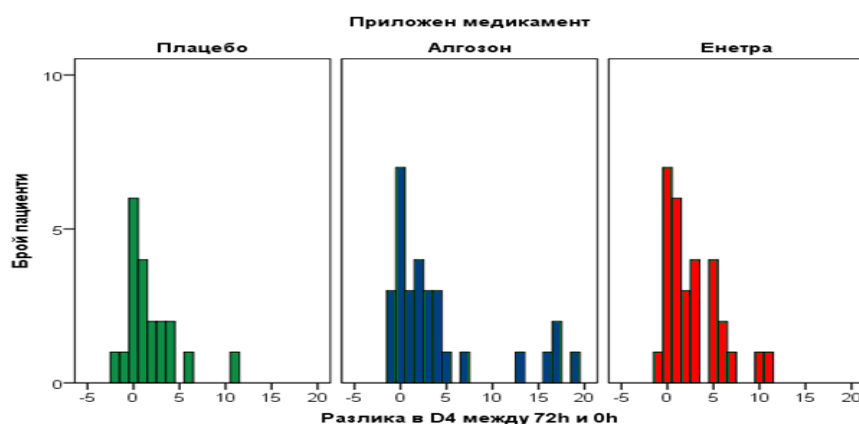
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	4,6	1,0	5,3	-1,0	17,0	1,0	2,5	8,3
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	4,2	0,0	4,1	-1,0	13,0	1,0	4,0	6,0
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	4,1	0,0	6,0	-1,0	19,0	0,0	2,0	4,3

Таблица 29. Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д4 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

Групата приемаща Енетра показва статистически значими разлики(в положителна посока) в стойностите на Д4 при сравнение между всички часови интервали 0h-->24h-->48h-->72h (P – 0,0000001).

Сравнението на предоперативните замервания с тези от 24 час показаха сигнификантна разлика (p-value-0.00003), както и при сравнението на 48 и 72 час (p-value-0.011).

Сравнението на предоперативните замервания на Д4 за групата третирана с Енетра и постоперативните от 24, 48 и 72 час се вижда на Диаграми 56,57 и 58.



Диаграма 56. Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 72 час

При сравнение на диаграми 56,57 и 58 се вижда, че най-значимо е нарастването на Д4 в групата приемала Енетра за 48 постоперативен час.

На таблица 30 са представени резултатите от сравняването на Д4 при всички часови интервали. От таблица се установява, че има повишаване на стойностите на Д4 в тази група за 48 час, като „медиана“ и „средна стойност“ са най-високи именно тогава.

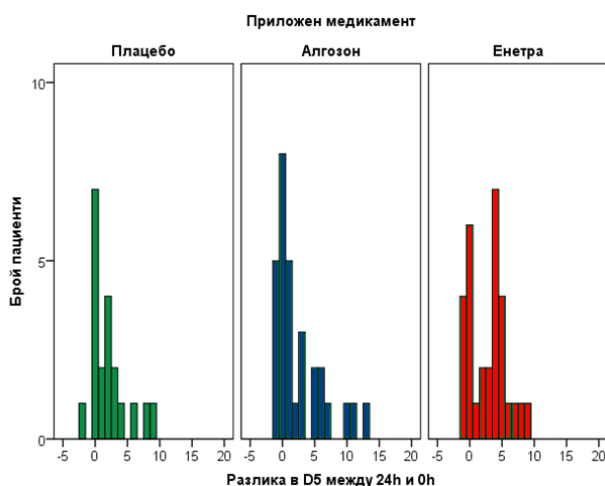
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Енетра(разлика м/у 24h и 0h)	30	3,8	0,0	4,0	-1,0	12,0	0,8	2,5	7,0
Енетра(разлика м/у 48h и 0h)	30	4,3	0,0	4,1	-1,0	12,0	0,0	3,0	9,0
Енетра(разлика м/у 72h и 0h)	30	2,8	0,0	3,0	-1,0	11,0	0,0	2,0	5,0

Таблица 30. Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д4 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Енетра

Резултатите от почасовото замерване на Д5 са най-динамични, поради наличие на статистически значими разлики и в трите наблюдавани групи(нарастване на постоперативния оток) 0h-->24h-->48h-->72h, като Р е 0.003 за плацебо , 0.005 за групата с Алгозон и 0.0001 за групата с Енетра.

За групата с Плацебо бе установена сигнификантна разлика при съпоставяне във времето на всички стойности на Д5 (p-value-0.003), както и при сравнението на преоперативните замервания с тези от 24 час и между 48 и 72 час (p-value съответно 0.004 и 0.027).

На Диаграми 57, 58 и 59 се представя сравнението между предоперативните замервания на Д5 и постоперативните от 24, 48 и 72 час. Вижда се, че най значимо е нарастването на Д5 за първите 48 часа.



Диаграма 57. Съпоставяне на стойностите на Д5 между предоперативни и тези от 24 час

От таблица 31 се установява, че при тази група Д5 е с най-високи стойности за 48 постоперативен час. Демонстративни в това отношение са показателите „медиана“ и „мода“, които са най – изразени през 48 час. Налице са и множествени „моди“ за този час.

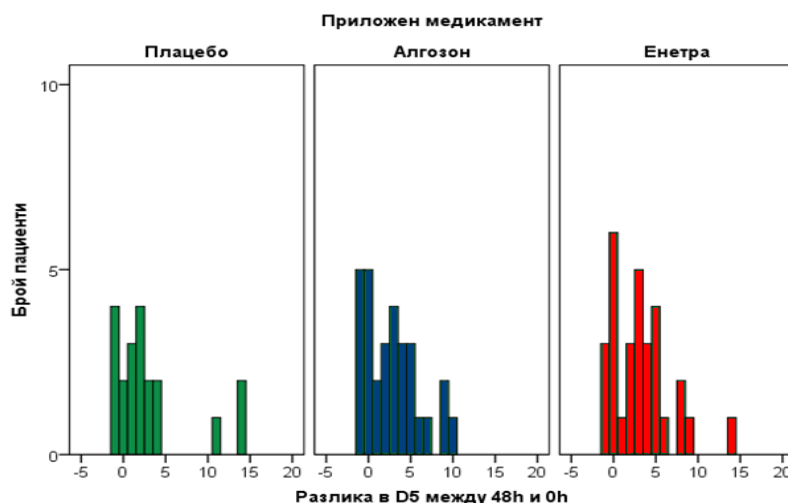
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 0h)	20	2,1	0,0	2,8	-2,0	9,0	0,0	1,5	3,0
Плацебо(разлика м/у 48h и 0h)	20	3,0	-1,0	4,6	-1,0	14,0	0,0	2,0	3,8
Плацебо(разлика м/у 72h и 0h)	20	1,2	0,0	2,0	-2,0	5,0	0,0	0,5	2,8

Таблица 31. Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д5 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Плацебо

Групата приемаща Алгозон показва сигнификантна разлика(с нарастване на отока) при сравнение на всички резултати 0h-->24h-->48h-->72h (p-value-0.005).

Друга статистически значима разлика бе установена при сравняването на стойностите на Д5 преоперативно с тези от 24 час (p-value-0.001).

На диаграми 59, 60 и 61 се вижда, че е налице изразена разлика за 48 час при съпоставяне на резултатите на Д5 предоперативно с тези от другите наблюдавани часове.



Диаграма 58. Съпоставяне на стойностите на Д5 между предоперативни и тези от 48 час

В таблица 32 резултатите показват изразено нарастване на стойностите на показатели „медиана“ и „мода“ за 48 следоперативен час. За 48 и 72 час се установяват множествени „моди“.

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 персентил	Медиана	75 персентил
Енетра(разлика м/у 24h и 0h)	30	2,8	4,0	2,8	-1,0	9,0	0,0	3,5	5,0
Енетра(разлика м/у 48h и 0h)	30	3,2	0,0	3,4	-1,0	14,0	0,0	3,0	5,0
Енетра(разлика м/у 72h и 0h)	30	2,0	0,0	3,1	-1,0	12,0	0,0	1,0	4,0

Таблица 33. Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д5 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Енетра

За установяване наличието на корелация между петте измервани дистанции бе използван непараметричният коефициент на корелация Kendall's tau-b.

Резултатите за трите изследвани групи в наблюдаваните часове показаха различна степен на корелация. Най-силно е изразена зависимостта на изследваните величини при групата с Енетра, където се установяват най-голям брой статистически достоверни корелации, както и високи стойности на коефициента на корелация.

Резултатите на групата с Плацебо за предоперативното замерване са представени на Таблица 34.

		Коефициент на корелация на Kendall's tau_b				
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,645				
	p-value	0,0001				
	N	20				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,399	0,318			
	p-value	0,017	0,058			
	N	20	20			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,277	0,239	0,490		
	p-value	0,101	0,158	0,004		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,121	0,082	0,414	0,669	
	p-value	0,472	0,623	0,013	0,0001	
	N	20	20	20	20	

Таблица 34. Корелация между дистанциите предоперативно в Плацебо групата

На Таблица 3 е налице корелация между Д1 и Д2 с коефициент 0.654 при p -value-0.0001. Друга корелация съществува между Д1 и Д3, където P е 0.017, а коефициентът на корелация е 0.399.

Установи се зависимост при съпоставяне на Д3 и Д4, както и на Д3 и Д5 при p -value съответно 0.004 (коэф. на корелация – 0.490) и 0.013 (коэф. на корелация – 0.414). Последната установена зависимост е между Д4 и Д5 p -value 0.0001. Независимо от факта, че е налице статистически достоверна корелация между разгледаните по-горе дистанции, от значение за анализа е и коефициентът на корелация. Колкото този коефициент е по-близък до “1” толкова корелацията е по достоверна. На таблица 34 се вижда, че най-голям коефициент на корелация се установява при съпоставяне на Д4 и Д5.

Резултатите се дължат на факта, че съответните дистанции между които има установена корелация, са разположени в съседни анатомични ложи.

На Таблицы 35, 36 и 37 са представени следоперативните резултати за 24, 48 и 72 час.

Не съществуват сериозни разминавания в корелациите между разглежданите дистанции за наблюдаваните часове. На таблица 4 няма корелация между Д1, Д2 и Д3 с Д5, както и между Д2 и Д4, но е налице такава между Д1 и Д4. Анализът на данните показва, че най-висок коефициент на корелация има при съпоставяне на Д4 и Д5 (0.616). Високи стойности на коефициента на корелация има при съпоставяне на Д1 с Д2 (0.606).

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,606				
	p-value	0,0003				
	N	20				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,484	0,475			
	p-value	0,004	0,005			
	N	20	20			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,328	0,250	0,484		
	p-value	0,050	0,139	0,004		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,202	0,127	0,320	0,616	
	p-value	0,226	0,450	0,054	0,0002	
	N	20	20	20	20	

Таблица 35. Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 24 постоперативен час

На таблица 35 не се установява корелация между Д1 и Д5, и между Д2 с Д4 и Д5. Налице е висок коефициент на корелация(0.687) при съпоставяне на Д4 и Д5 при $P = 0.00005$. Друга статистически значима корелация има при съпоставяне на Д1 и Д2, където коефициентът на корелация е 0.614, при $P = 0.0004$.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,614				
	p-value	0,0004				
	N	20				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,490	0,442			
	p-value	0,004	0,010			
	N	20	20			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,340	0,174	0,461		
	p-value	0,045	0,307	0,006		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,079	0,017	0,308	0,687	
	p-value	0,644	0,921	0,069	0,00005	
	N	20	20	20	20	

Таблица 36. Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 48 постоперативен час

На Таблица 36 резултатите от анализа показват, че е налице незначителна разлика с данните за 24 час. Установява се покачване на коефициентите на корелация при съпоставяне на Д1 и Д2 (0.614), Д3 и Д4 (0.461) и Д4 и Д5 (0.687).

На Таблица 37 се вижда, че при групата с Плацебо на 72 час се установява намаляване на коефициентите на корелация при съпоставяне на дистанции Д1 и Д2 (0.607) и на Д4 и Д5 (0.648). Единствено при съпоставяне на Д3 и Д4 има нарастване на коефициента на корелация (0.572). Липсва корелация при съпоставяне на Д1 с Д4 и Д5, и на Д2 с Д4 и Д5 като коефициентите на корелация са пренебрежимо ниски, съответно – за Д1 - 0.372 и 0.123, а за Д2 – 0.158 и -0.017.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,607				
	p-value	0,0004				
	N	20				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,448	0,360			
	p-value	0,008	0,035			
	N	20	20			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,372	0,158	0,572		
	p-value	0,028	0,355	0,001		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,123	-0,017	0,336	0,648	
	p-value	0,468	0,921	0,048	0,0001	
	N	20	20	20	20	

Таблица 37. Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 72 постоперативен час

Резултати от съпоставянето на дистанциите за групата, приемаща Алгозон, показват, че за предоперативния час няма сериозни отклонения в сравнение с групата приемаща Плацебо, а именно е налице статистически значима корелация само при съпоставяне на Д2 и Д3 ($P = 0.002$, коефициент на корелация – 0.411), което е по-различно от групата третирана с плацебо.

На представените на таблица 38 резултати от предоперативните замервания за групата третирана с Алгозон се установява, че са налице силно изразени корелации при съпоставяне на Д1 и Д2 (0.544) и между Д4 и Д5 (0.566).

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,544				
	p-value	0,00005				
	N	30				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,279	0,411			
	p-value	0,038	0,002			
	N	30	30			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,061	0,212	0,365		
	p-value	0,653	0,110	0,006		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,212	0,375	0,483	0,566	
	p-value	0,113	0,005	0,0003	0,00002	
	N	30	30	30	30	

Таблица 38. Корелация между дистанциите предоперативно в групата третирана с Алгозон

Резултатите от съпоставянето на дистанциите за групата с Алгозон от 24 постоперативен час са представени на Таблица 39. Установява се, че за този постоперативен час липсва корелация между Д1 и Д3, Д4, както и Д5, където коефициентът на корелация е съответно – 0.266, 0.158 и 0.190, при $P > 0.05$. При прегледа на коефициентите на корелация се установява, че най-значима е корелацията при съпоставяне на Д3 и Д4 (0.537) и на Д4 и Д5 (0.606)

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,480				
	p-value	0,0004				
	N	30				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,266	0,536			
	p-value	0,051	0,0001			
	N	30	30			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,158	0,323	0,537		
	p-value	0,241	0,015	0,0001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,190	0,445	0,559	0,590	
	p-value	0,160	0,001	0,00003	0,00001	
	N	30	30	30	30	

Таблица 39. Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 24 постоперативен час

На Таблица 40 са показани резултатите от анализа за наличие на корелация на 48 постоперативен час за групата приемала Алгозон. Установява се най-висок коефициент на корелация при съпоставяне на Д3 и Д4 (0.538), както и на Д4 и Д5 (0.606). За този наблюдаван час липсва корелация само между Д1 и Д4, където коефициентът на корелация е 0.255, а P – 0.058.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,484				
	p-value	0,0003				
	N	30				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,410	0,487			
	p-value	0,002	0,0003			
	N	30	30			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,255	0,317	0,538		
	p-value	0,058	0,018	0,0001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,282	0,378	0,518	0,606	
	p-value	0,037	0,005	0,0001	0,00001	
	N	30	30	30	30	

Таблица 40. Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 48 постоперативен час

На Таблица 41 са представени резултатите от 72 постоперативен час. Най-високи коефициенти на корелация са съпоставянията на Д3 и Д4 (0.504) и Д4 и Д5 (0.517), но техните стойности са по-ниски от тези на 48 постоперативен час. Съпоставяйки с резултатите от 48 час, и тук се установява липса на корелация между Д1 и Д4 – коеф. на корелация 0.087 и P – 0.517.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,498				
	p-value	0,0002				
	N	30				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,295	0,499			
	p-value	0,028	0,0002			
	N	30	30			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,087	0,283	0,504		
	p-value	0,517	0,035	0,0002		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,317	0,325	0,420	0,517	
	p-value	0,018	0,015	0,002	0,0001	
	N	30	30	30	30	

Таблица 41. Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 72 постоперативен час

Резултатите от групата получаваща Енетра показват, че е налице корелация между стойностите на различните дистанции във всички наблюдавани часове.

На Таблица 42 са показани резултатите от предоперативните замервания за групата третирана с Енетра. Не се установява корелация само между Д1 и Д4, където коефициента на корелация е 0.193 при $P = 0.154$. При тази група сравняваните дистанции (Д1 и Д2; Д2 и Д3; Д3 и Д4; Д4 и Д5) са с коефициент на корелация по-голям от 0.5 и $P < 0.05$, което демонстрира висока степен на зависимост.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,512				
	p-value	0,0001				
	N	30				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,414	0,685			
	p-value	0,002	0,0000004			
	N	30	30			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,193	0,398	0,568		
	p-value	0,154	0,003	0,00003		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,440	0,407	0,544	0,611	
	p-value	0,001	0,003	0,0001	0,00001	
	N	30	30	30	30	

Таблица 42. Корелация между дистанциите преоперативно в групата получавала Енетра

На таблица 43 са показани резултатите, демонстриращи зависимост между отделните дистанции на 24 постоперативен час. Прави впечатление, че не се установява корелация само при съпоставяне на Д1 и Д4, където коеф. на корелация е 0.238, а Р е 0.079. Най-високи са коефициентите на корелация при съпоставяне на Д1 и Д2 (0.558), Д2 и Д3 (0.717) и Д3 и Д4 (0.725), като $P < 0.05$. Всички останали коефициенти на корелация са по-ниски от по-горе изложените, но са при $P < 0.05$.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,558				
	p-value	0,00004				
	N	30				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,416	0,717			
	p-value	0,002	0,0000001			
	N	30	30			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,238	0,515	0,725		
	p-value	0,079	0,0001	0,0000001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,504	0,489	0,557	0,486	
	p-value	0,0002	0,0002	0,00003	0,0003	
	N	30	30	30	30	

Таблица 43. Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 24 постоперативен час

На Таблица 44 са представени резултатите от постоперативните замервания за 48 час. Липсва корелация при сравняването на Д1 и Д4, което е идентично с предните проведени замервания. Най-съществена е корелацията между Д2 и Д3 (0.668), Д3 и Д4 (0.673) и Д4 и Д5(0.557) при $P < 0.05$. При останалите съпоставени дистанции също е налице статистически значима зависимост, макар и с по-нисък коефициент на корелация, но при $P < 0.05$.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,485				
	p-value	0,0003				
	N	30				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,418	0,668			
	p-value	0,002	0,000001			
	N	30	30			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,184	0,483	0,673		
	p-value	0,167	0,0003	0,0000004		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,349	0,365	0,540	0,557	
	p-value	0,009	0,006	0,00005	0,00003	
	N	30	30	30	30	

Таблица 44. Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 48 постоперативен час

На таблица 45 са представени резултатите от замерванията на изследваните дистанции за 72 постоперативен час. За 72 постоперативен час в групата третирана с Енетра се установява липса на корелация при съпоставяне на Д1 и Д4 (коеф. на корелация 0.252 и $P = 0.059$). За тези сравнявани дистанции липсва корелация при всички изследвани часове. Статистически достоверна корелация има при съпоставяне на всички останали дистанции, но най-добре е изразена тази зависимост при сравняване на Д1 и Д2 (0.574), Д2 и Д3 (0.622), Д3 и Д4 (0.667) и Д4 и Д5 (0.707), като $P < 0.05$.

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,574				
	p-value	0,00002				
	N	30				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,393	0,622			
	p-value	0,004	0,000004			
	N	30	30			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,252	0,418	0,667		
	p-value	0,059	0,002	0,000001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,380	0,360	0,548	0,707	
	p-value	0,005	0,007	0,000005	0,0000001	
	N	30	30	30	30	

Таблица 45. Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 72 постоперативен час

Обсъждане

Целта на това проучване бе да се установи ефективността на приложените медикаменти върху реактивния постоперативен възпалителен процес. Наблюдава се промяната в 5 предварително определени дистанции след провеждане на екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари. Разделението на пациентите по групи в зависимост от използвания медикамент даде възможност да се оцени ефективността на Алгозон и Енетра по отношение на постоперативния оток, съпоставяйки ги с група пациенти, получаващи Плацебо.

Резултатите от проучването показаха, че има увеличение на петте наблюдавани дистанции постоперативно в сравнение с предоперативните замервания.

Изключение представлява замерването на D1, където не бе установено промяна в нито една от изследваните групи. Данните от идентично проучване направено от Szolnoky и съавт. (196) показват, че няма промяна в стойностите на D1. Направено проучване от Filho и кол (73), изследващо влиянието на две

различни дози дексаметазон върху постоперативния оток след екстракция на ретенирани долночелюстни мъдречи, установи , че Д1 не се променя.

Анализът на резултатите показва, че Д3 се променя сигнификантно на 24 час за групите с Алгозон и Енетра.

Прегледът на резултатите за Д4 установи, че промяната в тази дистанция е най изразена на 48 час, като това касае групите, приемащи Алгозон и Енетра. По силно изразен оток за този показател има в групата с Алгозон в сравнение с групата с Енетра. Направеното изследване с идентичен дизайн от De Menezes и съавт.(55) дава 72 час като време с най-силно изразен оток, но това не се потвърждава от нашите резултати за увеличаване на Д4.

Резултатите за Д5 показват, че това е дистанцията която се променя и при трите наблюдавани групи. Най-силно изразена е промяната на 24 час за групата с Енетра. Другите две групи имат промяна в този показател на 48 час.

В идентично проучване на Costa FW et al.[48] се установява, че пикът на възпалителния оток е на 24 час като този резултат касае както групата с еторикоксиб така и Плацебо групата. Авторите установяват най-значимо нарастване на последните две дистанции,което корелира с резултатите от нашето проучване.Авторите установяват, че няма статистически значима разлика между изследваните групи по показател оток.

В проучване на de Sousa Santos et al [57] с използване на същите 5 дистанции за контрол на постоперативния оток се установява най-значимо нарастване на Д4 и Д5. Авторите установяват по-слабо изразен оток в групата с приложена преемптивна аналгезия, което корелира с нашите резултати по отношение на групата приемала Енетра.

Sotto-Maior et al [192] при провеждане на сравнително проучване с използване на същите 5 дистанции между еторикоксиб и дексаметазон установяват, че няма разлики в постоперативния оток на двете групи. Авторите установяват, че до 48 час отокът нараства. Това е резултат, идентичен с получените от нашето изследване резултати.

Изследването за наличие на корелация при промяна в стойностите на изследваните дистанции за трите групи показва най-силно изразена зависимост в

групата, приемаща Енетра. Установява се корелация между всеки две съседни дистанции, което не се наблюдава така изразено в другите две групи.

Анализът на данните показва, че при пациентите, приемащи Енетра не се повлиява постоперативния оток, което е в дисонанс със заключенията на De Menezes и съавт.[55].

Заклучение

1. Д1 не се повлиява при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари в нито една от трите изследвани групи.
2. В групата, приемаща Плацебо, има най-слабо изразена корелация между отделните дистанции.
3. Най-изразена динамика в стойностите на постоперативния оток се наблюдава за дистанции Д4 и Д5 и в трите проучвани групи.
4. Най-изразен е отокът и за трите групи на 48 постоперативен час.
5. Преемптивната аналгезия с Енетра и Алгозон не повлияват постоперативния възпалителен процес респ. отока.

V. ОБОБЩЕНИЕ

По данни от литературата от изразен болков синдром в ранния постоперативен период страдат от 30-75% от пациентите [63]. Това касае и пациентите подложени на оперативни намеси в Оралната хирургия. Екстракцията на ретенирани трети долночелюстни молари е една от най-често извършваните оперативни интервенции, протичащи с умерена до високо интензивна болка.

Контролът на постоперативната болка изисква познаване на механизмите на болката и методиките за въздействие върху нея. Изпреварващата аналгезия е една сравнително нова техника за редуциране на болковата симптоматика в ранния постоперативен период и намаляване на количеството консумирани аналгетици.

Въз основа на направения литературен обзор се установиха проблемите, които изискваха допълнителни проучвания. Към тези проблеми се отнасяха качествената оценка на постоперативната болка и нейният интензитет след оперативното отстраняване на третите долночелюстни молари, промени в серумните нива на SP и IL-6, които са важни невротрансмитери и невромодулатори на болката. Промените в качествените характеристики на болката и нейния интензитет като функция на времето след изпреварваща аналгезия, както и оценка на въздействието на преемптивно приложените медикаменти върху постоперативния оток, са фактори определящи необходимостта от въвеждане и прилагане на алгоритъм за контрол на постоперативната болка и оток.

В проучването се изследва качествените характеристики на постоперативната болка и нейния интензитет. Това се осъществи с приложението на MPQ-SF. Резултатите показаха ниско повлияване на емоционалната компонента на болката от прилаганите медикаменти. За разлика

от нея сетивната и крайна болка при групата, получавала Енетра, се повлиява добре от преемптивно давания медикамент.

Изследваха се серумните нива на SP и IL-6 преди оперативната намеса и до 24 час след нея. Резултатите от това проучване показаха, че серумните нива на SP не могат да бъдат използвани като диагностичен маркер за силата на болката и възпалението, поради влиянието, което оказва предоперативният стрес върху тези нива. Тези данни съответстват на проучванията в общата хирургия.

Изследването на IL-6 не показва сигнификантна разлика за трите проучвани групи. Налице е статистическа тенденция за повлияване на IL-6 от Нимезулида, за което е необходимо по-мащабно проучване.

При проучване на влиянието на фактор „време“ върху различните компоненти на болката и нейния интензитет се установи изразен преемптивен ефект при групата приемала Енетра. Изпреварващият ефект на обезболяването при групата, приемала Алгозон, бе слабо изразен.

Изследването на изпреварващото приложение на Енетра и Алгозон по отношение на постоперативния оток не показва ефект от използването на препаратите. Установи се, че за групата, приемала Енетра, нарастването на отока е в рамките на първите 24 часа, а при другите две групи нарастването на отока е изразено добре до 48 постоперативен час. При изследването за наличие на корелация между отделните проучвани дистанции се установи силно изразена зависимост при групата приемала Енетра.

В резултат на данните от нашите проучвания се създаде алгоритъм за приложение на Енетра с цел контрол на постоперативната болка.

Алгоритъм за контрол на постоперативната болка след оперативно отстраняване на долночелюстни трети молари

На база данните от литературата и получените от нас резултати за качествени характеристики и интензитета на постоперативната болка, както и промяната в усещането на болката като функция на времето предлагаме следния алгоритъм

1. Прием на Енетра 100 мг, 30 мин преди оперативна намеса като по този начин се прави превенция на централната сенситизация
2. Местна анестезия за обезболяване на оперативното поле с анестетик на базата на артикаин хидрохлорид за да осигури достатъчно дълъг период на блокиране на нервните окончания и пренос на болков информация (120-240 мин.)
3. Прием на Енетра 6 часа след първата доза, като по този начин се блокира пикът на болката, който по наши данни е на 6 постоперативен час и с въздейства на периферната сенситизация след оперативната намеса. Таз периферна сенситизация може да е причина за вторично възникване на централна сенситизация.
4. Прием на Енетра на 12 час след първоначално получената доза за да с въздейства върху реактивното възпаление, водещо до оток и персистиран на болката.
5. Последващите приеми на Енетра са на 12 часа.

Медикаментът се приема за не повече от 5 дни. Няма опасност от възникване на интоксикация от Енетра, защото максималната доза на нимезулида е 400мг разпределена в 4 приема. Прием на препарата за 5 дни не създава условия за развитие на хепатотоксичност.

VI. ИЗВОДИ

1. При използване на нимезулид 30 мин. преди оперативно отстраняване на ретенирани трети долночелюстни молари се получава добро повлияване на всички компоненти на болката.
2. Интензитетът на постоперативната болка проучен по VAS е най- висок на 6 час след операцията.
3. Не се установява връзка между пола на пациента и интензитета на болката, независимо от наличието на статистически тенденции за по-интензивна болка при мъжете.
4. Налице са промени в серумните нива на IL-6, които се обуславят от травматичността на проведената оперативна намеса.
5. Доказа се ефективността в изпреварващото приложение на Енетра като функция на времето по отношение на качество и интензитет на болката.
6. Установи се, че преемптивното приложение на медикаменти не влияе върху постоперативния оток.
7. Налице е корелация по отношение на локализацията на отока и приемания медикамент.

VII. ПРИНОСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни (теоретични) приноси

1. За първи път в България се провежда проучване за ефективността на преемптивната аналгезия в Оралната хирургия
2. За първи път у нас се изследват серумните нива на SP и IL-6 по-повод оперативни намеси в Оралната хирургия.
3. Разработи се алгоритъм за повлияване на постоперативната болка след екстракция на ретениран трети долночелюстен молар.

Научно-приложни приноси

1. Потвърди се липсата на корелация между пол, възраст и усещане за болка.
2. Потвърди се влияето на тревожността преди извършване на оперативна намеса върху серумните нива на SP , което ни лишава от възможността за използване на този тахикинин като маркер на болката и възпалението.
3. Потвърди се повишаването на IL-6 при оперативното отстраняване на трети молари.

Публикации свързани с дисертационния труд

1. Assessment of Postoperative Pain Intensity after Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium And Placebo In Removal Of Impacted Mandibular Third Molars. Neychev D, Simitchiev K, Pechalova P, Atanasov D. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2016; 15 (4); pp 42-46.
2. A Comparative Study of the Effect of Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium or Placebo on Postoperative Edema After Extraction of Impacted Third Molars. Neychev D, Simitchiev K, Chenchev I, Atanasov D. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2016; 15(5): pp 74-79.
3. Changes in Serum Levels of IL-6 in the Early Postoperative Period after Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium and Placebo in Removal of Impacted Mandibular Third Molars. Neychev D, Stanimirova I, Simitchiev K, Murdjeva M, Atanasov D. International Journal of Surgery and Medicine. DOI:10.5455/ijsm.mandibular-third-molar.

Научни съобщения свързани с дисертационния труд

1. Д. Нейчев, Ив. Ченчев, Д. Атанасов. Преемптивна аналгезия в оралната хирургия. Сборник научни трудове юбилейна научна сесия “45 години факултет дентална медицина Пловдив” Пловдив 2015
2. Д. Нейчев, Ив. Ченчев, Д. Атанасов. Ретенция на вторите долночелюстни молари- диагностика и лечение. (Клинични случаи). Сборник научни трудове юбилейна научна сесия “45 години факултет дентална медицина Пловдив” Пловдив 2015
3. Д. Нейчев, Ив. Ченчев. Атипична ретенция на долночелюстни молари: ”Kissing molars”. Scientific research of the Union of scientists Plovdiv, International Conference of Young Scientists, 11-13 June 2015

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Атанасов, Д. Орална хирургия. МУ, Пловдив, 2011;206-209
2. Луканова М. Диагностичен подход при жени с хронична тазова болка с ендометриоза и тазов конгестивен синдром. Автореферат МУ Плевен 2012;18-19.
3. Младенов Б, Георгиев С. Значение на предоперативното приложение на Парекоксиб в гинекологичната хирургия. Анестезиология и интензивно лечение. 2010; 4: 2-10.
4. Цветанов Цв. Ретенция на зъбите на челюстите – епидемиологични, клинични, рентгенови и лечебни проучвания. Автореферат.МУ Пловдив 2012; 30-36.
5. Янев Н. Механизъм насочено лечение на болката:Експериментални модели и фармакологични въздействия. Автореферат МУ София 2011;41-45.
6. Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study. Pain 2000; 84: 169-173
7. Aida S.The Challenge of Preemptive Analgesia. Pain: Clinical Updates 2005 ;13(2)
8. Angster R, Hainsch-Müller I. Postoperatives Schmerzmanagement. Anästhesist 54: 505-33, 2005.
9. Atkinson HC, Currie J, Moodie J, Carson S, Evans S, Worthington JP, Steenberg LJ, Bisley E, Frampton C. Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(5):579-87.
10. Awawdeh LA, Lundy FT, Linden GJ, Shaw C, Kennedy JG, Lamey PJ. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. Eur J Oral Sci. 2002 ;110(3):185-91.
11. Aznar-Arasa L., K. Harutunian, R. Figueiredo, E. Valmaseda-Castello'n, C. Gay-Escoda: Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; 41: 1005–1009.
12. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. Cochrane Database Syst Rev. 2013 12;12:CD004624

13. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg.* 2013 ;17(3):165-71
14. Bellón JM, Manzano L, Bernardos L. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 1997;29:27-34.
15. Bergeron DA, Leduc G, Marchand S, Bourgault P. Descriptive study of the postoperative pain assessment and documentation process in a university hospital *Pain Res Manag.* 2011; 16(2):81-6.
16. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interaction: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 17:64-102
17. Bianchi M, Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;(128):11-9.
18. Bianchi M., Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61(8): 1270–1277.
19. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain.* 2007;23(7):565-70.
20. Birbaumer N, Larbig W. Clinicopsychologic pain management. *Internist (Berl).* 1986; 27(7):452-8
21. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1317
22. Bocanegra M, Seijas A, González Yibirín M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(3):172-80.
23. Bolin LM, Verity AN, Silver JE, Shooter EM, Abrams JS. Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury. *J. Neurochem.* 1995; 64, 850–858.
24. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM et al. Assessment of pain *Br. J. Anaesth.* 2008 101 (1): 17-24.

25. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D. Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg.* 1980 ;59(7):473-80.
26. Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference? *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; 60:336–340
27. Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J. Physiol.* 1967; 190: 541-562
28. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA et al. Upregulation of prostaglandin E₂ and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006; 104: 403-410
29. Campbell DE, Raftery N, Tustin R, Tustin NB, Desilvio ML, Cnaan A et al. "Measurement of plasma-derived substance P: biological, methodological, and statistical considerations". *Clinical and Vaccine Immunology* 2006;13 (11): 1197–1203
30. Campbell WI, Kendrick RW, Fee JP. Balanced pre-emptive analgesia: does it work? A double-blind, controlled study in bilaterally symmetrical oral surgery. *Br J Anaesth.* 1998 ;81(5):727-30.
31. Campbell WI, Kendrick RW, Ramsay-Baggs P, McCaughey W. The effect of pre-operative administration of bupivacaine compared with its postoperative use. *Anaesthesia.* 1997 ;52(12):1212-6.
32. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars: A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1994; 77 (4):341-343.
33. Carriches CL , Martínez-González JM , MD Rodríguez. Variations of interleukin-6 after surgical removal of lower third molars *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E520-6.
34. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989 ; 2;242(2):237-9.
35. Chacur M, Milligan ED, Gazda LS et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral peri-sciatic immune activation in rats. *Pain* 2001; 94:231-244
36. Chang MM et al. *Nature New Biol.* 1971;232:86.
37. Chang MM, Leeman SE. *J. Biol. Chem.* 1971;245:4784.
38. Chavarrí'a-Bolan~os D, Martinez-Zumaran A, Lombana N, Flores-Reyesd H, Pozos-Guillene A. Expression of substance P, calcitonin gene-related peptide, b-endorphin and

- methionine-enkephalin in human dental pulp tissue after orthodontic intrusion A pilot study. *Angle Orthodontist*, 2014;84: 3
39. Chen LC, Elliott RA and Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29: 215–229
 - 40.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993; 52(3):259-85.
 41. Coderre TJ, Melzack R. The contribution of excitatory amino acid to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *Journal of Neuroscience* 1992; 12: 3665-3670
 42. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 1990; 535:155-8.
 43. Cole EB. Pain management:Classifying, Understanding and Treating Pain. *Hospital Physician* 2002:23-30
 44. Coll AM, Ameen JR, Mead D. Postoperative pain assessment tools in day surgery: literature review. *J Adv Nurs*. 2004; 46(2):124-33.
 45. Colorado-Bonnin M, Valmaseda-Castello'n E, Berini-Ayte's L, Gay-Escoda C. Quality of life following lower third molar removal. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2006; 35: 343–347.
 46. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C primary afferent input. *Nature* 1987; 325: 151-153
 47. Cooper SA. Models for clinical assessment of oral analgesics. *Am J Med*.1983;75(5A):24-9.
 48. Costa FW, Soares EC, Esses DF, Silva PG, Bezerra TP, Scarparo HC, Ribeiro TR, Fonteles CS. A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 ; 44(9):1166-74.
 49. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990;79:161–5.
 50. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2002; 16(4):507–19.

51. Czlonkowski A, Stein C, Herz A. Peripheral mechanisms of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines. *Eur J Pharmacol.* 1993;242:229–35.
52. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1993 ;70(4):434-9.
53. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, Laird JM, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature.* 1998 ; 26;392(6674):394-7.
54. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH D J, De Deyne CS, Heylen RJ. The Role of Interleukin-6 in Nociception and Pain. *Anesth Analg* 2003;96:1096–103.
55. De Menezes SAF, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39: 580–584.
56. de Santana-Santos T, de Souza-Santos aA, Martins-Filho PR, da Silva LC, de Oliveira E Silva ED, Gomes AC. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 ; 1;18(1):e65-70.
57. de Sousa Santos JA, da Silva LC, de Santana Santos T, Menezes Júnior LR, de Assunção Oliveira AC, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 ;40(8):694-700.
58. DeLeo JA., Yeziarski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 90: 1-6
59. DelleMijn PL, Vanneste JA: Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 349:753-758, 1997.
60. Dickenson A., Besson JM. *The Pharmacology of Pain.* •ISBN 978-3-642-60777-6
61. Dickenson AH, Sullivan AF. Combination therapy in analgesia; seeking synergy. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6:861-86
62. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol.* 1983; 23(1):37-43.
63. Dionne RA, Max MB, Gordon SM, Parada S, Sang C, Gracely RH, Sethna NF, MacLean DB. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64(5): 562–568.

64. Dolin S, Cashman J, Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data *Br. J. Anaesth.* 2002, Vol. 89, P. 409-423.
65. Duarte JLB. Comparative assessment on the efficacy and tolerability of nimesulide, diclofenac and dipyrrone applied to inflammatory processes of the superior respiratory tract in the paediatric population *Pediatr Mod* 1997; 33(4):208–12.
66. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760–3772.
67. Duggan AW, Hendrey IA, Morton CR, Hutchinson WD, Zhao ZO. Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in dorsal horn of the cat. *Brain Research* 1988; 451: 261-273
68. Ebner K, Rupniak NM, Saria A, Singewald N. Substance P in the medial amygdala: Emotional stress-sensitive release and modulation of anxiety-related behavior in rats. *PNAS* 2004 ;23: 101 (12): 4280–4285
69. Falchi M, Ferrara F, Gharib C, Dib B. Hyperalgesic effect of intrathecally administered interleukin-1 in rats. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(3):97-101.
70. Fehder WP , Sachs J , Uvaydova M , Douglas SD Substance P as an immune modulator of anxiety. *Neuroimmunomodulation.* 1997; 4(1):42-8.
71. Fein A. *NOCICEPTORS AND THE PERCEPTION OF PAIN.* Farmington 2012 CT 06030-3505
72. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature.* 1988; 25; 334(6184):698-700.
73. Filho JRL , Maurette PE , Allais M, Cotinho M, Fernandes C . Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):E129-32.
74. Fitzgerald M, Woolf CJ, Gibson SJ, Mallaburn PS. Alterations in the structure, function, and chemistry of C fibers following local application of vinblastine to the sciatic nerve of the rat. *J Neurosci.* 1984 ;4(2):430-41
75. Fox A, Bevan S. Therapeutic potential of cannabinoid receptor agonists as analgesic agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005; 14:695–703.
76. Friedman JW. The Prophylactic Extraction of Third Molars: A Public Health Hazard *Am J Public Health.* 2007; 97:1554–1559.

77. Garimella V, Cellini C. Postoperative Pain Control. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26:191–196.
78. Gasser HS. The classification of nerve fibers. *Ohio J Sci* 1941;41:145-159.
79. Goh BT, Sim KM, Marzella ML. Outpatient third molar surgery under local anaesthesia and conscious sedation using patient-controlled analgesia with alfentanil. *Singapore Dent J.* 2000 ;23(1 Suppl):23-8.
80. Goodale DB. Inhibition of substance P release is the key to successful management of oral pain. *Anesth Prog.* 1982 ; 29(4): 103–107.
81. Goodale DB. The role of substance P in simultaneously mediating oral pain and inflammation. *Anesth Prog.* 1981 ; 28(2): 41–43.
82. Gordon SM, Dionne RA, Brahim J, Jabir F, Dubner R. Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. *Pain.* 1997 ;70(2-3):209-15.
83. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, Grugan KF, Seifert HA, Cheung A: Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279:1076–82
84. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 2005; 94: 710-714
85. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L et al. –Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 2007;132:26-45.
86. Gregg RV. Postoperative pain control for dental and oral surgery. *Anesth Prog* 1992;39:142–5
87. Hadade A. The Impact of Anesthesia and Surgery on Plasma Cytokine Production. *Biotechnology, molecular biology and nanomedicine* 2014 ;vol.2(1) :ISSN: 2330-9318 (Print) ISSN: 2330-9326 (Online)
88. Hafner MB, Zanatta J, Rolim GS, de Moraes ABA, Zeferino AMB. The effect of a preoperative informative video on the perception of pain in youths undergoing third molar extraction: a randomized clinical trial*. *Rev Dor. São Paulo*, 2013 ;14(4):256-62
89. Hamilton SG, Warburton J et al. "ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia." *Brain* 2000; 123 (Pt 6): 1238-1246.
90. *Handbook of Behavioral Neuroscience Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin* 2010; 21: 457–471
91. Herbert MK, Holzer P. Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002 ;37(6):314-25.

92. Hillested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *British Journal of Anaesthesia* 2002;88(2):199-214.
93. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today*. 1990 ;11(12):443-9.
94. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic *BMJ*. 2004 ;12;328(7453):1401.
95. Houdart R. Essay on pain . *Encephale*. 1993 ;19(3):269-76. French
96. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 1;16 (6):e776-80.
97. Isiordia-Espinoza, Sánchez-Prieto, Tobías-Azúa et al. Pre-emptive analgesia with the combination of tramadol plus meloxicam for third molar surgery: a pilot study *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012 ;50: 673–677
98. Issberner U, Reeh PW et al. "Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia?" *Neurosci Lett* 1996; 208(3): 191-194.
99. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
100. Jasińska A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207-14.
101. Jie Yu, Guo-Dong Lou, Jia-Xing Yue et al. Effects of histamine on spontaneous neuropathic pain induced by peripheral axotomy *Neuroscience Bulletin* 2013, 29(3), 261-269
102. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*. 2001; 13(7):524-39.
103. Juhl GI, Jensen TS, Norholt SE, Svensson P. Central sensitization phenomena after third molar surgery: A quantitative sensory testing study. *European Journal of Pain* 2008; 12: 116–127.
104. Jun-Ming Zhang and Jianxiong An. Cytokines, Inflammation and Pain; *Int Anesthesiol Clin*. 2007 ; 45(2): 27–37.
105. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective,

- randomized, double-blinded clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39: 647–652.
106. Katz J, Cohen L, Schmid R, Chan VW, Wovk A. Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. *Anesthesiology* 2003;98:1449–60.
 107. 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.
 108. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439–46.
 109. Katz J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-441.
 110. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723–44.
 111. Katz J. Preventive Analgesia: Quo Vadimus? *Anesth Analg* 2011;113:1242–53
 112. Kaufman E, Epstein JB, Gorsky MJackson, DL, Kadari A. Preemptive Analgesia and Local Anesthesia as a Supplement to General Anesthesia: A Review. *Anesth Prog* 2005;52:29–38.
 113. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci.* 2008 14;28(20):5189-94.
 114. Keast JR, Furness JB, Costa M. Distribution of certain peptide-containing nerve fibres and endocrine cells in the gastrointestinal mucosa in five mammalian species. *J Comp Neurol.* 1985 15;236(3):403-22.
 115. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-1056.
 116. Kehlet H, Holte K . Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72
 117. Khasabov SG, Rogers SD, Ghilardi JR, Peters CM, Mantyh PW, Simone DA. Spinal Neurons that Possess the Substance P Receptor Are Required for the Development of Central Sensitization. *The Journal of Neuroscience*, 2002;15: 22(20):9086–9098.

118. Khasabova IA, Gielissen J, Chandiramani A, Harding-Rose C, Odeh DA, Simone DA, Seybold VS. CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain. *Behav Pharmacol.* 2011 ; 22(5-6): 607–616.
119. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 ;107(5):630-40.
120. Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1138–43.
121. Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjork HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992; 51:207-220
122. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994; 24;368(6469):339-42.
123. Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW. Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(14):A4323.
124. La Motte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai E-F. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology* 1991;66:190-211.
125. Lau SL, Chow RLK, Yeung RWK, Samman N. Pre-emptive ibuprofen arginate in third molar surgery: a double-blind randomized controlled crossover clinical trial. *Australian Dental Journal* 2009; 54: 355–360.
126. Lee P, McAuliffe N, Dunlop C, Palanisamy M, Shorten G. A comparison of the effects of two analgesic regimens on the development of persistent post-surgical pain (PPSP) after breast surgery. *Jurnalul Român de Anestezie Terapie Intensivă* 2013; 20 (2): 83-93.
127. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985; 72:771–776.
128. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *Journal of Neuroscience* 1993; 13: 2273-2286
129. Levrini L, Sacerdote P, Moretti S, Panzi S, Caprioglio A. Changes of Substance P in the Crevicular Fluid in relation to Orthodontic Movement Preliminary Investigation. *ScientificWorldJournal.* 2013; 2013: 896874.
130. Liporaci JLJ Junior. Assessment of Preemptive Analgesia Efficacy in Surgical Extraction of Third Molars *Rev Bras Anestesiol* 2012; 62: 4: 502-510

131. Lundeberg T, Nordemar R , Ottoson D. Pain Alleviation by Vibratory Stimulation Pain, 1984;20 : 25-44.
132. Machelska H, Stein C. Leukocyte-derived opioid peptides and inhibition of pain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006 ;1(1):90-7.
133. Macintyre PE, Ready LB. *Acute Pain Management – A Practical Guide*, 2nd edn. London: WB Saunders, 2001.
134. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(4):801-8.
135. Mascetta G, Selvaggi F, Di Mola FF, Falconi M, Bassi C, Pederzoli P, Friess H, Büchler MW, Di Sebastiano P. Substance P mRNA Expression in Pancreatic Tissue Correlates with Substance P Serum Levels in Patients with Chronic Pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2004; 5(5 Suppl):405-453.
136. McEwen BS – Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96:7128-7130.
137. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Can third molar surgery improve quality of life? A 6-month cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(7):759-63; discussion 764-5.
138. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol* 2005; 192: 444-462
139. McQuay H. Opioids in pain management *Lancet* 1999; 353: 2229-32
140. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993; 31(6): 360-365.
141. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain, *Anesthesiology*, 1971;34: 50-59.
142. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 19;150(3699): 971-9.
143. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire . *Pain*, 1987 ;30: 191-197
144. Mercedes Rincon Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases; *Trends in Immunology*, 2012; 33(11): 571-577
145. Merskey H. *An Investigation of Pain in Psychological Illness*. DM Thesis. Oxford, UK: Oxford University; 1964.
146. Mezentsev VA. Meta-Analysis of the Efficacy of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs vs. Opioids for SWL using Modern Electromagnetic Lithotripters. *International Braz J Urol* 2009; 35 (3): 293-298.

147. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (194): 417–449.
148. Miyawaki T, Maeda S, Shimada M. Elevation of plasma interleukin-6 level in patients undergoing oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:15-20.
149. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology* 2002; 96:725–41
150. Morse Z, Tump A, Kevelham E. Ibuprofen as a pre-emptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology* 2006;94:59—63.
151. Murphy PG, Grondin J, Altares M, Richardson PM. Induction of interleukin-6 in axotomized sensory neurons. *J. Neurosci*. 1995; 15: 5130–5138.
152. Nichols ML, Allen BJ et al. "Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor." *Science* 1999; 286(5444): 1558-1561.
153. Nicoletti M, Neri G, Maccauro G, et al. Impact of neuropeptide substance P an inflammatory compound on arachidonic acid compound generation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 ;25(4):849-57.
154. Niederhagen B, Braumann B, Dierke-Dzierzon C, Albrecht S. Postoperative Schmerzen nach Eingriffen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 1997;1(1-6): 229-234.
155. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part II: Clinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2013;27(2): 3605-3619.
156. Noemí Bronstein-Sitton Acid-Sensing Ion Channels:Structure and Function Modul at or No.18 Spring 2004 www.alomone.com .
157. Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. *Pain* 2002;96:57–62.
158. Olgart L. "A breakthrough in the research on pain. Survey of the synaptic network may result in new analgesics." *Lakartidningen* 1997; 94(48): 4461-6.
159. Oncul AMT, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S , Ozturk A, Ucok C. Postoperative Analgesia in Impacted Third Molar Surgery: The Role of Preoperative Diclofenac Sodium, Paracetamol and Lornoxicam. *Med Princ Pract* 2011; 20:470–476.
160. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesth Analg* 2010;110:1170–9.

161. Ong CKS, Seymour RA. Pathogenesis of Postoperative Oral Surgical Pain. *Anesth Prog* 2003;50:5-17.
162. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757–73.
163. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VCL. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:771—6.
164. Osuka K, Suzuki Y, Saito K, Takayasu M, Shibuya M. Changes in serum cytokine concentrations after neurosurgical procedures. *Acta Neurochirurgica* 1996;138(8): 970-976.
165. Osunde OD, Saheeb BD. Effect of age, sex and level of surgical difficulty on inflammatory complications after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14(1):7-12.
166. Otsuka, M.; Yoshioka, K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol. Rev.* 1993, 73, 229–308.
167. Panerai AE, Locatelli L, Sacerdote P. Inhibitory effect of NSAIDs on the chemotaxis induced by substance P on human monocytes and polymorphonuclear cells. *Ann Ist Super Sanita.* 1993;29(3):375-7.
168. Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133.
169. Perl ER, Kumazawa T, Lynn B, Kenins P. Sensitization of High Threshold Receptors with Unmyelinated (C) Afferent Fibers. *Progress in Brain Research* 1976: 43: 263–277.
170. Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I. A double-blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgeryI. *Drugs* 1993; 46(Suppl. 1):168–170.
171. Piotrowski C. Review of the psychological literature on assessment instruments used with pain patients. *NA J Psychol.* 2007; 9:303–306.
172. Planas ME et al., "Oral metamizol (1 g and 2g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower 3rd molar surgery pain-randomized double-blind multicenter study", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998;53(6): 405-409.
173. Pouchain EC, Costa FWG, Bezerra TP, Soares ECS. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth,

- prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(7):876-84.
174. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol* 2009 17:275–342.
 175. Ramsay MAE. Acute postoperative pain management. *BUMC PROCEEDINGS* 2000;13:244–247.
 176. Reber PU, Andrén-Sandberg, Schmied B, Büchler MW. Cytokines in surgical trauma: cholecystectomy as an example. *Dig Surg.* 1998;15(2):92-101.
 177. Rosenkranz B, Lehr KH, Mackert G, Seyberth HW. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;42: 593-598.
 178. Sacerdote P, Levrini L. Peripheral Mechanisms of Dental Pain: The Role of Substance P. Mediators of Inflammation. Volume 2012, Article ID 951920, 6 pages doi:10.1155/2012/951920.
 179. Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: Review of the literature *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:146-52
 180. Savin J, Ogden GR. Third molar surgery--a preliminary report on aspects affecting quality of life in the early postoperative period. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 35(4):246-53.
 181. Schaible HG, Schmidt RF. Nozizeption und Schmerz. *Physiologie des Menschen.* R. F. Schmidt, F. Lang. Berlin, Springer-Verlag:2007: 324-342.
 182. Schaible HG. Pathophysiologie des Schmerzes. *Orthopäde* 2007;36: 8-16
 183. Severini C et al. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54:285.
 184. Seybold VS. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(194):451-91.
 185. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23(6):410-8.
 186. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1984;13(6):457-85.
 187. Seymour RA. Dental pain. 3.The measurement of pain. *Dent Update* 1983; 10: 446–454.
 188. Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhania AP. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012 ; 3(2): 144–147.
 189. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs.* 2003; 63(9):855-67.

190. Simone JL, Jorge WA, Horliana ACRT, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res.* 2013; 27(3):266-71.
191. Singla NK, Desjardins PJ, Chang PD. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: Dental extraction, bunionectomy, joint replacement, and soft tissue surgery *PAIN* 2014; 155: 441–456
192. Sotto-Maior BS, Senna PM, de Souza Picorelli Assis NM. Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg.* 2011 ;22(2):758-62.
193. Stein C, Machelska H. Modulation of Peripheral Sensory Neurons by the Immune System: Implications for Pain Therapy. *Pharmacol Rev* 2011;63:860–881.
194. Studer RO et al. *Helv. Chim. Acta*1973; 56:860.
195. Susarla SM, Blaeser BF, Magalnick D. Third molar surgery and associated complications *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2003; 15:177–186.
196. Szolnok G, Szendi-Horváth K, Seres L, Boda K, Kemény L. Manual lymph drainage efficiently reduces postoperative facial swelling and discomfort after removal of impacted third molar. *Lymphology* 2007; 40: 138-142.
197. Tamm I, Cardinale I, Krueger J, Murphy JS, May LT, Sehgal PB. Interleukin 6 decreases cell-cell association and increases motility of ductal breast carcinoma cells. *J Exp Med.* 1989; 170:1649–1669.
198. Tavares MG, Machado AP, Motta BG, Borsatto MC, Rosa AL, Xavier SP. Electro-acupuncture efficacy on pain control after mandibular third molar surgery. *Braz Dent J* 2007 18(2): 158-162.
199. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P . The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996;53 suppl.:1-10.
200. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, to methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 48:945–52.
201. Tsou K, Jang CS. Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral micro-injection. *Sci Sin.* 1964 ;13:1099-109.
202. Turner RJ, Vink R. The Role of Substance P in Ischaemic Brain Injury. *Brain Sci.* 2013; 3(1), 123-142.
203. Van Buren J, Kleinknecht RA. An evaluation of the McGill pain questionnaire for use in dental pain assessment. *Pain* 1979; 6(1): 23–33.

204. Velásquez GC, Santa Cruz LA, Espinoza MA. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014 ;28(2):153-8.
205. Vellani V, Franchi S, Prandini M, Moretti S, Castelli M, Giacomoni C, Sacerdote P. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res* 2013 12;6:111-20.
206. Vlahov V. *Medinfo*. 2007; 12: 1-2.
207. Wall PD, Waxman S, Basbaum AI. Ongoing activity in peripheral nerve: injury discharge. *Exp Neurol* 1974;45:576–89.
208. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33:289-90.
209. Wang H, Kohno T, Amaya F, Brenner GJ, Ito N, Allchorne A, Ji RR, Woolf CJ. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*. 2005; 31:25(35):7986-92.
210. Wang JK. Analgesic Effect of Intrathecally Administered Morphine. *Regional Anesthesia*: 1977; 2 (3):3-8.
211. Watkins LR, Maier SF and Goehler LE Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995;57:1011–1026.
212. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
213. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*. 2002; 82(4):981-1011.
214. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450–455.
215. White PF, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management. *Anesthesiology* 2010; 112:220 –5.
216. Winter L, Bass E, Recant B, Cahaly JF. Analgesic activity of ibuprofen in postoperative and surgical pain. *Oral Surg* 1978;45:159-66.
217. Wolf J, Rose-John S, Garbers C: Interleukin-6 and its receptors: A highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014, 70:11-20.
218. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain *Pain* 2011; 152: S2–S15

219. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity Nature 1983; 306: 686-688.
220. Woolf CJ, Allchome A, Safieh-Garabedian B, Poole S. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumor necrosis factor α . Br J Pharmacol 1997;121:417-424.
221. Woolf CI. Somatic pain-pathogenesis and prevention. British Journal of Anaesthesia 1995; 75: 169-176.
222. Woolf CI, Chong Mun-Seng. Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization Anest Analg 1993; 77:362-79.
223. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. J Clin Invest. 1998; 15;101(2):311-20.
224. Yamaguchi A, Sano K. Effectiveness of preemptive analgesia on postoperative pain following third molar surgery: Review of literatures. Japanese Dental Science Review 2013; 49: 131—138
225. Yang, P, Wen H, Ou S, Cui J, Fan D. IL-6 promotes regeneration and functional recovery after cortical spinal tract injury by reactivating intrinsic growth program of neurons and enhancing synapse formation. Exp. Neurol. 2012; 236, 19–27.
226. Yehuda Shavit, Fridel K., Beilin B. Postoperative pain Management and Proinflammatory Cytokines: Animal and Human Studies J Neuroimmune Pharm 2006; 1:443-451.
227. Yonga SL, Coulthardb P. Pain following day case oral surgery – an investigation into post-operative analgesia. Ambulatory surgery 2010;16.3.
228. Young-Soo Jung, Moon-Key Kim, Yoo Jung Um et al. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: Comparison on effect of preemptive analgesia Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:559-63.

Х. ПРИЛОЖЕНИЯ

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

за извършване на диагностични и лечебни оперативни процедури в Амбулаторията на Катедрата по орална хирургия, ФДМ-Пловдив на тема „ Преемптивна аналгезия при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари“

Подписаният.....ГОД.....

Гр./с/.....ул.....№.....тел.....

Диагноза.....

След разговор с д-р Нейчев успях да получа:

- 1.Цялостна информация за моето заболяване и отговор на зададените от мен въпроси.
- 2.Информация за ефекта от лечението,евентуалните рискове и усложнения,които могат да настъпят както по време на лечението, така и в следоперативния период.
- 3.Информация за необходимостта от вземането на венозна кръв (двукратно) с оглед проследяване ефекта от приложеното медикаментозно лечение.

В резултат на това, Аз давам съгласието си за провеждане на диагностични процедури,оперативно лечение и при необходимост лекарствена терапия.

Дата.....

Подпис.....

Приложение 2

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 2 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1.Пулсираща,туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2.Стрелкаща,остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3.Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4.Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5.Парализираща,свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6.Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7.Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8.Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9.Тежка,силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10.Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11.Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12.Уморяваща,изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13.Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14.Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15.Наказваща,жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____
болка

Непоносима

РРІ

0 няма болка _____
1 слаба _____
2 неудобство _____
3 безпокойство _____
4 ужасна _____
5 мъчителна _____

преди оперативната намеса

Д₁ _____ Д₂ _____ Д₃ _____ Д₄ _____ Д₅ _____

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 6 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1.Пулсираща,туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2.Стрелкаща,остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3.Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4.Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5.Парализираща,свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6.Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7.Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8.Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9.Тежка,силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10.Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11.Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12.Уморяваща,изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13.Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14.Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15.Наказваща,жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____
болка

Непоносима

РРІ

- Оняма болка _____
- 1 слаба _____
- 2неудобство _____
- 3безпокойство _____
- 4ужасна _____
- 5мъчителна _____

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 12 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1. Пулсираща, туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2. Стрелкаща, остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3. Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4. Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5. Парализираща, свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6. Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7. Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8. Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9. Тежка, силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10. Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11. Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12. Уморяваща, изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13. Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14. Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15. Наказваща, жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____

Непоносима болка

РРІ

- 0 няма болка _____
- 1 слаба _____
- 2 неудобство _____
- 3 безпокойство _____
- 4 ужасна _____
- 5 мъчителна _____

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 24 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1.Пулсираща,туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2.Стрелкаща,остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3.Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4.Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5.Парализираща,свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6.Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7.Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8.Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9.Тежка,силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10.Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11.Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12.Уморяваща,изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13.Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14.Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15.Наказваща,жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____
болка

Непоносима

РРІ

0 няма болка _____
1 слаба _____
2 неудобство _____
3 безпокойство _____
4 ужасна _____
5 мъчителна _____

Д₁ _____ Д₂ _____ Д₃ _____ Д₄ _____ Д₅ _____

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 48 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1. Пулсираща, туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2. Стрелкаща, остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3. Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4. Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5. Парализираща, свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6. Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7. Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8. Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9. Тежка, силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10. Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11. Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12. Уморяваща, изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13. Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14. Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15. Наказваща, жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____
болка

Непоносима

РРІ

0 няма болка _____
1 слаба _____
2 неудобство _____
3 безпокойство _____
4 ужасна _____
5 мъчителна _____

Д₁ _____ Д₂ _____ Д₃ _____ Д₄ _____ Д₅ _____

Въпросник

Име на пациента: _____ Дата: _____

Адрес: _____ тел: _____ Час: 72 час

Вид на болката

Оценка силата на болката

	Никаква	Слаба	Умерена	Силна
1.Пулсираща,туптяща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
2.Стрелкаща,остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
3.Болка в корена на зъба	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
4.Остра болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
5.Парализираща,свиваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
6.Разяждаща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
7.Изгаряща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
8.Тъпа и продължителна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
9.Тежка,силна болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
10.Слаба болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
11.Раздираща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
12.Уморяваща,изтощаваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
13.Разболяваща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
14.Плашеща болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
15.Наказваща,жестока болка	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

Без болка _____
болка _____

Непоносима

РРІ

0 няма болка _____
1 слаба _____
2 неудобство _____
3 безпокойство _____
4 ужасна _____
5 мъчителна _____

Д₁ _____ Д₂ _____ Д₃ _____ Д₄ _____ Д₅ _____

Приложение 3

Статистическа обработка на сравняваните дистанции от трите изследвани групи – предоперативно, на 24, на 48 и 72 постоперативен час

Д1 0h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,899

Д1 24h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,967

Д1 48h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,936

Д1 72h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,920

Д2 0h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,323

Д2 24h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,689

Д2 48h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,584

Д2 72h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,457

Д3 0h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,264

Д3 24h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,969

Д3 48h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,936

Д3 72h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,915

Д4 0 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,389

Д4 24 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,900

Д4 48 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,877

Д4 72 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,687

Д5 0 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,613

Д5 24 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,747

Д5 48 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,942

Д5 72 h

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо <--> Алгозон <--> Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,569

Приложение 4

Статистическа обработка на резултатите от измерването на дистанциите определящи постоперативния оток като функция на времето

Д1

Сравнявани групи	Приложен тест	Плацебо (N=20)		Алгозон (N=30)		Енетра (N=30)	
		p-value	Заключ.	p-value	Заключ.	p-value	Заключ.
0h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,513	НЕ	0,592	НЕ	0,858	НЕ
0h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		***		***	
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		***		***	
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		***		***	

Д2

Сравнявани групи	Приложен тест	Плацебо (N=20)		Алгозон (N=30)		Енетра (N=30)	
		p-value	Заключ.	p-value	Заключ.	p-value	Заключ.
0h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,189	НЕ	0,007	ДА	0,194	НЕ
0h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,011	ДА	***	
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,230	НЕ	***	
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,052	НЕ	***	

Д3

Сравнявани групи	Приложен тест	Плацебо (N=20)		Алгозон (N=30)		Енетра (N=30)	
		p-value	Заключ.	p-value	Заключ.	p-value	Заключ.
0h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,810	НЕ	0,0004	ДА	0,003	ДА
0h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,0003	ДА	0,0004	ДА
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,879	НЕ	0,611	НЕ
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,871	НЕ	0,411	НЕ

Д4

Сравнявани групи	Приложен тест	Плацебо (N=20)		Алгозон (N=30)		Енетра (N=30)	
		p-value	Заключ.	p-value	Заключ.	p-value	Заключ.
0h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,064	НЕ	0,000002	ДА	0,000001	ДА
0h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,00002	ДА	0,00003	ДА
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,569	НЕ	0,652	НЕ
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	***		0,463	НЕ	0,011	ДА

Д5

Сравнявани групи	Приложен тест	Плацебо (N=20)		Алгозон (N=30)		Енетра (N=30)	
		p-value	Заключ.	p-value	Заключ.	p-value	Заключ.
0h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,003	ДА	0,005	ДА	0,0001	ДА
0h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,004	ДА	0,001	ДА	0,0001	ДА
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,843	НЕ	0,683	НЕ	0,436	НЕ
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,027	ДА	0,970	НЕ	0,011	ДА

