

lek. Anna Dizner-Gołąb

Porównanie dwóch schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Kosson

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Kołacz

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026

Słowa kluczowe: analgezja z wyprzedzeniem (wyprzedzająca), analgezja prewencyjna, analgezja multimodalna, śródoperacyjne monitorowanie nocyciepcji, pooperacyjne monitorowanie bólu, zmienność rytmu serca (HRV), wskaźnik analgezja-nocyciepcja (ANI), metamizol (dipyrone), antrostomia wewnątrzustna metodą Caldwell-Luca, operacja rekonstrukcyjna szczęki.

Keywords: preemptive analgesia, preventive analgesia, multimodal analgesia, intraoperative nociception monitoring, postoperative pain monitoring, heart rate variability (HRV), analgesia nociception index (ANI), metamizole (dipyrone), intraoral antrostomy (Caldwell-Luc operation), reconstruction of the maxilla.

Składam serdeczne podziękowania moim Promotorom Panu dr. hab. n. med. Dariuszowi Kossonowi oraz Panu dr. n. med. Marcinowi Kołaczowi za cierpliwość oraz cenne wskazówki podczas powstawania tej pracy. Bardzo serdecznie dziękuję Pani Profesor Barbarze Lisowskiej za cenne uwagi, poświęcony czas i nieocenioną pomoc w realizacji projektu. Dziękuję Pani Profesor Marzenie Olesińskiej za wsparcie merytoryczne i motywacyjne. Dziękuję Panu dr. hab. n. med. Januszowi Trzebickiemu za możliwość przeprowadzenia przewodu doktorskiego w I Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM. Składam podziękowania dla Pani Izabeli Stępień za pomoc i współpracę podczas prowadzenia badania klinicznego.

Pracę dedykuję mojej Mamie i Córkom.

SPIS TREŚCI

A. Spis rycin	6
B. Spis tabel	9
C. Wykaz zastosowanych skrótów	12
D. Streszczenie w języku polskim	20
E. Streszczenie w języku angielskim (English abstract)	29
1. WSTĘP	37
1.1. Wprowadzenie	37
1.2. Antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca	41
1.2.1. Rys historyczny	41
1.2.2. Anatomia zatoki szczękowej	44
1.2.3. Fizjologia zatok szczękowych	49
1.2.4. Opis metody operacyjnej	51
1.3. Zabiegi rekonstrukcyjne w obrębie kości i zatoki szczękowej	53
1.4. Zagadnienia dotyczące opieki okołoperacyjnej	56
1.5. Znieczulenie do operacji w obrębie zatoki szczękowej	59
1.5.1. Przygotowanie przedoperacyjne	59
1.5.2. Znieczulenie ogólne	60
1.5.2.1. Drogi oddechowe	61
1.5.2.2. Śródoperacyjna kontrola krwawienia	62
1.5.2.3. Znieczulenie całkowicie dożylne (TIVA)	63
1.5.3. Znieczulenie regionalne	68
1.6. Monitorowanie pacjenta podczas zabiegu operacyjnego	70
1.6.1. Klasyczne monitorowanie podczas znieczulenia	70
1.6.2. Metody śródoperacyjnego monitorowania nocyciepcji	71
1.6.2.1. Podstawy fizjologiczne	71
1.6.2.2. Techniki monitorowania nocyciepcji i analgezji	75
1.6.2.3. Wskaźnik analgezja/nocyciepcja (ANI)	81
1.6.3. Monitorowanie głębokości znieczulenia	91

1.7.	Monitorowanie bólu pooperacyjnego	96
1.8.	Analgezia multimodalna	99
1.9.	Metamizol	102
1.9.1.	Charakterystyka substancji leczniczej	102
1.9.2.	Zastosowanie metamizolu w analgezji z wyprzedzeniem	106
2.	ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	111
2.1.	Założenia pracy	111
2.2.	Cel pracy	113
2.3.	Hipotezy badawcze	114
2.4.	Hipotezy statystyczne	115
3.	PACJENCI I METODY	116
3.1.	Procedury wstępne	116
3.2.	Opis badanych grup pacjentów	116
3.3.	Program badania	117
3.3.1.	Dobór pacjentów	117
3.3.2.	Kryteria kwalifikujące do badania	118
3.4.	Realizacja projektu badania	119
3.5.	Postępowanie anestezjologiczne	120
3.5.1.	Przygotowanie do zabiegu	120
3.5.2.	Przebieg znieczulenia	120
3.5.3.	Monitorowanie pacjentów podczas znieczulenia	121
3.5.4.	Opieka pooperacyjna	122
3.6.	Zagadnienia etyczne i sytuacje szczególne	122
4.	ANALIZA STATYSTYCZNA	123
5.	WYNIKI	127
5.1.	Charakterystyka badanych grup	127
5.2.	Porównanie parametrów badanych śródoperacyjnie	128

5.2.1.	Analiza międzygrupowa	128
5.2.2.	Analiza wewnątrzgrupowa	131
5.2.3.	Ocena korelacji między badanymi parametrami podczas znieczulenia i operacji	132
5.3.	Ocena zużycia remifentanylu oraz propofolu w badanych grupach	133
5.4.	Ocena korelacji między parametrem ANI a stopniem natężenia bólu mierzonych w skalach NRS i VAS	133
5.5.	Ocena natężenia bólu w skalach NRS i VAS w okresie pooperacyjnym	134
6.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	136
7.	WNIOSKI	155
8.	PODSUMOWANIE	157
9.	PIŚMIENNICTWO	160
10.	ZESTAWIENIE RYCIN	219
11.	ZESTAWIENIE TABEL	250
12.	ZAŁĄCZNIKI	303
12.1.	Zgoda Komisji Bioetycznej	303
12.2.	Informacja dla Pacjenta – wzór	304
12.3.	Świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym – wzór	305
12.4.	Lista randomizacyjna	307
12.5.	Karta monitorowania śródoperacyjnego – wzór	308
12.6.	Karta monitorowania bólu w okresie pooperacyjnym – wzór	309

A. Spis rycin

Rycina 1.	Uproszczony schemat powstawania bólu ostrego	219
Rycina 2.	RCIN 919058v. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.	220
Rycina 3.	RCIN 919057v. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.	221
Rycina 4.	RCIN 919057r. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.	222
Rycina 5.	Nathaniel Highmore, Corporis humani disquisitio anatomica.	223
Rycina 6.	Artykuł George'a Caldwell	224
Rycina 7.	Rozwój zatoki szczękowej	225
Rycina 8.	Kompleks ujściowo-przewodowy	226
Rycina 9.	Antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca	227
Rycina 10.	Monitor ANI	228
Rycina 11.	Schemat prawidłowego podłączenia elektrod ANI	228
Rycina 12.	Schemat blokowy wyliczeń parametru ANI	229
Rycina 13.	Zapis serii R-R w dwóch różnych stanach równowagi analgezji/nocycepcji podczas znieczulenia ogólnego	230
Rycina 14.	Skale oceny bólu NRS i VAS	231
Rycina 15.	Diagram sekwencji działań podczas procedury kwalifikacji pacjentów do badania klinicznego	232
Rycina 16.	Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości częstości rytmu serca (/min) podczas znieczulenia (HR1) i operacji (HR2) w badanych grupach	233
Rycina 17.	Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia (SBP1, DBP1, MAP) i operacji (SBP2, DBP2, MAP2) w badanych grupach	233
Rycina 18.	Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości wskaźnika ANI (–) podczas znieczulenia (ANI1) i operacji (ANI2) w badanych grupach	234
Rycina 19.	Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości wskaźnika BIS (–) podczas znieczulenia (BIS1) i operacji (BIS2) w badanych grupach	234

Rycina 20.	Wykres liniowy. Średnie wartości HR (1/min) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	235
Rycina 21.	Wykres liniowy. Średnie wartości SBP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	235
Rycina 22.	Wykres liniowy. Średnie wartości DBP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	236
Rycina 23.	Wykres liniowy. Średnie wartości MAP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	236
Rycina 24.	Wykres liniowy. Średnie wartości ANI (–) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	237
Rycina 25.	Wykres liniowy. Średnie wartości BIS (–) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach	237
Rycina 26.	Wykres liniowy Δ HR (1/min) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	238
Rycina 27.	Wykres liniowy Δ SBP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	238
Rycina 28.	Wykres liniowy Δ DBP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	239
Rycina 29.	Wykres liniowy Δ MAP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	239
Rycina 30.	Wykres liniowy Δ ANI (–) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	240
Rycina 31.	Wykres liniowy Δ BIS (–) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji	240
Rycina 32.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla	

	powtarzanych pomiarów HR w badanych grupach	241
Rycina 33.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów SBP w badanych grupach	241
Rycina 34.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów DBP w badanych grupach	242
Rycina 35.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów MAP w badanych grupach	242
Rycina 36.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów ANI w badanych grupach	243
Rycina 37.	Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów BIS w badanych grupach	243
Rycina 38.	Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami HR1, MAP1, BIS1 i ANI1 w grupach podczas znieczulenia	244
Rycina 39.	Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami HR2, MAP2, BIS2 i ANI2 w grupach podczas operacji	244
Rycina 40.	Wykresy pudełko-wąsy. Dawkowanie leków w badanych grupach podczas znieczulenia	245
Rycina 41.	Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami ANI, NRS i VAS	245
Rycina 42.	Wykres pudełko-wąsy. NRS 0 h	246
Rycina 43.	Wykres pudełko-wąsy. VAS 0 h	246
Rycina 44.	Histogram skategoryzowany. NRS 0 h	247
Rycina 45.	Histogram skategoryzowany. VAS 0 h	247
Rycina 46.	Wykresy macierzowe. Korelacje między NRS a VAS w grupie badanej (G1) w okresie pooperacyjnym	248
Rycina 47.	Wykresy macierzowe. Korelacje między NRS a VAS w grupie kontrolnej (G2) w okresie pooperacyjnym	249

B. Spis tabel

Tabela 1.	Technika chirurgiczna zabiegu Caldwell-Luca	250
Tabela 2.	Wskazania do wykonania operacji metodą Caldwell-Luca	251
Tabela 3.	Przedoperacyjne przygotowanie pacjenta do operacji w chirurgii szczękowo-twarzowej	252
Tabela 4.	Klasyfikacja stanu fizycznego pacjenta wg ASA	253
Tabela 5.	Struktura populacyjna ASA-PS dla operacji w obrębie szczęki	254
Tabela 6.	Wskazania do TIVA	254
Tabela 7.	Charakterystyka leków najczęściej stosowanych w TIVA	255
Tabela 8.	Metody monitorowania nocyciepcji	257
Tabela 9.	Zastosowanie monitorowania parametru ANI w opiece okołooperacyjnej	259
Tabela 10.	Metody monitorowania głębokości znieczulenia	260
Tabela 11.	Przeciwwskazania do stosowania metamizolu	262
Tabela 12.	Zestawienie hipotez statystycznych	263
Tabela 13.	Klasyfikacja otyłości wg WHO	266
Tabela 14.	Zestawienie monitorowanych parametrów podczas znieczulenia i operacji	266
Tabela 15.	Zestawienie krytycznych punktów czasowych podczas znieczulenia i operacji	267
Tabela 16.	Charakterystyka badanych grup	268
Tabela 17.	Porównanie międzygrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji	269
Tabela 18.	Porównanie międzygrupowe badanych parametrów w punktach czasowych znieczulenia i operacji	270
Tabela 19.	Porównanie wewnątrzgrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji	272
Tabela 20.	Porównanie międzygrupowe różnic wartości badanych parametrów między znieczuleniem i operacją (Δ)	273
Tabela 21.	Zmiany parametru HR ($^{\circ}$ /min) w stosunku do pomiaru 0 (Δ HR)	

	w punktach czasowych znieczulenia i operacji	273
Tabela 22.	Zmiany parametrów SBP, DBP i MAP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 (Δ SBP, Δ DBP i Δ MAP) w punktach czasowych znieczulenia i operacji	274
Tabela 23.	Zmiany parametru ANI w stosunku do pomiaru 0 (Δ ANI) w punktach czasowych znieczulenia i operacji	275
Tabela 24.	Zmiany parametru BIS w stosunku do pomiaru 0 (Δ BIS) w punktach czasowych znieczulenia i operacji	275
Tabela 25.	Wyniki testu Friedmana	276
Tabela 26.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego HR	277
Tabela 27.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego SBP	279
Tabela 28.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego DBP	281
Tabela 29.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego MAP	283
Tabela 30.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego ANI	285
Tabela 31.	Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego BIS	287
Tabela 32.	Porównanie AUC t-norm parametrów badanych w powtarzanych pomiarach między grupami	289
Tabela 33.	Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR1, MAP1, ANI1, BIS1) podczas znieczulenia	290
Tabela 34.	Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas znieczulenia	291
Tabela 35.	Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR2, MAP2, ANI2, BIS2) podczas operacji	292
Tabela 36.	Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas operacji	293
Tabela 37.	Dawkowanie leków zastosowanych w znieczuleniu TIVA (propofol, remifentanyl)	293
Tabela 38.	Korelacje rang Spearmana między parametrem ANI a oceną natężenia bólu w skalach NRS i VAS bezpośrednio po operacji	294
Tabela 39.	Międzygrupowe porównanie korelacji ANI, NRS i VAS	

	bezpośrednio po operacji	295
Tabela 40.	Porównanie międzygrupowe wartości NRS i VAS w okresie pooperacyjnym	296
Tabela 41.	Korelacje rang Spearmana NRS i VAS w okresie pooperacyjnym	297
Tabela 42.	Porównanie korelacji NRS i VAS między grupami w okresie pooperacyjnym	298
Tabela 43.	Zestawienie hipotez statystycznych badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji	299
Tabela 44.	Zestawienie hipotez statystycznych – czynność akcji serca (HR). Punkty czasowe.	300
Tabela 45.	Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie skurczowe (SBP). Punkty czasowe.	300
Tabela 46.	Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie rozkurczowe (DBP).Punkty czasowe.	300
Tabela 47.	Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie średnie (MAP). Punkty czasowe.	301
Tabela 48.	Zestawienie hipotez statystycznych – parametr ANI. Punkty czasowe	301
Tabela 49.	Zestawienie hipotez statystycznych – parametr BIS. Punkty czasowe	302

C. Wykaz zastosowanych skrótów

3D	trójwymiarowy (ang. <i>three-dimensional</i>)
4-AA	4-aminoantypiryna (ang. <i>4-aminoantipyrine</i>)
4-AAA	4-N-acetylaminoantypiryna (ang. <i>4-acetylaminoantipyrine</i>)
4-FAA	4-N-formyloaminoantypiryna (ang. <i>4-formylaminoantipyrine</i>)
4-MAA	4-N-metyloaminoantypiryna (ang. <i>4-methylaminoantipyrine</i>)
α	poziom istotności (ang. <i>significance level</i>)
cAAI	złożony wskaźnik słuchowych potencjałów wywołanych (ang. <i>composite auditory evoked potential index</i>)
ABP	tętnicze ciśnienie krwi (ang. <i>arterial blood pressure</i>)
AEP	słuchowe potencjały wywołane (ang. <i>auditory evoked potentials</i>)
AI	sztuczna inteligencja (ang. <i>artificial intelligence</i>)
ANFIS	adaptacyjny neuro-rozmyty system wnioskowania (ang. <i>Adaptive Neuro Fuzzy Inference System</i>)
ANOVA	analiza wariancji (ang. <i>analysis of variance</i>)
AOM	leki przeciwbólowe inne niż morfina (ang. <i>analgesics other than morphine</i>)
ARX	model autoregresji z zewnętrznym wymuszeniem (ang. <i>AutoRegressive with eXogenous input</i>)
ANI	wskaźnik analgezy/nocicepcji (ang. <i>analgesia nociception index</i>)
ANS	autonomiczny układ nerwowy (ang. <i>autonomic nervous system</i>)
ASA(PS)	klasyfikacja stanu fizycznego ASA (ang. <i>ASA Physical Status Classification System</i>)
ATP	adenozynotrójfosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
AUCt-norm	pole pod krzywą normalizowane przez czas (ang. <i>time normalized area under curve</i>)
AUGA	powrót świadomości podczas znieczulenia ogólnego (ang. <i>awareness under general anaesthesia</i>)
BIS	wskaźnik bispektralny (ang. <i>bispectral index</i>)

BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BPS	behawioralna skala oceny bólu (ang. <i>behavioral pain scale</i>)
BSR	współczynnik tłumienia impulsów (ang. <i>burst suppression ratio</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CARDEAN	wskaźnik głębokości analgezji sercowo-naczyniowej (ang. <i>cardiovascular depth of analgesia index</i>)
CAD	projektowanie wspomagane komputerowo (ang. <i>computer-aided design</i>)
CAM	wytwarzanie wspomagane komputerowo (ang. <i>computer-aided manufacturing</i>)
CB1	receptor kannabinoidowy typu 1 (ang. <i>cannabinoid receptor type 1</i>)
CB2	receptor kannabinoidowy typu 2 (ang. <i>cannabinoid receptor type 2</i>)
CBCT	stożkowa tomografia komputerowa (ang. <i>cone beam computed tomography</i>)
CCL2	chemokina C-C typu 2 (ang. <i>chemokine(C-C motif) ligand 2</i>)
CCL4	chemokina C-C typu 4 (ang. <i>chemokine (C-C motif) ligand 4</i>)
CCL7	chemokina C-C typu 7 (ang. <i>chemokine (C-C motif) ligand 7</i>)
C _e	stężenie leku w miejscu działania (ang. <i>effect compartment concentration</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C-L	operacja metodą Caldwellella-Luca
COX-1	cyklooksygenaza-1 (ang. <i>cyclooxygenase-1</i>)
COX-2	cyklooksygenaza-2 (ang. <i>cyclooxygenase-2</i>)
C _p	stężenie leku w osoczu (ang. <i>plasma concentration</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CPOT	behawioralna skala oceny bólu u pacjentów w OIT (ang. <i>Critical-Care Pain Observation Tool</i>)
CPSP	przewlekły ból pooperacyjny (ang. <i>chronic postsurgical pain</i>)
CSI	wskaźnik stanu świadomości mózgu (ang. <i>cerebral state index</i>)
CYP	cytochrom P450 (ang. <i>cytochrome P450</i>)
<i>d</i>	wielkość efektu <i>d</i> Cohena (ang. <i>Cohen's d effect size</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)

DILI	uszkodzenie wątroby spowodowane lekami (ang. <i>drug-induced liver injury</i>)
DoA	głębokość znieczulenia (ang. <i>depth of anaesthesia</i>)
DOR	receptor opioidowy delta (ang. <i>delta opioid receptor</i>)
DRGs	zwoje rdzeniowe (ang. <i>dorsal root ganglions</i>)
DWT	dyskretna transformacja falkowa (ang. <i>discrete wavelet transform</i>)
EDA	aktywność elektrodermalna (ang. <i>electrodermal activity</i>)
EKG	elektrokardiogram, elektrokardiografia (ang. <i>electrocardiogram/electrocardiography, ECG</i>)
EEG	elektroencefalogram/elektroencefalografia (ang. <i>electroencephalogram/electroencephalography</i>)
EMG	elektromiogram/ elektromiografia (ang. <i>electromyogram/electromyography</i>)
EtCO ₂	końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla (ang. <i>end-tidal carbon dioxide</i>)
EtO ₂	końcowo-wydechowe stężenie tlenu w mieszaninie wydechowej (ang. <i>end-tidal oxygen partial pressure</i>)
FESS	endoskopowa chirurgia zatok przynosowych (ang. <i>functional endoscopic sinus surgery</i>)
fNIRS	funkcjonalna spektroskopia w bliskiej podczerwieni (ang. <i>functional near-infrared spectroscopy</i>)
FPS	skala bólu według wyrazów twarzy (ang. <i>faces pain scale</i>)
G1	grupa badana
G2	grupa kontrolna
GABA	kwas gamma-aminomasłowy (ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GBR	sterowana regeneracja kości (ang. <i>guided bone regeneration</i>)
GSR	galwaniczna reakcja skóry (ang. <i>galvanic skin response</i>)
HBI	odstęp między uderzeniami serca (ang. <i>heart beats interval</i>)
HR	częstość rytmu serca (ang. <i>heart rate</i>)
HRV	zmienność rytmu serca (ang. <i>heart rate variability</i>)

HRV-HF	wysoka częstotliwość zmienności rytmu serca (ang. <i>high-frequency component of heart rate variability</i>)
HRV-LF	niska częstotliwość zmienności rytmu serca (ang. <i>low-frequency component of heart rate variability</i>)
IABP	inwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. <i>invasive arterial blood pressure</i>)
IFT	technika izolowanego przedramienia (ang. <i>isolated forearm technique</i>)
IgE	immunoglobulina E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
IL-1 β	interleukina 1 β (ang. <i>interleukin 1β</i>)
IL-6	interleukina 6 (ang. <i>interleukin 6</i>)
IL-18	interleukina 18 (ang. <i>interleukin 18</i>)
IoC	wskaźnik świadomości (ang. <i>index of consciousness</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
K _{ATP}	kanal potasowy zależny od ATP (ang. <i>ATP-sensitive potassium channel</i>)
KOR	receptor opioidowy κ (ang. <i>κ-opioid receptor</i>)
LDA	aspiryna w niskiej dawce (ang. <i>low-dose aspirin</i>)
LMZ	leki miejscowo znieczulające (ang. <i>local anaesthetics</i>)
LOC	poziom świadomości (ang. <i>level of consciousness</i>)
LPS	lipopolisacharyd (ang. <i>lipopolysaccharide</i>)
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i>)
MCI	wlew sterowany ręcznie (ang. <i>manually controlled infusion</i>)
MHS	złośliwy udar półkulowy (ang. <i>malignant hemispheric stroke</i>)
MLAEP	średniolatencyjne słuchowe potencjały wywołane (ang. <i>Middle Latency Auditory Evoked Potentials</i>)
MMA	analgezyja multimodalna (ang. <i>multimodal analgesia</i>)
MODS	zespół dysfunkcji wielonarządowej (ang. <i>multiple organ dysfunction syndrome</i>)
MOR	receptor opioidowy μ (ang. <i>μ-opioid receptor</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MWU	test U Manna–Whitneya (ang. <i>Mann–Whitney U test</i>)

<i>N</i>	liczebność grupy
<i>n</i>	liczebność podgrupy
NBP	nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. <i>non-invasive blood pressure</i>)
NFR	odruch zginania nocyceptywnego (ang. <i>nociceptive flexion reflex</i>)
NIABP	nieinwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. <i>non-invasive arterial blood pressure</i>)
NK	neurokinina (ang. <i>neurokinin</i>)
NMDA	N-metyl-D-asparaginian (ang. <i>N-methyl-D-aspartate</i>)
NO	tlenek azotu (ang. <i>nitric oxide</i>)
NoL	wskaźnik poziomu nocycepcji (ang. <i>nociception level index</i>)
NRS	numeryczna skala oceny bólu (ang. <i>numeric rating scale</i>)
NSCF	liczba wahań średniego przewodnictwa skórniego (ang. <i>number of fluctuations in mean skin conductance</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs</i>)
NTS	jądro pasma samotnego (ang. <i>nucleus tractus solitarii</i>)
OIH	hiperalgezja wywołana opioidami (ang. <i>opioid-induced hyperalgesia</i>)
OIT	oddział intensywnej terapii (ang. <i>intensive care unit, ICU</i>)
OMC	kompleks ujściowo-przewodowy (ang. <i>ostiomeatal complex</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system , CNS</i>)
<i>p</i>	prawdopodobieństwo testowe (ang. <i>p-value</i>)
P450	cytochrom P450 (ang. <i>cytochrome P450</i>)
PAG	istota szara okołowodociągowa (ang. <i>periaqueductal gray matter</i>)
PCA	analgezja kontrolowana przez pacjenta (ang. <i>patient-controlled analgesia</i>)
PKC	kinaza białkowa C (ang. <i>protein kinase C</i>)
PD	średnica źrenicy (ang. <i>pupil diameter</i>)
PDR	odruch źreniczny na światło (ang. <i>pupillary dilation reflex</i>)
pEEG	przetworzone EEG (ang. <i>processed electroencephalography</i>)

PEEP	dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe (ang. <i>positive end-expiratory pressure</i>)
PFC	kora przedczołowa (ang. <i>prefrontal cortex</i>)
PLR	odruch źreniczny na światło (ang. <i>pupillary light reflex</i>)
PNS	obwodowy układ nerwowy (ang. <i>peripheral nervous system</i>)
PONV	pooperacyjne nudności i wymioty (ang. <i>postoperative nausea and vomiting</i>)
PPG	fotopletyzmografia (ang. <i>photoplethysmography</i>)
PPGA	amplituda fotopletyzmograficzna (ang. <i>photoplethysmographic amplitude</i>)
PPI	źreniczny wskaźnik bólu (ang. <i>pupillometric pain index</i>)
Ppeak	ciśnienie szczytowe w drogach oddechowych (ang. <i>peak airway pressure</i>)
Pplateau	ciśnienie plateau w drogach oddechowych (ang. <i>plateau airway pressure</i>)
PPS	pletyzmografia tętna (ang. <i>pulse plethysmographic signals</i>)
PR	odruch źreniczny (ang. <i>pupillary reflex</i>)
PRD	odruch nocyceptywny źrenicy (ang. <i>pupillary reflex dilation</i>)
PRIS	zespół infuzji propofolu (ang. <i>propofol infusion syndrome</i>)
PSI	wskaźnik stanu pacjenta (ang. <i>patient state index</i>)
PT	temperatura obwodowa (ang. <i>peripheral temperature</i>)
qCON	ilościowy wskaźnik świadomości (ang. <i>quantum consciousness index</i>)
qNOX	ilościowy wskaźnik nocycepcji (ang. <i>quantum nociception index</i>)
RE	reakcja (odpowiedź) entropii (ang. <i>response entropy</i>)
Rho (ρ)	współczynnik korelacji rang Spearmana
RM	operacja rekonstrukcyjna szczęki (ang. <i>reconstruction of the maxilla</i>)
RP	nosogardło (ang. <i>rhinopharynx</i>)
RR	częstość oddechów (ang. <i>respiratory rate</i>)
R-R	odstęp R-R (ang. <i>R-R interval</i>)
RSA	arytmia zatokowa oddechowa (ang. <i>respiratory sinus arrhythmia</i>)

RVM	część brzuszno-dogłówna rdzenia przedłużonego (ang. <i>rostral ventromedial medulla</i>)
SAH	krwotok podpajęczynówkowy (ang. <i>subarachnoid hemorrhage</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SC	przewodnictwo skórne (ang. <i>skin conductance</i>)
SCL	poziom przewodnictwa skórne (ang. <i>skin conductance level</i>)
SDH	rogi grzbietowe rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord dorsal horns</i>)
SE	stan entropii (ang. <i>state entropy</i>)
SER	somatosensoryczna odpowiedź wywołana (ang. <i>somatosensory evoked response</i>)
SI	wskaźnik SNAP (ang. <i>SNAP index</i>)
SNS	współczulny układ nerwowy (ang. <i>sympathetic nervous system</i>)
SPI	chirurgiczny wskaźnik pletyzmograficzny (ang. <i>surgical pleth index</i>)
SpO2	wysycenie krwi tętniczej tlenem (ang. <i>peripheral saturation of oxygen</i>)
SPSS	program statystyczny (ang. <i>Statistical Product and Service Solutions</i>)
SVmR	odruch naczynioruchowy skóry (ang. <i>skin vasomotor reflex</i>)
TIVA	znieczulenie ogólne całkowicie dożylne (ang. <i>total intravenous anaesthesia</i>)
TIVA-MCI	znieczulenie ogólne całkowicie dożylne sterowane ręcznie (ang. <i>total intravenous anaesthesia – manually controlled infusion</i>)
TIVA-TCI	znieczulenie ogólne całkowicie dożylne sterowane docelowo (ang. <i>total intravenous anaesthesia – target controlled infusion</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TRP	kanały potencjału przejściowego, receptory TRP (ang. <i>Transient Receptor Potential</i>)
TRPA1	receptor ankirynowy przejściowego potencjału typu 1 (ang. <i>Transient Receptor Potential Ankyrin 1</i>)
TRPV1	receptor waniloidowy przejściowego potencjału typu 1 (ang. <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>)
UA	górne drogi oddechowe (ang. <i>upper airways</i>)
V1	odprowadzenie przedsercowe 1 (ang. <i>precordial lead V1</i>)

V5	odprowadzenie przedsercowe 5 (ang. <i>precordial lead V5</i>)
Vt	objętość oddechowa (ang. <i>tidal volume</i>)
V	objętość centralnego kompartmentu (ang. <i>central compartment volume</i>)
VAS	skala wizualno-analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WAVCNS	wartości analizy falkowej sygnałów z ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>wavelet analysis value for central nervous system</i>)

D. Streszczenie w języku polskim

Tytuł: „Porównanie dwóch schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym”.

Wstęp

Współczesna terapia bólu okołoperacyjnego opiera się na koncepcji analgezji multimodalnej, integrującej stosowanie analgetyków, koanalgetyków oraz technik znieczulenia regionalnego w celu optymalizacji leczenia przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych.

Analgezia z wyprzedzeniem (wyprzedzająca) polega na podaniu leków przeciwbólowych przed wystąpieniem bodźca nocyceptywnego, aby ograniczyć sensytyzację układu nerwowego po urazie chirurgicznym. Skuteczność analgezji wyprzedzającej jest kontrowersyjna w warunkach klinicznych, dlatego wprowadzono szerszą strategię określaną mianem analgezji prewencyjnej, uwzględniającą kontrolę bólu przez cały okres okołoperacyjny. Ten szerszy schemat nazywany „prewencyjnym leczeniem multimodalnym” i realizowany w ramach analgezji multimodalnej stanowi bardziej kompleksowe podejście niż analgezia wyprzedzająca. Analgetyki nieopiodowe są powszechnie stosowane w celu uzupełnienia działania opioidów podczas znieczulenia ogólnego.

Metamizol, jako silny analgetyk nieopiodowy, jest elementem schematów terapii bólu okołoperacyjnego, jednak jego zastosowanie w kontekście analgezji wyprzedzającej opisano w ograniczonej liczbie publikacji.

Monitorowanie homeostazy u pacjentów podczas znieczulenia ogólnego stanowi kluczowe zagadnienie w praktyce klinicznej. Precyzyjna ocena nocycepcji, obok kontroli stabilności hemodynamicznej i oddechowej podczas znieczulenia ogólnego, jest istotnym wyzwaniem współczesnej anestezjologii. Wprowadzenie dedykowanych metod monitorowania nocycepcji może ograniczyć występowanie powikłań wynikających z nieprawidłowego dawkowania analgetyków. Wiele prototypowych

urządzeń komercyjnych poddano ocenie pod kątem ich przydatności w monitorowaniu nocycepcji.

Monitor ANI (ang. *Analgesia Nociception Index*), opracowany przez zespół francuskich badaczy (MetroDoloris, Mdoloris Medical Systems, Lille, France), umożliwia śródoperacyjny pośredni pomiar nocycepcji w oparciu o znormalizowany parametr ANI obliczany w czasie rzeczywistym na podstawie analizy zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV). ANI przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 100 w skali niemianowanej, gdzie wyższe wyniki wskazują na przewagę układu przywspółczulnego nad współczulnym, co odpowiada niższemu poziomowi nocycepcji.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena zastosowania metamizolu w analgezji bólu ostrego u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej (antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca, operacja rekonstrukcyjna szczęki) w znieczuleniu ogólnym złożonym TIVA-MCI z zastosowaniem remifentanylu oraz propofolu, uzupełnionym znieczuleniem nasiękowym lidokainą w miejscu operowanym.

Hipotezy badawcze

1. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej zmniejsza poziom nocycepcji śródoperacyjnej.
2. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej zmniejsza poziom nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Problemy badawcze

1. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na poziom analgezji mierzonej pośrednio za pomocą parametru ANI podczas operacji i znieczulenia.
2. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na parametry hemodynamiczne: częstość rytmu serca (HR) oraz ciśnienie tętnicze (SBP, DBP, MAP) podczas operacji i znieczulenia.

3. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na stopień głębokości znieczulenia mierzony pośrednio za pomocą parametru BIS.
4. Ocena korelacji między badanymi parametrami (HR, MAP, ANI, BIS) w grupach badanej i kontrolnej podczas operacji i znieczulenia.
5. Ocena porównawcza dawkowania remifentanylu i propofolu w grupach badanej i kontrolnej.
6. Ocena korelacji między parametrem ANI a NRS i VAS bezpośrednio po operacji w grupach badanej i kontrolnej.
7. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po operacji.
8. Ocena korelacji między parametrami NRS a VAS po operacji w grupach badanej i kontrolnej.

Pacjenci i metody

Dla realizacji powyżej przedstawionego celu i problemów badawczych, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/186/2013), przeprowadzono prospektywne, randomizowane badanie u pięćdziesięciu pacjentów ($N = 59$) poddanych planowym operacjom w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu ogólnym metodą TIVA-MCI z zastosowaniem propofolu i remifentanylu oraz w znieczuleniu nasiękowym lidokainą miejsca operowanego. Zgodnie z listą randomizacyjną uczestników badania przydzielono losowo do dwóch grup.

Grupa badana (G1, $n = 30$) obejmowała pacjentów otrzymujących dożylnie 1,0 metamizolu w 100 ml roztworu 0,9% NaCl w 5-minutowym wlewie w schemacie analgezji wyprzedzającej, 10 minut przed operacją. Grupę kontrolną (G2, $n = 29$) stanowili pacjenci otrzymujący dożylnie 1,0 metamizolu w 100 ml roztworu 0,9% NaCl w 5-minutowym wlewie po zakończeniu znieczulenia ogólnego.

W przeprowadzonym badaniu, u pacjentów poddawanych znieczuleniu i operacji, pośrednio oceniano nocycepcję, wykorzystując parametr ANI. Stan hemodynamiczny określano na podstawie zapisu elektrokardiograficznego (HR) oraz wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP i MAP) mierzonych interwałową metodą

nieinwazyjną. Głębokość znieczulenia, ocenianą na podstawie aktywności bioelektrycznej mózgu, monitorowano za pośrednictwem indeksu bispektralnego (BIS™). Przeprowadzono także ocenę poziomu natężenia bólu u pacjentów w okresie pooperacyjnym w dwóch skalach: skali numerycznej (NRS) i wizualno-analogowej (VAS). Czas realizacji badań w wybranej grupie pacjentów wynosił 25 miesięcy.

Analizę statystyczną otrzymanych danych przeprowadzono u 58 pacjentów ($N = 58$; G1: $n = 30$ i G2: $n = 28$) przy użyciu programów SPSS v.29 oraz Statistica v.13.3. Porównania międzygrupowe i wewnątrzgrupowe badanych parametrów oraz oceny ich korelacji dokonano przy użyciu testów odpowiednich dla rodzaju danych. Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wyniki uznawano za istotne statystycznie, jeżeli wartość p była mniejsza lub równa przyjętemu poziomowi α . W badaniu uwzględniono ocenę wpływu metamizolu stosowanego w schemacie analgezji z wyprzedzeniem na parametry przedstawione w problemach badawczych.

Wyniki

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie wyników uzyskanych od pięćdziesięciu ośmiu pacjentów ($N = 58$). Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pod względem płci, wieku, wzrostu, masy ciała, BMI oraz oceny klinicznej stanu fizycznego pacjentów według klasyfikacji ASA. Nie zaobserwowano różnic między grupami w odniesieniu do czasu trwania znieczulenia i operacji, jak również rodzaju zabiegu.

Poniżej przedstawiono zestawienie najbardziej istotnych wyników:

1. Metamizol podany dożylnie w schemacie analgezji wyprzedzającej obniżył o 6-7 punktów wartości parametru ANI podczas operacji w grupie badanej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.
2. Metamizol podany dożylnie w schemacie analgezji wyprzedzającej spowodował obniżenie średniej częstości rytmu serca o około 3 uderzenia na minutę po rozpoczęciu operacji oraz zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP) po indukcji znieczulenia w grupie badanej. Różnice między grupami w zakresie ciśnienia tętniczego wynosiły odpowiednio około 5, 9 oraz 7 mmHg. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

3. Dożylnie podanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej wiązało się z mniejszym spadkiem wartości parametru BIS po indukcji znieczulenia w grupie badanej. Obserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami ($p = 0,008$), wynoszącą 8 punktów, o sile efektu zbliżonej do dużej ($d = 0,724$).
4. Analiza pól pod krzywą normalizowanych przez funkcję czasu (AUCt-norm) dla powtarzanych pomiarów zmiennych badanych śródoperacyjnie (HR, SBP, DBP, MAP, ANI, BIS) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami.
5. Wykazano wysokie ujemne korelacje HR/ANI w grupie kontrolnej oraz przeciętne ujemne korelacje w grupie badanej podczas znieczulenia i operacji. Ponadto stwierdzono przeciętną ujemną korelację MAP/ANI w grupie kontrolnej oraz bardzo słabą ujemną korelację w grupie badanej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.
6. Dawkowanie propofolu i remifentanylu nie różniło się w grupach.
7. Wykazano umiarkowaną korelację ANI/NRS oraz słabą korelację ANI/VAS w grupie badanej oraz słabe korelacje ANI/NRS i ANI/VAS w grupie kontrolnej bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. Wyniki nie były istotne statystycznie.
8. Natężenie bólu mierzonego w skalach NRS i VAS bezpośrednio po operacji nie zmniejszyło się u pacjentów otrzymujących metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej.
9. Metamizol podany dożylnie w schemacie analgezji pooperacyjnej wiązał się z niewielkim zmniejszeniem stopnia natężenia bólu w skali NRS bezpośrednio po operacji w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotności statystycznej wyniku.
10. Pomiędzy skalami NRS i VAS stwierdzono wysoką korelację w okresie pooperacyjnym. Nie stwierdzono różnic między grupami.

Wnioski

1. Podanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym wiązało się z obniżeniem wartości parametru ANI, jednak brak istotnych różnic między grupami wskazuje, że lek nie miał znaczącego wpływu na poziom

nocycepcji śródoperacyjnej. Nie można wykluczyć, że metamizol wywierał efekt zakłócający odczyty parametru ANI.

2. Podanie metamizolu w ramach analgezji wyprzedzającej obniżyło średnie wartości częstości rytmu serca w okresie operacji oraz ciśnienie tętnicze po indukcji znieczulenia, jednak brak istotnych różnic między grupami wskazuje, że schemat ten nie miał znaczącego wpływu na stabilność hemodynamiczną pacjentów.
3. Zastosowanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej, powodujące różnice w wartościach BIS po indukcji znieczulenia, może wpływać na zapotrzebowanie anestetyczne w początkowej fazie znieczulenia, jednak obserwacja ta nie przełożyła się na różnice w całkowitym dawkowaniu anestetyku między grupami. Nie można wykluczyć zakłócającego wpływu metamizolu na odczyty BIS.
4. Zastosowanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej nie wpływało istotnie na przebieg znieczulenia, oceniany na podstawie powtarzanych pomiarów badanych parametrów śródoperacyjnych między grupami (AUCt-norm).
5. W obu grupach objętych badaniem wykazano zależności między parametrami hemodynamicznymi a wskaźnikiem ANI, co sugeruje istnienie złożonego charakteru relacji między nocycepcją a odpowiedzią ze strony autonomicznego układu nerwowego przy braku istotnych różnic między strategiami analgezji.
6. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie zapotrzebowania na propofol i remifentanyl podczas znieczulenia ogólnego.
7. Parametr ANI mierzony bezpośrednio po zabiegu ma ograniczoną przydatność kliniczną jako wskaźnik intensywności bólu pooperacyjnego.
8. Analgezja wyprzedzająca z użyciem metamizolu nie zmniejszyła natężeń bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, ocenianego subiektywnymi skalami bólu (NRS i VAS).
9. Zmniejszenie stopnia nasilenia bólu, obserwowane u pacjentów otrzymujących metamizol bezpośrednio po operacji, może wskazywać na potencjalne korzyści tego schematu terapeutycznego.

10. Wykazano wysoką korelację między skalami NRS i VAS w okresie pooperacyjnym, co potwierdza ich wysoką zgodność w ocenie bólu pooperacyjnego i równoważną wartość kliniczną w badanej populacji.

Wniosek końcowy

Uzyskane wyniki nie potwierdzają postawionych hipotez, że metamizol stosowany w schemacie analgezji wyprzedzającej istotnie zmniejsza nocycepcję śródoperacyjną oraz nasilenie bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Podsumowanie

Na podstawie uzyskanych wyników nie można było jednoznacznie określić zasadności stosowania metamizolu w schemacie analgezji z wyprzedzeniem w zabiegach w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym. Metoda pomiaru nocycepcji (ANI) wskazywała na negatywną zależność między poziomem analgezji a podaniem leku w schemacie analgezji wyprzedzającej. W związku z tym założenie, że monitorowanie ANI trafnie odzwierciedla wpływ metamizolu na poziom analgezji, budzi wątpliwości w świetle znanych właściwości przeciwbólowych leku.

Metamizol podany w schemacie analgezji wyprzedzającej nie zmniejszył poziomu bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Zaobserwowane obniżenie nasilenia bólu u pacjentów otrzymujących lek bezpośrednio po operacji wskazuje na potencjalne korzyści kliniczne wynikające z tego schematu terapeutycznego. Obserwowany spadek ciśnienia tętniczego po indukcji znieczulenia, wynikający z podania metamizolu, jest zgodny z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. W celu uniknięcia tego efektu należy rozważyć redukcję dawek leków do indukcji lub rezygnację z metamizolu w analgezji wyprzedzającej. Wykryte osłabienie korelacji między parametrami ANI i HR oraz ANI i MAP w grupie badanej sugeruje, że metamizol modyfikuje naturalne powiązania między badanymi parametrami w okresie śródoperacyjnym, co może wynikać z mechanizmu działania leku.

Niniejsza praca posiada pewne ograniczenia, które należy uwzględnić przy interpretacji uzyskanych wyników. Zebrane dane nie pozwalają jednoznacznie wykluczyć wpływu metamizolu na wiarygodność śródoperacyjnych parametrów

monitorowania nocyciepcji (ANI) oraz głąbokości znieczulenia (BIS). Relatywnie niewielka liczebność próby zwiększa ryzyko błędu oraz ogranicza moc statystyczną badania, szczególnie w odniesieniu do wykrywania subtelnych różnic między grupami w zakresie analizowanych parametrów. Badanie wykonano w jednym ośrodku klinicznym, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników na populację pacjentów poddawanych innym metodom znieczulenia oraz zabiegom operacyjnym. Nocyciepcja śródoperacyjna w badaniu była oceniana pośrednio za pomocą parametru ANI, który nie stanowi jej bezpośredniego miernika i może być modyfikowany przez inne czynniki, nie związane z bodźcami bólowymi. Zastosowanie lidokainy do znieczulenia nasiękowego miejsca operowanego mogło wpłynąć na ograniczenie intensywności bodźców bólowych, potencjalnie maskując różnice wynikające z zastosowania analgezji wyprzedzającej metamizolem. Ocena natężenia bólu pooperacyjnego opierała się na subiektywnych skalach: NRS i VAS, co również stanowi potencjalne źródło błędu pomiarowego. Ponadto ocena natężenia bólu pooperacyjnego została ograniczona do bezpośredniego okresu po zabiegu, co nie pozwala na wnioskowanie o długoterminowym wpływie metamizolu na kontrolę bólu pooperacyjnego. Badanie nie obejmowało oceny stężenia metamizolu ani jego metabolitów, co uniemożliwiło analizę zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych.

Uzyskane wyniki sugerują, że rutynowe stosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym nie przynosi istotnych korzyści klinicznych w zakresie redukcji nocyciepcji śródoperacyjnej ani bólu pooperacyjnego. Podanie metamizolu po zakończeniu znieczulenia ogólnego jest porównywalne pod względem skuteczności analgetycznej do jego zastosowania przed rozpoczęciem zabiegu, co może upraszczać schematy postępowania przeciwbólowego. Ponadto uzyskane wyniki wskazują, że parametr ANI, pomimo swojej przydatności w monitorowaniu odpowiedzi autonomicznej, nie stanowi wystarczającego wskaźnika do oceny nasilenia bólu pooperacyjnego, a jego interpretacja powinna być zawsze uzupełniana oceną subiektywną pacjenta. Wyniki badania podkreślają, że metamizol może pełnić rolę wspomagającą w multimodalnej analgezji pooperacyjnej, jednak nie stanowi

kluczowego elementu strategii analgezji wyprzedzającej. W celu walidacji uzyskanych wyników, zwiększenia ich mocy statystycznej oraz możliwości uogólnienia ich na populację wskazane są dalsze badania obejmujące większe grupy pacjentów, różne rodzaje zabiegów chirurgicznych oraz dłuższe okresy obserwacji pooperacyjnej. Takie badania są uzasadnione w kontekście jednoznacznej oceny potencjalnych korzyści analgezji wyprzedzającej z zastosowaniem metamizolu.

E. Streszczenie w języku angielskim (English abstract)

PhD dissertation title: “Comparison of two therapeutic regimens for pain management using metamizole in patients undergoing maxillary sinus surgery under combined anaesthesia”.

Introduction

Contemporary perioperative pain management incorporates the concept of multimodal analgesia, which utilises analgesics and co-analgesics with different mechanisms of action, as well as regional anaesthetic techniques, to increase the effectiveness of therapy and reduce the risk of adverse effects.

Pre-emptive analgesia involves administering an analgesic and/or adjuvant before the onset of a nociceptive stimulus and aims to limit the adverse physiological consequences of surgical injury by preventing the sensitisation of the nervous system. There are controversies regarding the clinical effectiveness of pre-emptive analgesia. Therefore, a broader therapeutic strategy, known as preventive analgesia, has been adopted, prioritising the maintenance of pain control throughout the perioperative period. This broader approach is implemented within the framework of multimodal analgesia as ‘preventive multimodal treatment’ and represents a more comprehensive approach than pre-emptive analgesia alone. Non-opioid analgesics are commonly used as an adjunct to general anaesthesia with opioids.

Metamizole, a potent non-opioid analgesic, is also included in perioperative analgesia regimens, but the data available in the literature on its use in pre-emptive analgesia are limited and inconsistent.

Monitoring homeostasis in patients under general anaesthesia is a key issue in clinical practice. Accurate assessment of nociception, alongside the control of haemodynamic and respiratory stability during general anaesthesia, represents a significant challenge in modern anaesthesiology. The introduction of dedicated nociception-monitoring methods into clinical practice offers the potential to optimise intraoperative analgesia, thereby reducing the risk of complications associated with

inaccurate dosing of analgesic agents. Numerous commercial prototype devices have been evaluated regarding their utility in nociception monitoring.

The ANI (Analgesia Nociception Index) monitor, developed by a team of French researchers (MetroDoloris, Mdoloris Medical Systems, Lille, France), enables intraoperative indirect measurement of nociception based on a standardised ANI parameter calculated in real time from heart rate variability (HRV) analysis. The ANI is expressed on a dimensionless scale from 0 to 100, with higher values reflecting a predominance of parasympathetic over sympathetic activity, which corresponds to lower levels of nociception.

Aim of the study

This study aimed to evaluate the use of metamizole for acute pain management in patients undergoing maxillary sinus surgery (Caldwell–Luc antrostomy and maxillary reconstructive surgery) under combined general anaesthesia using total intravenous anaesthesia (TIVA-MCI) with remifentanyl and propofol, supplemented with lidocaine infiltration anaesthesia at the surgical site.

Research hypotheses

1. The use of metamizole in a pre-emptive analgesia regimen reduces intraoperative nociception.
2. The use of metamizole in a pre-emptive analgesia regimen reduces pain intensity in the immediate postoperative period.

Research objectives

1. Assessment of pre-emptive metamizole administration on the level of analgesia, indirectly measured using the ANI parameter during surgery and anaesthesia.
2. Evaluation of the impact of pre-emptive metamizole administration on haemodynamic parameters: heart rate (HR) and arterial blood pressure (SBP, DBP, MAP) during surgery and anaesthesia.
3. Assessment of the influence of pre-emptive metamizole administration on the depth of anaesthesia, measured indirectly using the Bispectral Index (BIS) parameter.

4. Evaluation of the correlation between the tested parameters (HR, MAP, ANI, BIS) in the study and control groups during surgery and anaesthesia.
5. Comparative assessment of remifentanyl and propofol dosing between the study and control groups.
6. Assessment of the correlation between the ANI parameter and the NRS and VAS scores immediately post-operatively in the study and control groups.
7. Evaluation of pre-emptive metamizole administration on the intensity of pain measured using the NRS and VAS scales after surgery.
8. Assessment of the correlation between NRS and VAS scores post-operatively in the study and control groups.

Patients and Methods

After obtaining a positive opinion from the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/186/2013), a prospective, randomised study was conducted in fifty-nine patients ($N = 59$) undergoing elective maxillary sinus surgery under combined general anaesthesia using a total intravenous anaesthesia–manual controlled infusion (TIVA–MCI) technique with propofol and remifentanyl, combined with local infiltration anaesthesia of the surgical field using lidocaine. According to the randomisation list, patients were allocated to two groups.

The study group (G1, $n = 30$) comprised patients who received intravenous metamizole 1.0 in 100 ml of saline solution (0.9% NaCl) in a 5-minute infusion as part of a pre-emptive analgesia regimen 10 minutes before surgery, whereas the control group (G2, $n = 29$) comprised patients who received intravenous metamizole 1.0 in 100 ml of saline solution administered as a 5-minute infusion after the completion of general anaesthesia.

In this study, nociception during anaesthesia and surgery was assessed indirectly using the Analgesia Nociception Index (ANI) monitor (MetroDoloris, Lille, France). Patients' haemodynamic status was monitored using heart rate (HR) derived from electrocardiogram recordings, as well as values of blood pressure (SBP, DBP, and MAP) measured using a non-invasive intermittent method. The depth of anaesthesia was evaluated based on the bioelectrical activity of the brain using the bispectral index

(BISTM). Postoperative pain was assessed using two scales: the Numerical Rating Scale (NRS) and the Visual Analogue Scale (VAS). The study was conducted over a period of 25 months.

Statistical analysis was performed on data from 58 patients ($N = 58$; G1 $n = 30$; G2, $n = 28$) using SPSS v.29 and Statistica v.13.3. Comparisons of the studied parameters and analyses of their correlations within the groups were conducted using tests appropriate for the data type. The significance level was set at $\alpha = 0.05$. Results were considered statistically significant if the p -value was less than or equal to this threshold. The study evaluated the effects of metamizole administered as part of a pre-emptive analgesia regimen on the parameters outlined in the research questions.

Results

Statistical analysis was performed on the results obtained from 58 patients. No significant differences were observed between the groups with respect to sex, age, height, weight, BMI, or ASA physical status classification. Similarly, there were no differences between the groups in terms of the duration of anaesthesia and surgery, or the type of surgical procedure.

The most significant results are summarised below:

1. Intravenously administered metamizole within a pre-emptive analgesia regimen reduced ANI values by 6-7 points during surgery in the study group. No statistically significant differences were found between the groups.
2. Intravenously administered metamizole within a pre-emptive analgesia regimen resulted in a decrease of the mean heart rate by approximately 3 beats per minute after mucous incision and reduced arterial blood pressure values (SBP, DBP, MAP) after induction of anaesthesia in the study group. The differences between the groups were approximately 5, 9, and 7 mmHg, respectively. No statistically significant differences were observed between the groups.
3. Intravenously administered metamizole within a pre-emptive analgesia regimen was associated with a smaller decrease in the BIS parameter after induction of anaesthesia in the study group. A statistically significant difference of 8 points between the groups was observed ($p = 0.008$), with a size effect close to large ($d = 0.724$).

4. Analysis of the time-normalised area under the curve (AUC_{t-norm}) for repeated intraoperative measurements of the studied variables (HR, SBP, DBP, MAP, ANI, BIS) revealed no statistically significant differences between groups.
5. High negative correlations were observed for HR/ANI in the control group and moderate negative correlations in the study group during anaesthesia and surgery. Furthermore, a moderate negative correlation was found for MAP/ANI in the control group and a very weak negative correlation in the study group. No statistically significant differences were found between the groups.
6. Dosing of propofol and remifentanyl did not differ between the groups.
7. A moderate correlation between ANI and NRS and a weak correlation between ANI and VAS were found in the study group, along with weak correlations: ANI/NRS and ANI/VAS in the control group immediately post-operatively. The results were not statistically significant.
8. Pain intensity measured using the NRS and VAS scales immediately after surgery did not decrease in patients receiving metamizole within a pre-emptive analgesia regimen.
9. Intravenously administered metamizole within a post-operative analgesia regimen was associated with a small reduction in pain intensity on the NRS scale immediately after surgery in the control group. The result was not statistically significant.
10. A high correlation between the NRS and VAS scales was found in the post-operative period. No differences were observed between the groups.

Conclusions

1. Administration of metamizole within a pre-emptive analgesia regimen in patients undergoing maxillary sinus surgery in combined general anaesthesia was associated with a decrease in ANI values. However, the lack of significant differences between the groups suggests that the drug had no substantial effect on intraoperative nociception levels. A potential confounding influence of the drug on ANI measurements cannot be excluded.

2. Metamizole, administered intravenously as part of a pre-emptive analgesia regimen, reduced average heart rate values during the operation and anaesthesia and arterial blood pressure following the induction of anaesthesia. Nevertheless, the absence of significant inter-group differences indicates that this regimen did not significantly impact the patients' haemodynamic stability.
3. The use of metamizole for preemptive analgesia, which led to differences in BIS values after induction of anaesthesia, may have influenced anaesthetic requirements during the initial phase. However, this did not result in differences in total anaesthetic dosage between groups. A confounding effect of the drug on BIS readings cannot be ruled out.
4. The use of metamizole for preemptive analgesia did not significantly affect the course of anaesthesia, as assessed by repeated intraoperative measurements of the parameters across groups (AUC_{t-norm}).
5. In both study groups, correlations were demonstrated between haemodynamic parameters and the ANI, confirming the complex nature of the relationship between nociception and the autonomic nervous system response, despite the lack of significant differences between the analgesia strategies.
6. The use of metamizole within a pre-emptive analgesia regimen did not result in a reduction in propofol and remifentanyl requirements during general anaesthesia.
7. The ANI parameter measured immediately post-operatively has limited clinical utility as an indicator of post-operative pain intensity.
8. Administration of metamizole, as part of a pre-emptive analgesia regimen, did not reduce pain intensity, measured with NRS and VAS scales, immediately after surgery in the study group.
9. The reduction in pain severity observed in patients receiving metamizole immediately after surgery may indicate the potential benefits of this therapeutic regimen.
10. A high correlation was demonstrated between the NRS and VAS scales in the post-operative period, confirming their high consistency in post-operative pain assessment and equivalent clinical value within the study population.

Final conclusion

The results obtained do not confirm the proposed hypotheses that metamizole used within a pre-emptive analgesia regimen significantly reduces intraoperative nociception and the intensity of pain in the immediate postoperative period.

Summary

Based on the obtained results, it was not possible to clearly determine the validity of using metamizole as part of a pre-emptive analgesia regimen for maxillary sinus procedures under combined anaesthesia. The nociception measurement method (ANI) indicated a negative correlation between the level of analgesia and the drug's administration as part of the pre-emptive analgesia regimen. Therefore, the assumption that ANI monitoring accurately reflects the effect of metamizole on analgesia is questionable, considering the drug's known analgesic properties.

Furthermore, metamizole administered as part of the pre-emptive analgesia regimen did not reduce pain levels in the immediate postoperative period. However, the reduction in pain intensity observed in patients receiving the drug immediately after surgery indicates the potential benefits of this therapeutic regimen. The decrease in blood pressure observed after metamizole administration following induction of anaesthesia is consistent with previously reported data. To avoid this effect, it may be advisable to reduce the dose of the induction agent or to withhold metamizole when using a preemptive analgesia regimen. The detected weakening of the correlations between ANI and HR, and between ANI and MAP, in the study group suggests that metamizole may alter the natural associations between the studied parameters during the intraoperative period, potentially reflecting the drug's mechanism of action.

The study has several limitations that should be taken into account when interpreting the findings. The collected data do not allow for the clear exclusion of the influence of metamizole on the reliability of intraoperative parameters of monitoring nociception (ANI) and depth of anaesthesia (BIS). The study was conducted on a relatively small sample size of patients, which constitutes a substantial risk factor for bias. The relatively small sample size reduced the statistical power of the study, especially with regard to detecting subtle differences between groups in the parameters

assessed. Moreover, the investigation was performed at a single clinical centre, potentially limiting the generalisability of the results to other patient populations undergoing different surgical procedures or anaesthetic techniques. Intraoperative nociception in this study was evaluated indirectly using the ANI parameter, which is not a direct measure of nociception and may be influenced by other factors unrelated to painful stimuli. The use of lidocaine for local infiltration anaesthesia at the surgical site may have reduced the intensity of nociceptive stimuli, potentially masking differences resulting from pre-emptive analgesia with metamizole. Postoperative pain assessment was based on subjective scales (NRS, VAS), which also represent a potential source of measurement error. In addition, postoperative pain assessment was limited to the immediate postoperative period, preventing conclusions regarding the long-term effects of metamizole on postoperative pain control. The study did not include measurements of metamizole or its metabolites, making it impossible to analyse pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships.

The results suggest that routine use of metamizole in a pre-emptive analgesia regimen in patients undergoing maxillary sinus surgery under combined anaesthesia does not provide significant clinical benefits in terms of reducing intraoperative nociception or postoperative pain. Administration of metamizole after the completion of general anaesthesia appears to be comparable in analgesic efficacy to its use before the procedure, which may simplify analgesic protocols. The results indicate that the ANI parameter, despite its usefulness in monitoring autonomic responses, is not a sufficient indicator for assessing postoperative pain intensity, and its interpretation should always be complemented by the patient's subjective assessment. The study highlights the importance of multimodal postoperative analgesia, in which metamizole may serve as an adjunctive agent but not a key component of a pre-emptive analgesia strategy. Further studies are warranted involving larger patient groups, a variety of surgical procedures, and extended follow-up periods to validate these findings, enhance their statistical power, and facilitate generalisation to wider patient populations. Such investigations are necessary to provide a definitive assessment of the potential benefits of pre-emptive analgesia with metamizole.

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Ból jest definiowany jako „nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane jako takie uszkodzenie” [1]. Nocycieczność stanowi „proces neuronalny kodowania bodźców szkodliwych” [1]. Częstość występowania bólu we wczesnym okresie pooperacyjnym jest zmienna i mieści się w zakresie od 31 do 80% [2, 3]. Ostry ból powstający po zabiegu chirurgicznym może negatywnie wpływać na przebieg rehabilitacji i zwiększać ryzyko powikłań. Niewystarczająca analgezyja wydłuża czas rekonwalescencji oraz pogarsza wyniki leczenia chirurgicznego. Ból nieprawidłowo leczony może ulegać zjawisku chronifikacji, czyli przekształceniu jego postaci ostrej w przewlekłą. Zakłócenia w przewodzeniu i przetwarzaniu bodźców bólowych zaburzają równowagę między wzmocnieniem a hamowaniem nocycieczności, co powoduje trwałe zmiany strukturalne na poziomie komórkowym i tkankowym, prowadząc do powstania przewlekłego bólu pooperacyjnego (ang. *chronic postsurgical pain*, CPSP). Ból przewlekły utrzymuje się powyżej trzech miesięcy [2-9]. Adekwatna terapia przeciwbólowa może zmniejszać ryzyko chronifikacji bólu po zabiegach operacyjnych [10].

Według klasycznego modelu powstawania bólu układ nocycieczny składa się z nocycieczników oraz wstępujących i zstępujących dróg przewodzenia. Nocycieczniki (receptory bólowe) to nagie zakończenia wyspecjalizowanych neuronów czuciowych zlokalizowane w tkankach obwodowych i trzewiach. Odbierają one bodźce bólowe i przekształcają je w impulsy elektryczne (sygnały nocycieczne). Proces ten określono jako transdukcja [7, 11-13]. Informacja nocycieczna z obwodowych receptorów bólowych przewodzona jest przez cienkie włókna aferentne typu C (niemielinowane) oraz A δ (mielinowane), które stanowią obwodowe wypustki pseudojednobiegunkowych neuronów czuciowych pierwszego rzędu. Ciała komórkowe tych neuronów zlokalizowane są w zwojach korzeni grzbietowych (ang. *dorsal root ganglia*, DRG), natomiast ich centralne aksony wnikają do rogów grzbietowych (tylnych) rdzenia

kręgowego (ang. *spinal cord dorsal horns*, SDH), gdzie tworzą synapsy z kolejnymi neuronami (drugiego rzędu) [7, 11-13]. Aksony neuronów drugiego rzędu, znajdujące się w sznurze przednio-bocznym rdzenia kręgowego, przewodzą sygnały nocycyptywne drogą rdzeniowo-wzgórzową do wzgórza oraz drogą rdzeniowo-siatkową do tworu siatkowatego pnia mózgu. Część projekcji dociera pośrednio do struktur układu limbicznego, w tym ciała migdałowego. Etap ten określany jest mianem transmisji [7, 11-13]. Projekcje nocycyptywne ze wzgórza (neuron trzeciego rzędu) docierają do pierwotnej, a następnie wtórnej (S1 i S2) kory somatosensorycznej, gdzie transmisje synaptyczne (glutaminergiczna – pobudzająca i gabaergiczna – hamująca) inicjują złożone procesy integracji sensorycznej, prowadzące do świadomego odczuwania bólu. Ten etap określany jest jako percepcja [7, 11-13]. Omówione zagadnienia zostały przedstawione na rycinie 1.

Drogi bólowe zstępujące, rozpoczynające się w korze przedczołowej i korze zakrętu obręczy, prowadzą sygnały do struktur układu limbicznego, takich jak ciało migdałowe (łac. *corpus amygdaloideum*, ang. *amygdala*), a także podwzgórze (łac., ang. *hypothalamus*), które anatomicznie należy do międzymózgowia, lecz funkcjonalnie stanowi integralny element układu limbicznego [7, 11-13]. Neurony biegnące z tych struktur tworzą synapsy w istocie szarej okołowodociągowej (łac. *substantia grisea periaqueductalis*, ang. *periaqueductal gray*, PAG), jądrze pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarius*, ang. *solitary nucleus*, NTS) i brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (łac. *medulla oblongata ventromedialis rostralis*, ang. *rostral ventromedial medulla*, RVM) [7, 11-13]. Stamtąd sygnały przemieszczają się do rogów tylnych rdzenia kręgowego (SDH). RVM działa jako ośrodek przekaźnikowy, integrujący sygnały bólowe, który odbiera informacje z wyższych ośrodków mózgu i przesyła sygnały w dół, wzdłuż rdzenia kręgowego. Ta zstępująca droga bólowa jest kluczowym elementem układu modulacji nocicepcji [7, 11-13]. W RVM zlokalizowane są wyspecjalizowane komórki ON (pobudzające) i OFF (hamujące), które modułują sygnały bólowe drogi wstępującej w rdzeniu kręgowym. Zmiany równowagi ich aktywności rzutują na ogólny poziom odczuwanego bólu. Dezaktywacja komórek ON i aktywacja komórek OFF powodują analgezję, zaś aktywacja komórek ON i

dezaktywacja komórek OFF wywołują hiperalgezę, wspierając utrwalanie bólu przewlekłego [14].

Alternatywny, niedawno przedstawiony przez R.C. Coghilla, model sieciowy nocycepcji jest koncepcją wartą uwagi. Autor przedstawia procesy nocyceptywne jako równoległe kodowanie populacyjne neuronów. Zbiorowa, rozproszona aktywność neuronów oraz połączenia równoległe pomiędzy nimi tworzą swego rodzaju sieć. Sieciowe oddziaływania między neuronami, poprzez zwiększenie liczby połączeń, pozwalają na większą plastyczność procesów neuronalnych [15]. Ponadto neurony nie są zawieszone w próżni, a oparte na strukturach tkanki łącznej z rezydującymi w sąsiedztwie komórkami mikrogleju. Mikroglej, „mózgowy układ immunologiczny”, także odgrywa złożoną rolę w nocycepcji poprzez uwalnianie neurotransmiterów i czynników prozapalnych, będąc istotnym elementem uczestniczącym w powstawaniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego i nocyplastycznego [16]. Te złożone mechanizmy neurofizjologiczne wskazują, że ból należy traktować jako zjawisko wielowymiarowe [17].

Mechanistyczne podejście do patofizjologii bólu ułatwiło zrozumienie oraz wyjaśnienie procesów nocycepcji w obrębie układu nerwowego. Idea monitorowania nocycepcji skryzalizowała się w miarę poznawania mechanizmów przewodzenia bodźców nocyceptywnych, a jej podstawy teoretyczne opierają się na analizie procesów neurofizjologicznych powstających w odpowiedzi na bodźce bólowe [7, 12, 13, 18]. Sygnały nocyceptywne są generowane w sposób ciągły. Stąd zmiany aktywności układu nerwowego, będące rezultatem odpowiedzi na bodźce bólowe, mogą być monitorowane [7, 19, 20]. Badania nad procesami fizjologicznymi nocycepcji stwarzają możliwość konstruowania trzech kategorii urządzeń monitorujących. Obejmują one prace nad badaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego, autonomicznego układu nerwowego oraz odruchów obwodowych [21-23]. Należy podkreślić, że wszystkie te metody monitorowania służą do pośredniej oceny nocycepcji.

Metody śródoperacyjnego monitorowania nocycepcji, oparte na analizie autonomicznych odruchów nerwowych, określają aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego, umożliwiając pośrednią ocenę równowagi między nocycepcją a antynocycepcją [24]. Jednym z tych urządzeń jest zaprojektowany i wdrożony do

komercyjnego użytkownika monitor ANI (Analgesia Nociception Index, MDoloris, France), oceniający równowagę pomiędzy nocycepcją i analgezą na podstawie analizy zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV) [25].

Analgezia definiowana jest jako „brak bólu w odpowiedzi na stymulację, która normalnie byłaby bolesna” [1]. Obecnie podstawą prowadzenia analgezji śródoperacyjnej oraz terapii bólu w okresie pooperacyjnym jest podejście multimodalne, polegające na „połączeniu odrębnych interwencji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania w ramach jednej dyscypliny, ukierunkowanych na różne mechanizmy powstawania bólu” [1]. Analgezia multimodalna wykorzystuje leki przeciwbólowe oraz adjuwantowe w połączeniu z technikami znieczulenia regionalnego. W wyniku synergistycznych i addytywnych efektów stosowanych analgetyków i koanalgetyków następuje poprawa jakości analgezji [26, 27]. Analgezia wyprzedzająca, z wyprzedzeniem (ang. *preemptive analgesia*) polega na podaniu leku przeciwbólowego i/lub adjuwantowego przed wystąpieniem bodźca nocyceptywnego w celu ograniczenia niekorzystnych następstw fizjologicznych urazu chirurgicznego. Postępowanie takie ma zapobiegać powstawaniu sensytyzacji układu nerwowego [27]. Obecnie uważa się, że podstawą prawidłowej analgezji nie jest czas podania leków, lecz utrzymanie kontroli analgezji przez cały okres śródoperacyjny i pooperacyjny. Takie działanie terapeutyczne definiuje się jako analgezę prewencyjną, a wywodzi się ona z koncepcji analgezji wyprzedzającej. Ten szerszy schemat jest realizowany w ramach analgezji multimodalnej jako „prewencyjne leczenie multimodalne” i stanowi bardziej kompleksowe podejście niż sama analgezia wyprzedzająca [27].

Istotne znaczenie w analgezji multimodalnej ma stosowanie analgetyków nieopiodowych [28]. Metamizol, jako silny analgetyk prosty, jest od dawna wykorzystywanym uzupełnieniem analgezji w okresie okołooperacyjnym [29]. Zastosowanie tego leku w schematach analgezji wyprzedzającej nie było jednak szeroko badane i prace dotyczące tego zagadnienia są nieliczne [29].

Prezentowana praca przedstawia wykorzystanie systemu monitorowania nocycepcji ANI do oceny skuteczności analgetyku prostego – metamizolu stosowanego w schemacie analgezji wyprzedzającej u pacjentów poddawanych planowym operacjom zatoki szczękowej.

1.2. Antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca

Wykonywaną w obrębie zatoki szczękowej radykalną antrostomię przednią (łac. *antroscopy radicalis anterior*, ang. *radical anterior antroscopy*) metodą Caldwell-Luca (C-L) opisano ponad 130 lat temu [30]. Ze względu na lepsze poznanie anatomii oraz fizjologii zatok przynosowych, a także rozwój technologiczny, metoda ta została stopniowo wyparta przez wprowadzenie w latach 20. XX wieku udoskonalanej do czasów współczesnych techniki endoskopowej, będącej mniej inwazyjną alternatywą. Operacja C-L jest obecnie rzadziej wykonywana i ograniczona do wskazań, w których zastosowanie procedur endoskopowych jest niemożliwe z przyczyn technicznych (Tabela 2.) [30]. Zazwyczaj zabieg antrostomii przedniej przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym, uzupełnionym obwodowym znieczuleniem nasiękowym lub blokadą nerwu szczękowego [31, 32].

1.2.1. Rys historyczny

Wiedza o istnieniu zatok przynosowych sięga czasów starożytności. W „Corpus Hippocraticum”, zbiorze pism obejmujących teorię i praktyki medyczne, którego autorstwo tradycyjnie przypisuje się Hipokratesowi (460 p.n.e - 377 p.n.e.) oraz kontynuatorom tradycji hipokratejskiej, znaleziono opisy wskazań do leczenia polipów zatok przynosowych [33].

W historii nowożytnej zatoki szczękowe zostały po raz pierwszy zilustrowane i dokładnie opisane przez Leonarda da Vinci (1452-1519) w roku 1489 (Ryciny 2-4) [34]. Opisy z okresu renesansu dotyczące stosunków anatomicznych w obrębie głowy, uwzględniające anatomię szczęk, obejmują dzieła, takie jak prace bolońskiego anatoma Jakuba Berengario da Carpi (1460-1530): „De fractura cranei” i „Isagogae breves”, który określał je jako górne żuchwy (łac. *mandibulae superioris*), oraz Wesaliusza (1514-1564): „De Humani Corporis Fabrica”, używającego określenia górne szczęki (łac. *maxillae superioris*) [35, 36]. Znaczący wkład w poznanie anatomii i fizjologii zatok przynosowych wniósł angielski anatom i chirurg Nathaniel Highmore (1613-1685), który przedstawił je dokładnie w dziele anatomicznym pt. „Corporis humani disquisitio anatomica” z roku 1651 (Rycina 5) [37, 38]. Highmore po raz

pierwszy opisał objawy kliniczne i zmiany patomorfologiczne powstające w przebiegu zapalenia zatok szczękowych. Próbował również stosować leczenie chirurgiczne za pomocą srebrnej igły, wbijanej przez pusty zębodół, w celu udrożnienia zatoki objętej stanem zapalnym. W nomenklaturze anglosaskiej zatoka szczękowa często nosi nazwę „zatoki Highmorea” (ang. *antrum of Highmore*), pochodzącą od jego nazwiska [37-39].

W 1660 roku niemiecki lekarz i anatom Konrad Wiktor Schneider (1614-1680), związany z Uniwersytetem w Wittenberdze, jako pierwszy dokładnie opisał błonę śluzową nosa. Wykazał on, że śluz pochodzący z zatok przynosowych nie jest produktem mózgu, lecz wytworem wyściełającej je błony śluzowej [40]. Znacznie później, w roku 1841, niemiecki anatom i patolog Fryderyk Gustaw Jakub Henle (1809-1885) opisał różne rodzaje tkanki nabłonkowej oraz funkcje nabłonka rzęskowego dróg oddechowych, co pozwoliło na pełniejsze zrozumienie funkcji dróg oddechowych, w tym również zatok przynosowych [41].

Trepanacja antralna, wykonywana z powodu ropnego zapalenia, była najczęstszą operacją zatoki szczękowej w XVIII i XIX wieku [38]. Przetokę ustno-antralną wytwarzano przez ekstrakcję zęba trzonowego w celu drenażu zakażonej treści z zatoki szczękowej. Dostęp do zatoki przez zębodół przez długi czas pozostawał procedurą standardową. Louis Lamorier, francuski chirurg i przyrodnik (1696-1777), członek Królewskiego Towarzystwa Naukowego w Montpellier i Królewskiej Akademii Chirurgów w Paryżu, w 1743 roku jako pierwszy otwierał zatokę szczękową z dostępu od strony jamy policzkowej, lecz opis dostępu chirurgicznego opublikował dopiero w roku 1768 [42]. Angielski chirurg John Hunter (1728-1793) jako pierwszy zalecał otwieranie zatoki szczękowej od strony przewodu nosowego środkowego [43]. Od roku 1761 metoda ta została rozpowszechniona przez francuskiego dentystę Anzelma Ludwika Bernarda Bréchillet-Jourdaina (1731-1816), który szeroko otwierał zatokę szczękową w celu jej okresowego płukania [44, 45].

Pod koniec XIX wieku polsko-niemiecki chirurg Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905) jako pierwszy wykonał nakłucie diagnostyczne zatoki szczękowej przez dolny przewód nosowy, wykorzystując go jako dostęp do zatoki [42,46]. Mikulicz-Radecki w 1886 roku jako pierwszy wprowadził koncepcję antrostomii do drenażu tej okolicy anatomicznej, zalecając wykonanie otworu w dnie jamy nosowej [46]. Rok

później, w Berlinie, Hermann Krause (1848-1921) zmodyfikował tę technikę, dodając rurkę drenażową [38]. Z kolei Karl K.H. Ziem (1850-1917) w 1886 roku opisał dostęp chirurgiczny do zatoki szczękowej poprzez wyrostek zębodołowy [38, 47]. W 1889 roku Ernst G.F. Küster (1839-1930), niemiecki lekarz i chirurg, ponownie zaproponował dostęp podwargowy (przez dół nadkłowy), tworząc niewielki otwór drenażowy. Otwór ten zamykał gumowym korkiem, usuwanym w celu przeprowadzania drenażu [38, 47].

W roku 1893 chirurg z Nowego Jorku, George W. Caldwell (1866-1946), wzorując się na technice Lamoriera, połączył drenaż wewnątrznosowy z dostępem nadkłowym, aby uzyskać dostęp do zatoki i umożliwić wykonanie drenażu przeznosowego, co ogromnie poprawiło wyniki leczenia [48]. Opisywana technika obejmowała także usunięcie zakażonej błony śluzowej zatoki szczękowej, zeszywanie nacięcia nad dołem nadkłowym oraz pozostawienie drenażu wewnątrznosowego pod małżowiną nosową. Swoją pracę opublikował w 1893 roku w *New York Medical Journal* (Rycina 6) [48]. Podobne operacje w obrębie zatoki szczękowej przeprowadzali angielski chirurg Robert Henry Scanes Spicer (1857-1925) oraz francuski chirurg Henry Paul Luc (1855-1925) [38]. Tym, co łączyło interwencje Caldwella i Luca, było przeciwotwarzenie zatoki szczękowej. Jednak metoda ta różniła się nieznacznie technicznie, mianowicie Luc przeprowadzał antrostomię z przeciwotwarzeniem w obrębie środkowej małżowiny, zaś Caldwell w dolnej. Zabieg ten wykonał również w 1896 roku we Wrocławiu Georg Boenninghaus (1860-1945), który wprowadził modyfikację umieszczając płat z błony śluzowej na powstałej fenestracji [38]. Henry Luc oficjalnie uznał pierwszeństwo Caldwella w opracowaniu metody, nazywanej do dziś operacją Caldwella-Luca [47]. Procedura ta stała się złotym standardem chirurgicznego leczenia przewlekłej choroby zatok szczękowych [49], aż do opracowania podstaw współczesnej chirurgii endoskopowej zatok przynosowych (ang. *functional endoscopic sinus surgery*, FESS) w 1985 roku przez Messerklingera i Kennedyego [50].

1.2.2. Anatomia zatoki szczękowej

Szczęka, kość szczękowa (łac. *maxilla*, os *maxillare*, ang. *maxilla*, *maxillary bone*) składa się z trzonu (łac. *corpus maxillae*, ang. *body of maxilla*) oraz czterech wyrostków: czołowego (łac. *processus frontalis*, ang. *frontal process*), jarzmowego (łac. *processus zygomaticus*, ang. *zygomatic process*), zębodołowego (łac. *processus alveolaris*, ang. *alveolar process*) i podniebiennego (łac. *processus palatinus*, ang. *palatine process*) [51, 52]. Łączy się ona z kością szczęki po przeciwnej stronie, a także z innymi strukturami kostnymi: kością czołową (łac. *os frontalis*, ang. *frontal bone*), sitową (łac. *os ethmoidale*, ang. *ethmoid bone*), podniebienną (łac. *os palatinum*, ang. *palatine bone*), nosową (łac. *os nasale*, ang. *nasal bone*), jarzmową (łac. *os zygomaticus*, ang. *zygomatic bone*), łzową (łac. *os lacrimale*, ang. *lacrimal bone*), lemieszem (łac. *vomer*, ang. *vomer*) oraz małżowiną nosową dolną (łac. *concha nasi inferior*, ang. *inferior turbinate*) [52].

Zatoka szczękowa (łac. *sinus maxillaris seu Highmori*, ang. *maxillary sinus*, *antrum of Highmore*) znajduje się w obrębie trzonu szczęki (łac. *corpus maxillae*, ang. *body of maxilla*) i jest największą z zatok przynosowych, osiągającą u osoby dorosłej objętość około 150 mm³ (zakres pomiędzy 100-250 mm³) [53]. Stanowi ona powietrzną przestrzeń występującą parzyście w trzonach obydwu szczęk [54]. Zatoka szczękowa powstaje jako pierwsza podczas rozwoju zatok przynosowych i proces ten rozpoczyna się już w 10. tygodniu życia płodowego [55]. Pierwotnie ma ona owalny kształt o gładkich ścianach. Szybki wzrost zatoki rozpoczyna się wcześniej, już w 17. tygodniu życia płodowego [56], zaś ośrodki kostnienia jej ścian pojawiają się między 16. a 21. tygodniem [55]. Objętość zatoki szczękowej po urodzeniu osiąga około 6-8 cm³, z jej najdłuższym wymiarem przednio-tylnym [57]. Powiększa się ona z wiekiem, ulegając stopniowej pneumatyzacji [58]. Tempo poszerzania się zatok szczękowych wynosi średnio około 2-3 mm/rok [56]. Pneumatyzacja zatoki szczękowej odbywa się w trakcie wyrzynania zębów stałych i może trwać do 20. roku życia u kobiet i 30. roku życia u mężczyzn (Rycina 7) [58].

Zatoka szczękowa zbudowana jest z podstawy (ściana przyśrodkowa, nosowa), trzech ścian: górnej (oczodołowej), tylnej (podniebiennej) i przedniej (szczękowej) oraz pięciu zachyłków (czołowego, podniebiennego górnego, podniebiennego dolnego,

jarzmowego i zębodołowego) [59]. U dorosłych ma ona kształt ułożonej prawie poziomo trójsiennej piramidy, z podstawą (ścianą przyśrodkową, nosową) stanowiącą część ściany bocznej jamy nosowej (łac. *cavitas nasi*, ang. *nasal cavity*) i wierzchołkiem sięgającym do wyrostka jarzmowego, tworzącym zachyłek jarzmowy (łac. *recessus zygomaticus*, ang. *zygomatic recess*) [54, 60]. W podstawie zatoki, powyżej poziomu jej dna, znajduje się rozwór szczękowy (łac. *hiatus maxillae*, ang. *maxillary hiatus*). Rozwór szczękowy jest terminem anatomicznym odnoszącym się do otworu kostnego w szczęcie. Jest on otoczony innymi strukturami kostnymi: z przodu wyrostkiem haczykowatym (łac. *processus uncinatus*, ang. *uncinate process*), od strony przednio-górnej kością łzową, od góry puszką sitową (łac. *bulla ethmoidalis*, ang. *ethmoidal bulla*), z tyłu kością podniebienną (łac. *os palatinum*, ang. *palatine bone*), zaś od dołu małżowiną nosową dolną [61]. Struktura ta, pokryta błoną śluzową i tkanką łączną, tworzy ujście zatoki szczękowej (łac. *ostium maxillare*, ang. *maxillary sinus ostium*) o średnicy około 5 mm (3-10 mm), przez które zatoka szczękowa otwiera się do lejka sitowego (łac. *infundibulum ethmoidale*, ang. *ethmoidal infundibulum*) [54].

W podstawie zatoki, tuż nad małżowiną nosową dolną, występują ciemiączka: przednie (łac. *fontanella nasi anterior*, ang. *anterior fontanelles*) i tylne (łac. *fontanella nasi posterior*, ang. *posterior fontanelles*) [54,62]. Ciemiączka przednie leżą w okolicy przedniodolnej wolnego brzegu wyrostka haczykowatego, zaś ciemiączka tylne w okolicy tylnodolnej. Są one pokryte błoną śluzową oraz tkanką łączną i mogą być miejscami dodatkowych ujść zatoki [54]. Ujścia dodatkowe występują z częstością około 4-5% u zdrowej populacji, zaś nawet do 25% u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok [63]. Wymiary ujść dodatkowych osiągają nawet 1 cm², przy czym większość występuje w ciemiączku tylnym [54].

Lejek sitowy (łac. *infundibulum ethmoidale*, ang. *ethmoidal infundibulum*) stanowi trójkątną przestrzeń o średnicy około 15 mm², ograniczoną przyśrodkowo przez wyrostek haczykowaty, bocznie przez blaszkę oczodołową (łac. *lamina orbitalis*, *lamina papyracea*, ang. *orbital lamina*) kości sitowej, zaś z tyłu przez puszkę sitową [54, 64]. Od strony przyśrodkowej łączy się on z przewodami nosowymi jamy nosowej poprzez szczeliny określane jako rozwory półksiężycowate dolny i górny (łac. *hiatuses semilunares inferior et superior*, ang. *semilunar hiatuses inferior and superior*) [54, 65].

Rozwór półksiężycowaty dolny jest umiejscowiony pomiędzy małżowiną nosową dolną i środkową w przewodzie nosowym środkowym, zaś rozwór półksiężycowaty górny leży pomiędzy tylną ścianą puszkii sitowej a blaszką podstawną małżowiny nosowej środkowej [54, 66]. Lejek sitowy stanowi fizjologiczną drogę odpływu wydzieliny z zatoki szczękowej i jest miejscem, do którego otwierają się również przednie komórki sitowe oraz w połowie przypadków zatoka czołowa [61]. Stanowi on istotną część kompleksu ujściowo-przewodowego (łac. *complexus ostiomeaticus*, ang. *ostiomeatal complex* – OMC) (Rycina 8) [67]. Kompleks ujściowo-przewodowy to boczny obszar ściany nosa, który drenuje komórki sitowe przednie oraz zatoki szczękowe i czołowe. Jest on położony bocznie od małżowiny nosowej środkowej i składa się z kilku komponentów, w tym przednich komórek sitowych, ujścia zatoki szczękowej, lejka sitowego, zachyłka czołowego, przewodu nosowego środkowego, rozworów półksiężycowatych, puszkii sitowej i wyrostka haczykowatego [58, 61]. Taka budowa anatomiczna utrudnia odpływ wydzieliny z zatok przynosowych, predysponując do przewlekłych stanów zapalnych [58, 61].

Strop zatoki szczękowej (ściana górna, oczodołowa) tworzy dno oczodołu. Kość, z której jest zbudowany, to bardzo cienka struktura zawierająca liczne kostne dehiscencje pokryte jedynie błoną śluzową. Stanowią one potencjalne wrota dla infekcji szerzących się w kierunku oczodołu [61]. W ścianie górnej, w kanale podoczodołowym (łac. *canalis infraorbitalis*, ang. *infra-orbital canal*) przebiega nerw podoczodołowy (łac. *nervus infraorbitalis*, ang. *infra-orbital nerve*) oraz tętnica podoczodołowa (łac. *arteria infraorbitalis*, ang. *intra-orbital artery*) [68]. Kanał podoczodołowy otwiera się na przedniej powierzchni szczęki w otworze podoczodołowym (łac. *foramen infraorbitale*, ang. *infra-orbital foramen*) około 1 cm poniżej krawędzi podoczodołowej [52, 60]. Ściana przednia (szczękowa) zatoki szczękowej, z otworem podoczodołowym, umiejscowionym w jej górnej części, ma również delikatną strukturę kostną [55]. Najcieńsza warstwa kości znajduje się pod otworem podoczodołowym i nad wyrostkiem zębodołowym kła, stanowiąc dół nadkłowy (łac. *fossa canina*, ang. *canine fossa*) [52, 61]. Ściana tylna (podniebienna), poprzez wyniosłość szczęki (łac. *tuberositas maxillae*, ang. *tuberosity of maxilla*), graniczy z dołem skrzydłowo-podniebiennym (łac. *fossa pterygopalatina*, ang. *pterygopalatine fossa*), który bocznie

łączy się z dołem podskroniowym przez szczelinę skrzydłowo-szczękową (łac. *fissura pterygomaxillaris*, ang. *pterygomaxillary fissure*), dawniej określaną jako szczelina skrzydłowo-podniebienna (łac. *fissura pterygopalatina*, ang. *pterygopalatine fissure*) [51]. Przyśrodkowo natomiast dół skrzydłowo-podniebienny łączy się z jamą nosową przez otwór klinowo-podniebienny [55, 59, 69].

Dół skrzydłowo-podniebienny zawiera zwój skrzydłowo-podniebienny (łac. *ganglion pterygopalatinum*, ang. *pteropalatine ganglion*), trzeci odcinek tętnicy szczękowej (łac. *arteria maxillaris*, ang. *maxillary artery*) z odgałęzieniami, m.in. odchodzącą od niej tętnicą klinowo-podniebienną (łac. *arteria sphenopalatina*, ang. *sphenopalatine artery*), część spłotu żylnego skrzydłowego (łac. *plexus venosus pterygoideus*, ang. *venous pterygoid plexus*) i nerw szczękowy (łac. *nervus maxillaris*, ang. *maxillary nerve*), który dzieli się na nerwy: jarzmowy (łac. *nervus zygomaticus*, ang. *zygomatic nerve*), podoczodołowy (łac. *nervus infraorbitalis*, ang. *infraorbital nerve*) oraz nerwy skrzydłowo-podniebienne (łac. *nervi pterygopalatini*, ang. *pterygopalatine nerves*) [51, 52]. Dno zatoki szczękowej utworzone jest przez jej ścianę dolną (zębodołową) i częściowo tylną (podniebienną), część wyrostka podniebiennego (łac. *processus palatinus*, ang. *palatine process*) oraz wyrostek zębodołowy (łac. *processus alveolaris*, ang. *alveolar process*). Ma ona najbardziej zróżnicowany kształt ze względu na wgłobienia tworzone przez zębodoły (łac. *alveoli dentales*, ang. *dental alveoli*). Kość tworząca tę ścianę ma zróżnicowaną grubość (0 - 12 mm) [55]. Stąd do zatoki mogą wnikać korzenie zębów trzonowych i przedtrzonowych, co przyczynia się do powstawania stanów zapalnych w tym rejonie. U noworodków dno zatok szczękowych znajduje się około 4 mm powyżej dna jamy nosowej. W wieku 8-9 lat są mniej więcej na tym samym poziomie [58]. U dorosłych dno zatoki znajduje się 0,5-1,25 cm poniżej dna jamy nosowej [55]. U pacjentów bezzębnych dochodzi do zaniku wyrostka zębodołowego szczęki, przez co dno może być usytuowane jeszcze niżej [54, 61]. Zazwyczaj najniższej położone miejsce dna zatoki znajduje się w okolicy pierwszego zęba trzonowego [61].

W niektórych wariantach anatomicznych zatok szczękowych występują komórki Hallera (komórki podoczodołowe). Po raz pierwszy zostały one opisane przez Alberta von Hallera (1708-1777), szwajcarskiego anatoma, w 1765 roku [70]. Stanowią one

niewielkie jamy powietrzne znajdujące się poniżej puszek sitowej (łac. *bulla ethmoidalis*, ang. *ethmoidal bulla*), wzdłuż sklepienia zatoki szczękowej, poniżej dolno-przyśrodkowej części dna oczodołu oraz bocznie od komórek sitowych. Mogą one występować jednostronnie lub obustronnie, osiągając różne rozmiary [58]. Pochodzenie komórek Hallera nie zostało do końca poznane, przypuszczalnie wywodzą się one z przednich lub tylnych komórek sitowych. Ich występowanie jest zmienne w populacji. Komórki Hallera stanowią możliwy czynnik etiologiczny nawracającego zapalenia zatok przynosowych. Poprzez zwężenie tylnej części lejka sitowego i rozworu szczękowego powodują upośledzenie wentylacji zatoki szczękowej [70]. Ponadto obecność komórek Hallera może zwiększać ryzyko urazów oczodołu podczas etmoidektomii [71]. Kolejnym wariantem anatomicznym, wpływającym na wentylację zatoki, jest wypełniona powietrzem małżowina nosowa środkowa (łac. *concha nasalis media*, ang. *middle turbinate*), określana jako małżowina puszkowa (łac. *concha bullosa*, ang. *concha bullosa /middle turbinate pneumatization*) [72].

W obrębie zatok szczękowych mogą występować przegrody. Są to cienkie wypustki istoty korowej kości, dzielące zatokę na kilka przedziałów w trzech płaszczyznach: poprzecznej, strzałkowej i poziomej. Częstość ich występowania jest zmienna (9,5-69%) i szacowana średnio na około 36% [73]. Zazwyczaj występują one w okolicy pierwszego lub drugiego zęba trzonowego [61, 74]. Przegrody obserwowano w każdej grupie wiekowej: u młodszych pacjentów jako przegrody pierwotne oraz częściej u bezzębnych pacjentów w starszym wieku jako przegrody pierwotne lub wtórne [73]. Powyżej opisane różnice anatomiczne mogą predysponować do występowania stanów zapalnych w obrębie zatok szczękowych.

Zatoka szczękowa jest unaczyniona głównie przez gałęzie tętnicy szczękowej, pochodzące z jej części skrzydłowo-podniebiennej, przede wszystkim tętnicę zębodołową górną tylną (łac. *arteria alveolaris posteriosuperior*, ang. *posterosuperior alveolar artery*) oraz gałęzie tętnicy podoczodołowej. Dodatkowo w unaczynieniu mogą brać udział drobne gałęzie pochodzące z tętnicy podniebiennej zstępującej (łac. *arteria palatina descendens*, ang. *descending palatine artery*) i tętnicy klinowo-podniebiennej (łac. *arteria sphenopalatina*, ang. *sphenopalatine artery*) [55, 75]. Tętnica zębodołowa górna tylna oraz tętnica podoczodołowa łączą się, tworząc podwójny łuk tętniczy,

otaczający zatokę szczękową [76]. Uszkodzenie tych naczyń może powodować krwawienie podczas zabiegu operacyjnego [75].

Ściany i błona śluzowa zatoki szczękowej są unerwione przez gałęzie nerwu szczękowego: nerw podoczodołowy oraz nerwy zębodołowe górne (środkowy, przedni i tylny) [55]. Zarówno łuk tętniczy, jak i rozgałęzienia nerwów zębodołowych górnych znajdują się w górnej części przedniej ściany szczęki, dzięki czemu można bezpiecznie usunąć kość w obrębie dołu nadkłowego przy minimalnym ryzyku ich uszkodzenia [54, 61]. W niektórych wariantach anatomicznych nerw podoczodołowy jest znacznie przesunięty w dół i łączy się ze sklepieniem zatoki szczękowej poprzez kreskę kostną, a otwór podoczodołowy znajduje się w dole nadkłowym. Stąd dostęp do zatoki szczękowej może być niemożliwy ze względu na ryzyko uszkodzenia nerwu [54].

1.2.3. Fizjologia zatok szczękowych

Główną funkcją zatok przynosowych jest oczyszczanie, nawilżanie i ogrzewanie wdychanego powietrza, możliwe dzięki działaniu aparatu śluzowo-rzęskowego [77]. Zatoki przynosowe stanowią barierę ochronną zapobiegającą wnikaniu patogennych mikroorganizmów do dalszych części układu oddechowego [78]. Odpowiadają one również za rezonans głosu podczas jego emisji oraz tworzą anatomiczną przestrzeń ochronną podczas urazu dla mózgozaszki i znajdującego się w niej mózgu [58].

Zatoki szczękowe, podobnie jak jamę nosową, wyściela nabłonek oddechowy, składający się głównie z rzęskowych komórek walcowatych. Jest on umiejscowiony na blaszce właściwej (lamina propria), zawierającej gruczoły surowicze i śluzowe oraz cienkościenne żyłki. Pomiedzy komórkami nabłonka znajdują się komórki kubkowe [58]. Wspólnie nabłonek i blaszka właściwa tworzą błonę śluzową. Błona śluzowa, wyścielająca nos i zatoki przynosowe, jest połączona z leżącą poniżej okostną i określana jako błona Schneidera [58]. Błona Schneidera ma zmienną grubość w zależności od płci i warunków anatomicznych [79]. W przeciwieństwie do innych części dróg oddechowych, zatoki mają mniej komórek rzęskowych, kubkowych i surowiczo-śluzowych, co czyni je podatnymi na wnikanie mikroorganizmów i stwarza korzystne warunki dla ich bytowania [61].

Oczyszczanie śluzowo-rzęskowe jest podstawowym mechanizmem obronnym dróg oddechowych chroniącym przed wdychanymi zanieczyszczeniami, alergenami i patogenami [80]. Dzięki działaniu aparatu śluzowo-rzęskowego, którego czynnymi składnikami są rzęski i śluz, zanieczyszczenia i patogeny są usuwane z dróg oddechowych [58]. Śluz jest wydzielany przez komórki kubkowe znajdujące się w nabłonku oraz gruczoły śluzowe blaszki właściwej. Tworzy on warstwę ochronną, zatrzymując unoszące się w powietrzu cząsteczki zanieczyszczeń wdychanych przez nos [80]. Jego głównym zadaniem jest wychwytywanie ciał obcych i ochrona przed wnikaniem patogenów (wirusów, bakterii i grzybów). Śluz ma konsystencję hydrożelu, składającego się w 97,5% z wody oraz 0,9% chlorku sodu. Pozostałe składniki to białka (1,1%) oraz polimery mucyny o dużej masie cząsteczkowej (0,5%) [81]. W skład białek śluzu wchodzi glikoproteiny, immunoglobuliny, histamina, laktoferyna, prostaglandyny i lizozym. Ponadto śluz zawiera składniki komórkowe: neutrofile i makrofagi [82]. Warstwę śluzu tworzą dwie części: cienka i wodnista podstawna warstwa zolu, która omywa rzęski, umożliwiając im swobodne poruszanie się, oraz powierzchniowa, gruba i lepka warstwa żelu odpowiedzialna za wychwytywanie zanieczyszczeń [80]. Rzęski działają w skoordynowany sposób. Poprzez ruch spiralny, przeciwnie do sił grawitacji, przesuwają warstwę żelu i uwięzione w niej cząsteczki w kierunku ujścia zatoki, a stamtąd do nosa i do tyłu do nosogardzieli. Proces ten odbywa się z prędkością około 6 mm/min [58]. Fizjologiczna flora bakteryjna w obrębie zatok szczękowych tworzy warstwę biofilmu w obrębie śluzu zatokowego i zawiera niepatogenne organizmy tlenowe i beztlenowe. Należą do nich: tlenowe paciorkowce β -hemolizujące, *Staphylococcus* spp. i *Haemophilus* spp. Organizmy beztlenowe, których jest mniej, obejmują szczepy *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* spp. i *Bacteroides* [58, 61]. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok prowadzi do wtórnej dysfunkcji rzęsek, nieprawidłowego wydzielania śluzu i upośledzenia funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego [61].

Zatoki przynosowe, w tym zatoki szczękowe, wchodzi w skład jednostki funkcjonalnej określanej jako górne drogi oddechowe (ang. *upper airways*, UA). Obecnie, anatomia funkcjonalna dzieli górne drogi oddechowe na trzy, wzajemnie zależne przestrzenie: kompleks ujściowo-przewodowy (ang. *ostiomeatal complex*,

OMC), zachyłek klinowo-sitowy (ang. *sphenoethmoidal recess*, SER) oraz nosogardło (ang. *rhinopharynx*, RP) (Rycina 8) [54,61]. Podstawową rolę w patogenezie zapalenia błon śluzowych zatok przynosowych odgrywa, opisany wcześniej, kompleks ujściowo-przewodowy, stanowiący podstawową jednostkę czynnościową zatok. Występujące u niektórych pacjentów kostne dehiscencje pokryte jedynie błoną śluzową mogą działać jako dodatkowe ujścia i punkty drenażu, gdy główny kompleks ujściowo-przewodowy jest zablokowany lub następuje zmiana ciśnienia w zatokach [61]. Zapalenie błony śluzowej górnych dróg oddechowych jest głównym czynnikiem patogenetycznym ich niedrożności. Niedrożność tych struktur może prowadzić do rozprzestrzeniania się zapalenia, predysponując do powstawania trwałych zaburzeń miejscowej odpowiedzi immunologicznej, a często współistniejące zmiany o podłożu alergicznym mogą wtórnie promować rozprzestrzenianie się infekcji [82,83]. Zalegający biofilm bakteryjny stanowi ważną miejscową przyczynę ogólnoustrojowej nieskuteczności antybiotyków oraz narastania antybiotykooporności, a dysbioza sprzyja rozwojowi infekcji i pogarsza jej przebieg [84].

1.2.4. Opis metody operacyjnej

Operacja Caldwell-Luca (C-L) jest techniką zewnętrznego dostępu do zatoki szczękowej. Wykonana w sposób klasyczny polega na uzyskaniu dostępu do zatoki wewnątrzustnie przez nacięcie w bruzdzie wargowej przedsionka jamy ustnej powyżej wyniosłości kła (dół nadkłowy), usunięciu zmienionej chorobowo błony śluzowej wyściełającej wnętrze zatoki szczękowej, a następnie wytworzenie drogi odpływu treści z zatoki (przeciwdrenażu) wewnątrznosowo poprzez dostęp od strony małżowiny nosowej środkowej (Luc) lub dolnej (Caldwell) [30, 85]. Technikę wykonania zabiegu przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 9.

Obecnie najczęściej wykonuje się zmodyfikowaną procedurę polegającą na otwarciu zatoki szczękowej z dostępu przez dół nadkłowy (dostęp Caldwell-Luca), z jednoczesnym oszczędzeniem błony śluzowej zatoki i rezygnacją z przeciwozwrotowania w obrębie przewodu nosowego dolnego [86]. Wówczas ruch rzęsek kieruje śluz w kierunku kompleksu ujściowo-przewodowego (OMC), a nie do chirurgicznie utworzonych fenestracji [86]. Chirurdzy także stosują modyfikację operacji C-L,

wykorzystując płat osteoplastyczny, aby uzyskać dostęp do zatoki szczękowej w celu usunięcia ciał obcych (korzeni zębów lub implantów) lub zmian masowych, takich jak kule grzybicze (mycetoma) oraz zębopochodne torbiele lub guzy [87]. W przeglądzie systematycznym Seigneur M. i wsp. opisali typy zabiegów stosowanych w celu usunięcia przemieszczonych implantów dentystycznych do światła zatoki szczękowej. Dostęp metodą C-L znalazł zastosowanie u 27,2% pacjentów z tym powikłaniem [88]. W pracy przeglądowej Hara Y. i wsp., dotyczącej metod stosowanych w leczeniu przypadków obecności ciała obcego w obrębie zatoki szczękowej w populacji japońskiej, przeanalizowano 112 artykułów z lat 1978-2017. Wśród 392 opisanych przypadków zabieg metodą C-L został przeprowadzony u 216 pacjentów, co stanowiło 55% [89].

Wskazania do stosowania tej metody operacyjnej obejmują między innymi: nawracające przewlekłe infekcje zatoki szczękowej, w tym spowodowane przyczynami jatrogennymi (przemieszczenie korzenia zęba do zatoki, torbiele zębów, nawracające polipy antrochoanalne, nowotwory złośliwe wymagające rozległego dostępu do dołu skrzydłowo-podniebiennego, dostęp do kanału Vidiana, podwiązanie tętnicy szczękowej wewnętrznej) (Tabela 2.) [87].

Zabieg jest względnie przeciwwskazany, gdy istnieje możliwość wykonania procedury mniej inwazyjną metodą endoskopową. Ponadto operacja C-L jest bezwzględnie przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej 7 lat ze względu na ryzyko uszkodzenia zawiązków zębów stałych. U dzieci starszych jest zabiegiem wykonywanym bardzo rzadko, jedynie w uzasadnionych przypadkach [87].

1.3. Zabiegi rekonstrukcyjne w obrębie kości i zatoki szczękowej

Operacje rekonstrukcyjne szczęki stanowią podstawę leczenia chirurgicznego pacjentów z ubytkami kostnymi o zróżnicowanej etiologii. Ich celem jest odtworzenie anatomii szczęki, co pozwala na przywrócenie prawidłowych funkcji żucia, mowy oraz poprawia estetykę twarzy. Zabiegi te są często niezbędnym etapem przygotowawczym do dalszego leczenia implantologicznego u pacjentów z zaawansowanym zanikiem wyrostka zębodołowego [90].

Ubytki w obrębie kości szczękowej stanowią istotny problem kliniczny, prowadząc do zaburzeń funkcjonalnych i estetycznych oraz ograniczając możliwości rehabilitacji protetycznej i implantologicznej [90]. Ich etiologia jest złożona i obejmuje czynniki miejscowe oraz ogólnoustrojowe. Najczęstszą przyczyną powstawania ubytków kości szczękowej jest utrata zębów, prowadząca do stopniowego zaniku wyrostka zębodołowego. W rezultacie braku obciążenia czynnościowego dochodzi do zmniejszenia gęstości i objętości kości [91]. Proces ten przebiega szczególnie intensywnie w obrębie kości szczękowej ze względu na jej gąbczastą strukturę. Największa dynamika zmian obserwowana jest w pierwszych miesiącach po ekstrakcji [92, 93]. Kolejnym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu ubytków jest przewlekłe zapalenie przyzębia z następczą destrukcją tkanki kostnej podtrzymującej zęby [91, 94]. Nieleczony stan zapalny może prowadzić do przewlekłego zapalenia kości (ang. *osteomyelitis*) oraz jej wtórnej martwicy, powodując tworzenie się rozległych ubytków. Do czynników predysponujących należą nielezione infekcje zębopochodne, immunosupresja oraz zaniedbania higieniczne [94]. Ubytki kostne powstają w wyniku urazów, których mechanizm determinuje zakres uszkodzeń. Rozległe ubytki szczęki są także następstwem leczenia chirurgicznego guzów nowotworowych oraz wrodzonych i nabytych wad gnatycznych [95]. Do przyczyn jatrogennych należą powikłania leczenia stomatologicznego, implantologicznego oraz chirurgicznego [90]. Zmniejszenie gęstości kości szczękowej może występować także w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, takich jak osteoporoza, cukrzyca, hemofilia, i choroby endokrynologiczne (nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, hiperkortyzolemia, hipogonadyzm, akromegalia) [94, 96, 97]. Spadek poziomu

estrogenów w menopauzie również predysponuje do zaniku tkanki kostnej [96]. Często ubytki kostne powstają także w wyniku długotrwałej farmakoterapii kortykosteroidami i bisfosfonianami [96, 97]. Czynniki te sprzyjają nasilonej resorpcji kości oraz upośledzeniu procesów regeneracyjnych.

Metody rekonstrukcji kości szczęki klasyfikuje się w zależności od zastosowanego materiału oraz zakresu interwencji chirurgicznej. Materiały rekonstrukcyjne dzieli się na naturalne (autoprzeszczepy, alloprzeszczepy i ksenoprzeszczepy) oraz syntetyczne, czyli alloplastyczne [98]. Złotym standardem pozostają przeszczepy autogenne, pobierane najczęściej z talerza kości biodrowej, bródki, gałęzi żuchwy lub kości czaszki, ze względu na ich pełną biozgodność oraz właściwości osteogenne, osteoindukcyjne i osteokondukcyjne [99]. Alternatywę stanowią materiały allogenne, ksenogenne i alloplastyczne, wykazujące głównie właściwości osteokondukcyjne, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z kością autogenną [90,100]. Interwencje chirurgiczne obejmują przeszczepy kostne, zabiegi augmentacyjne oraz zabiegi rekonstrukcyjne z wykorzystaniem płatów naczyniowych. Obecnie przeszczepy kostne pozostają podstawową metodą odbudowy ubytków [90]. Do najczęściej wykonywanych zabiegów augmentacyjnych należą: podniesienie dna zatoki szczękowej, przeszczep bloków kostnych oraz techniki sterowanej regeneracji kości (ang. *guided bone regeneration*, GBR) [90,101]. Ponadto stosowana jest także metoda osteogenezy dystrakcyjnej, polegająca na chirurgicznym oddzieleniu fragmentu kości, a następnie stopniowym rozsuwaniu go za pomocą dystraktora. Postępowanie takie stymuluje tworzenie nowej tkanki kostnej w szczelinie [102]. Technika ta umożliwia zwiększenie objętości kości w wymiarze pionowym i poziomym, co jest kluczowe dla prawidłowego osadzenia implantów stomatologicznych. W zależności od warunków anatomicznych stosuje się otwarte lub zamknięte (endoskopowe) metody operacyjne [90]. W przypadkach rozległych ubytków, zwłaszcza po resekcjach onkologicznych, stosuje się wolne płaty naczyniowe, zawierające komponentę kostną. Najczęściej wykorzystywane są płaty strzałkowe, biodrowe oraz łopatkowe [103-105]. Zastosowanie technik mikrochirurgicznych pozwala na jednoczasową rekonstrukcję kości i tkanek miękkich, zapewniając odpowiednie ukrwienie przeszczepu oraz poprawę rokowania długoterminowego [106].

Rozwój technologii cyfrowych znacząco usprawnił planowanie oraz realizację zabiegów rekonstrukcyjnych. Stożkowa tomografia komputerowa (ang. *cone beam computed tomography*, CBCT) oraz systemy projektowania i wytwarzania wspomagane komputerowo (ang. *computer-aided design/computer-aided manufacturing*, CAD/CAM) zapewniają większą precyzję operacyjną i przewidywalność efektów leczenia [90, 107, 108]. Coraz częściej stosowana jest również nawigacja chirurgiczna, pozwalająca na dokładne odwzorowanie zaplanowanej rekonstrukcji [90, 109]. Weryfikacja wyników leczenia rekonstrukcyjnego odbywa się na podstawie badań radiologicznych oraz oceny rezultatów funkcjonalnych i estetycznych. Odpowiednio dobrane techniki umożliwiają przywrócenie funkcji narządu żucia i stanowią podstawę do dalszego leczenia protetycznego oraz implantologicznego, a rozwój technologii cyfrowych oraz wytwarzania biomateriałów stwarza szerokie możliwości indywidualizacji terapii i poprawy długoterminowych wyników leczenia. Szczegółowy opis technik operacyjnych zabiegów rekonstrukcyjnych w obrębie kości szczękowej wykracza poza zakres przedstawianej pracy.

1.4. Zagadnienia dotyczące opieki okołoperacyjnej

Postępowanie przedoperacyjne obejmuje dokładną ocenę pacjenta, optymalizację jego stanu medycznego oraz edukację w celu zminimalizowania ryzyka i zapewnienia bezpiecznego przebiegu operacji. W skład procedury wchodzi: szczegółowy wywiad medyczny, badanie fizykalne i odpowiednio dobrane badania dodatkowe. Powyższe procedury stosowane są w celu identyfikacji potencjalnych powikłań i oceny ich ryzyka, a także dostosowania planu zabiegu chirurgicznego i znieczulenia do indywidualnych potrzeb pacjenta (Tabela 3).

Przygotowanie do procedur C-L i zabiegów rekonstrukcyjnych kości i zatoki szczękowej jest poprzedzone oceną anatomiczną. Badanie neuroobrazowe zatok szczękowych jest rutynowo wykonywane przed zabiegiem w celu oceny wielkości zatoki i wysokości jej dna w stosunku do dna nosa, wykluczenia hipoplazji i niewyrżniętego uzębienia oraz wykrycia istniejących zmian patologicznych [107]. Dawniej ocenę tę wykonywano na podstawie zdjęcia rentgenowskiego zatok przynosowych. Obecnie, tomografia komputerowa jest metodą z wyboru ze względu na możliwość optymalnego uwidocznienia kości, tkanek miękkich oraz przestrzeni powietrznych i płynowych [107]. Metodą polecaną jest CBCT, pozwalająca na dokładne trójwymiarowe (3D) obrazowanie struktur tkanek szczęki i jej okolic [110, 111]. Planowanie cyfrowe, oparte na CBCT oraz systemach CAD/CAM, umożliwia precyzyjne odwzorowanie ubytku kostnego i projektowanie indywidualnych implantów oraz szablonów chirurgicznych [90, 107, 108]. Technologia druku 3D oraz nawigacja chirurgiczna dodatkowo podnoszą jakość i dokładność zabiegów, co przekłada się na lepsze wyniki funkcjonalne i estetyczne [90, 109]. Istotne przed wykonaniem planowanych zabiegów jest również obrazowanie potencjalnych wariantów anatomicznych, w tym występujących przegród w obrębie zatoki oraz nietypowo umiejscowionych nerwów i naczyń [111, 112]. Ocena dostępności okna kostnego na przedniej ścianie zatoki szczękowej ma także istotne znaczenie, ponieważ przy niewielkiej wysokości zatoki istnieje ryzyko wystąpienia potencjalnych trudności technicznych w dostępie C-L [112]. Obraz zatoki szczękowej w TK u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok ukazuje często pogrubienie ścian oraz obkurczenie

blony śluzowej, związanych z długotrwałym procesem zapalnym i zaleganiem treści śluzowej [113]. Po wykonanych zabiegach w obrazach TK często jest obserwowana także kompartmentalizacja włóknista [112].

U niektórych pacjentów badanie rezonansem magnetycznym (MRI) może być przydatne do oceny zmian patologicznych ze względu na lepsze, niż TK, różnicowanie między strukturami zbudowanymi z tkanek miękkich a zawartością płynną zatoki [114]. Zazwyczaj podczas wykonywania C-L nie napotyka się większych naczyń poza małymi gałęziami podoczodołowymi, zaopatrującymi tkanki miękkie twarzy okolicy podoczodołowej [76]. Dopiero po przejściu przez tylną ścianę zatoki szczękowej można napotkać tętnicę szczękową, która przez szczelinę skrzydłowo-szczękową wchodzi do dołu skrzydłowo-podniebiennego. Ma to znaczenie przy stosowaniu tego dostępu do rewizji dołu skrzydłowo-podniebiennego [75, 85].

Przed operacją wymagane jest uzyskanie zgody od pacjenta na wykonanie zabiegu. Świadoma zgoda na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego powinna uwzględniać dokładne informacje dotyczące postępowania chirurgicznego. Pacjenta należy poinformować o przebiegu zabiegu operacyjnego, w tym planowanym wykonaniu nacięcia podwargowego, przebiegu procedury operacyjnej oraz okresu pooperacyjnego, jak również o możliwości wystąpienia potencjalnych powikłań [115].

Najczęściej występującymi wczesnymi powikłaniami związanymi z zabiegiem C-L są obrzęk policzka (61,9-89%), ból i drętwienie twarzy (46,0%), ból zębów i dziąseł (30,9%), znaczny krwotok (2,9%) oraz podwyższona temperatura ciała (12,1%) [116, 117]. Objawy te mają zwykle charakter samoograniczający się. Ponadto mogą pojawiać się przemijające parestezje i/lub dyzestezje w zakresie nerwu podoczodołowego, spowodowane jego naciągnięciem. Często występują drętwienia w okolicy kłów i zębów przedtrzonowych oraz sąsiadujących z nimi dziąseł, spowodowane uszkodzeniem gałęzek końcowych nerwów zębodołowych górnych, przechodzących przez dolną część przedniej ściany szczęki [116-118]. Do rzadkich powikłań pooperacyjnych należą krwawienie z nosa (0,4%), przetoki ustno-zatokowe (0,4%), zapalenie kanalików łzowych (0,4%) oraz dewitalizacja zębów (0,4%) [116]. Częstym powikłaniem długoterminowym jest nawracająca niedrożność nosa (28%) [117]. Operacje rekonstrukcyjne kości szczęki również obarczone są ryzykiem

powikłań. Do najczęstszych z nich należą resorpcja przeszczepu kostnego, infekcje, zaburzenia gojenia ran, odsłonięcie materiału augmentacyjnego oraz niepowodzenia leczenia implantologicznego [90].

Po zabiegu operacyjnym pacjent zazwyczaj pozostaje w pozycji leżącej z uniesieniem węgłowia w zakresie około 30 stopni. Zalecane jest pooperacyjne, krótkotrwałe udrażnianie jamy nosowej poprzez stosowanie donosowo leków obkurczających naczynia [119]. Należy unikać wydmuchiwania nosa oraz kichania, aby nie spowodować powiększenia obrzęku okolicy operowanej. Stosowanie zimnych okładów na policzek jest zalecane do kilku dni po zabiegu. Kompresy z lodu, poprzez zwężenie naczyń krwionośnych mogą zmniejszać obrzęk i podbiegnięcia krwawe okolicy policzka [120]. Profilaktyczna antybiotykoterapia i sterydoterapia nie są stosowane rutynowo. Ich wdrożenie zależy od ustaleń lokalnych danego ośrodka. Najważniejsze zagadnienia dotyczące postępowania okołooperacyjnego przedstawiono w tabeli 3.

1.5. Znieczulenie do operacji w obrębie zatoki szczękowej

Chirurgia szczękowo-twarzowa obejmuje szeroki zakres zabiegów operacyjnych dotyczących głowy i szyi, w tym zabiegi w obrębie twarzoczaszki, jamy ustnej i nosogardła oraz procedury z zakresu chirurgii plastycznej, urazowej i onkologicznej [120]. Zabiegi antrostomii przedniej metodą C-L oraz zabiegi rekonstrukcyjne kości szczękowej wymagają wykonania znieczulenia ogólnego, często uzupełnianego znieczuleniem regionalnym. Kluczowe zagadnienia anestezjologiczne w procedurach chirurgicznych zatoki szczękowej obejmują prawidłowe zabezpieczenie dróg oddechowych, zapewnienie operatorowi optymalnego dostępu do pola operacyjnego, minimalizację krwawienia i obrzęku tkanek oraz utrzymanie odpowiedniej analgezji w okresie śród- i pooperacyjnym [120].

1.5.1. Przygotowanie przedoperacyjne

Zgodnie z zasadami sztuki anestezjologicznej, każdy pacjent jest poddany ocenie przedoperacyjnej. W wywiadzie przedoperacyjnym należy uwzględnić informacje dotyczące przebytych operacji, historię przyjmowanych leków oraz wcześniej zdiagnozowanych chorób współistniejących, a także występowanie uczuleń na leki oraz inne substancje. Wywiad lekarski jest istotny u wszystkich pacjentów, szczególnie u osób w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, układu endokrynnego, nerek i wątroby. Istotnymi zagadnieniami są potencjalne zaburzenia krzepnięcia, a także czynniki ryzyka hipertermii złośliwej [121].

Przed przystąpieniem do znieczulenia należy opracować jego plan z uwzględnieniem możliwych trudności w zaopatrzeniu dróg oddechowych. U każdego pacjenta przeprowadzana jest ocena kliniczna wg skali ASA. System klasyfikacji stanu fizycznego (ASA PS), zatwierdzony przez Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów (American Society of Anesthesiologists), został wprowadzony do praktyki klinicznej ponad 60 lat temu. System ten stanowi standaryzowany opis ogólnego stanu fizycznego pacjenta przed znieczuleniem w oparciu o obecność i nasilenie chorób współistniejących. Przypisanie poziomu klasyfikacji stanu fizycznego jest decyzją

kliniczną opartą na wielu czynnikach. Ostateczna klasyfikacja ASA dokonywana jest przed zabiegiem operacyjnym przez anestezjologa po przeprowadzeniu wywiadu oraz ocenie stanu ogólnego pacjenta. Klasyfikacja ASA została przedstawiona w tabeli 4 [122-124]. U pacjentów poddawanych operacjom zatoki szczękowej ryzyko okołoperacyjne zazwyczaj nie jest wysokie. Struktura populacyjna systemu klasyfikacji stanu fizycznego ASA dla operacji szczęki została zestawiona w tabeli 5 [125]. Podczas wizyty przedoperacyjnej lekarz anestezjolog informuje pacjenta o celu i sposobie znieczulenia oraz o możliwych powikłaniach. Po zapoznaniu się z tymi informacjami pacjent podpisuje świadomą zgodę na znieczulenie do operacji. Zgoda obejmuje także procedury towarzyszące, takie jak kaniulacja naczyń.

1.5.2. Znieczulenie ogólne

Znieczulenie ogólne jest kontrolowanym, odwracalnym stanem wywołanym działaniem leków i prowadzi do zniesienia świadomości, odczuwania bólu oraz odruchów obronnych przy jednoczesnym zachowaniu stabilności fizjologicznej organizmu. Zrównoważone znieczulenie ogólne stanowi strategię postępowania, polegającą na jednoczesnym podawaniu wielu leków o różnym mechanizmie działania. Stosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pożądanych efektów oraz zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych [126].

Znieczulenie w chirurgii szczękowo-twarzowej stanowi szczególne wyzwanie dla chirurga i anestezjologa z powodu operacji w obrębie wspólnych dróg oddechowych. Powikłania wynikają głównie z trudności w zabezpieczeniu dróg oddechowych oraz niestabilności hemodynamicznej spowodowanej masywnym krwawieniem podczas długich zabiegów. Kluczowa jest ścisła współpraca chirurga i anestezjologa, która zapewnia bezpieczeństwo i komfort pacjenta w okresie okołoperacyjnym, oraz sprzyja lepszym wynikom leczenia [121]. Odpowiednio wyposażone stanowisko anestezjologiczne zapewnia bezpieczeństwo pacjentom i ułatwia przeprowadzanie procedur chirurgicznych. Wyposażenie obejmuje instrumenty do zabezpieczenia dróg oddechowych, nowoczesny aparat do znieczulenia, urządzenia

monitorujące oraz zestawy ratunkowe, co pozwala uniknąć potencjalnych zagrożeń związanych z utratą drożności dróg oddechowych oraz występowaniem krwawienia podczas operacji. Priorytetem postępowania anestezyjologicznego jest stworzenie dogodnych warunków zapewniających bezpieczeństwo pacjentowi oraz precyzyjny dostęp do pola operacyjnego. Dobrze zaplanowana opieka okołoperacyjna znacząco zmniejsza ryzyko powikłań, łagodzi ból i ogranicza nieprzyjemności okresu pooperacyjnego, takie jak nudności i wymioty (ang. *postoperative nausea and vomiting*, PONV), bóle głowy, splątanie czy zaburzenia koncentracji [127].

1.5.2.1. Drogi oddechowe

Istotnym elementem wstępnego postępowania anestezyjologicznego jest ocena dróg oddechowych pod kątem trudności intubacji i operacji oraz zaplanowanie strategii ich zabezpieczenia wraz z zapewnieniem odpowiedniego wyposażenia na wypadek tzw. „trudnych” dróg oddechowych. Kluczowe zagadnienia obejmują zabezpieczenie dróg oddechowych i utrzymanie ich drożności z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka ich uszkodzenia w trakcie i po zabiegu [128].

Zazwyczaj wykonuje się intubację dotchawiczą w celu utrzymania drożności dróg oddechowych i zapewnienia wentylacji płuc. Ze względu na specyfikę zabiegów chirurgii szczękowo-twarzowej stosuje się różne techniki intubacji.

Stanowią je następujące procedury:

- intubacja nosowo-tchawicza miękkimi silikonowanymi rurkami termoplastycznymi,
- intubacja ustno-tchawicza z zastosowaniem rurek zbrojonych, posiadających dodatkowo wtopiony elastyczny szkielet druciany, wykonany zazwyczaj ze stali kwasoodpornej, pozwalający na utrzymanie rurki w odpowiednim położeniu i zapobieganie jej załamaniu bądź zagięciu,
- intubacja tchawiczo-podbródkowa z zastosowaniem rurek zbrojonych,
- intubacja zatrzonowcowa (pomiędzy górnymi i dolnymi ostatnimi trzonowcami) z zastosowaniem rurek zbrojonych,
- tracheostomia z zastosowaniem rurek tracheostomijnych.

Obecnie stosowane w praktyce klinicznej sterylne i jednorazowe rurki intubacyjne, zgodnie z obowiązującymi przepisami, są natychmiast utylizowane po

użyciu [129]. Standardowo stosowane rurki intubacyjne i tracheostomijne z mankietami niskociśnieniowymi i wysokoobjętościowymi o zaokrąglonym kształcie z balonikiem kontrolnym, wywierając niewielki nacisk na tchawicę, minimalizują ryzyko jej uszkodzenia. Ostatnie doniesienia wskazują na zwiększenie popularności intubacji tchawiczo-podbródkowej ze względu na wygodny dostęp do pola operacyjnego. Metoda ta ma zastosowanie w rozległych zabiegach pourazowych oraz onkologicznych i z powodzeniem wypiera stosowanie planowanej tracheostomii ze względu na wyższe bezpieczeństwo dla pacjenta i rzadsze powikłania [130]. Trudne drogi oddechowe w chirurgii szczękowo-twarzowej wymagają również zaawansowanych metod, takich jak intubacja bronchofiberoskopowa czy wideolaryngoskopia. Przy zabiegach w obrębie zatoki szczękowej zwykle stosuje się intubację nosowo-tchawiczą po stronie przeciwnej do operowanej lub ustno-tchawiczą z rurką zbrojoną, gdy pierwsza metoda jest niemożliwa.

1.5.2.2. Śródoperacyjna kontrola krwawienia

Podstawą bezpiecznego znieczulenia jest stabilność hemodynamiczna pacjenta. W chirurgii szczękowo-twarzowej ma ona istotne znaczenie podczas długich zabiegów, takich jak operacje ortognatyczne, zaopatrzenie rozległych urazów oraz operacje onkologiczne [131, 132]. W celu precyzyjnej kontroli krwawienia śródoperacyjnego, aby uzyskać dobrą widoczność w polu operacyjnym, w wybranych wskazaniach stosuje się technikę niedociśnienia kontrolowanego (ang. *controlled hypotension*) [133]. Metoda ta polega na obniżeniu średniego ciśnienia tętniczego (MAP) do zakresu docelowego, zwykle 50-65 mmHg, lub skurczowego ciśnienia krwi do 80-90 mmHg, w zależności od konkretnego zabiegu i indywidualnych cech pacjenta (wiek, ogólny stan kliniczny, występowanie chorób współistniejących) [133]. Celem jest obniżenie ciśnienia krwi w sposób kontrolowany i odwracalny, unikając jednocześnie nadmiernych jego spadków, które mogłyby zaburzyć perfuzję narządów. Zwyczajowo stan ten osiąga się poprzez podawanie środków powodujących bezpośrednio rozszerzenie naczyń krwionośnych (np. nitroprusydek sodu, nitrogliceryna, nifedypina) lub leków obniżających ciśnienie krwi za pośrednictwem receptorów adrenergicznych (np. urapidyl, klonidyna, deksmedetomidyna) [134].

Alternatywnym sposobem postępowania, pozwalającym na zapewnienie stabilności hemodynamicznej podczas znieczulenia, przy jednoczesnym unikaniu wazodylatacji charakterystycznej dla anestetyków wziewnych, jest znieczulenie całkowicie dożylnie (ang. *total intravenous anaesthesia*, TIVA). Zastosowanie tego wariantu znieczulenia w zabiegach chirurgicznych, wymagających tzw. „czystego” pola operacyjnego, staje się powszechne i ma wielu zwolenników (Tabela 6) [135, 136].

1.5.2.3. Znieczulenie całkowicie dożylnie (TIVA)

TIVA to wymagający wentylacji mechanicznej wariant znieczulenia ogólnego, w którym do osiągnięcia anestezji i analgezji stosuje się wyłącznie leki dożylnie. Metoda ta zyskuje na popularności ze względu na poprawę bezpieczeństwa pacjentów oraz redukcję emisji anestetyków wziewnych do środowiska. Przed znieczuleniem TIVA należy zapewnić niezawodny dostęp dożylny, co minimalizuje ryzyko podania leków pozanaczyniowo. Podczas indukcji znieczulenia propofolem często pojawia się ból. Można go zmniejszyć poprzez wcześniejsze podanie dożylnie lidokainy, opioidów lub ondansetronu – antagonisty 5HT3 [137, 138]. Kaniulę dożylną należy obserwować przez cały czas znieczulenia w stałych odstępach czasowych. Do znieczulenia TIVA niezbędne jest specjalistyczne wyposażenie obejmujące dedykowane zestawy do wlewów dożylnych oraz pompy infuzyjne. Zgodnie z brytyjskimi zaleceniami zestawy infuzyjne powinny mieć złącza Luer-lock, zawory antysyfonowe i antyrefluksowe, aby zapewnić precyzyjne dawkowanie leków. Linie leku i płynu powinny łączyć się jak najbliżej pacjenta, aby zmniejszyć przestrzeń martwą drenu infuzyjnego. Zalecane jest stosowanie dostępnych komercyjnie zestawów infuzyjnych zaprojektowanych specjalnie dla TIVA. Dla zapewnienia bezpieczeństwa podczas TIVA zaleca się stosowanie standaryzowanych rozcieńczeń leków, aby uniknąć pomyłek dawkowania [139-141].

Głównymi lekami stosowanymi w TIVA są anestetyki dożylnie (propofol, deksmedetomidyna, ketamina), krótkodziałające benzodiazepiny (midazolam, remimazolam) oraz analgetyki opioidowe (remifentanyl, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl). Anestetyki dożylnie mogą być również stosowane w kombinacjach, np. ketamina z propofolem (Ketofol), ketamina z deksmedetomidyną (Ketodex), ketamina z

midazolamem (Ketomed), ketamina z propofolem i deksmedetomidyną (KPD). Klasycznym, obecnie najczęściej stosowanym, zestawem leków w TIVA jest połączenie propofolu z remifentanylem [140,142,143]. Leki te stosowano do znieczulenia w przedstawianej pracy, a ich charakterystyki zobrazowano w tabeli 7.

Propofol (2,6-diizopropylofenol) to dożylny anestetyk zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA, USA) w 1989 roku, działający jako dodatni allosteryczny modulator receptora GABAA bramkowanego przez ligand, wzmacniający hamujące działanie GABA poprzez zwiększenie napływu jonów chlorkowych przez otwarty kanał jonowy i wywołujący sedację oraz znieczulenie. Neurony po zastosowaniu propofolu pozostają w stanie hiperpolaryzacji, co dodatkowo wzmacnia działanie hamujące GABA [144, 145]. Remifentanyl, pochodna fentanylu, wprowadzona do lecznictwa w 1996 roku, to syntetyczny opioid i selektywny agonista receptorów opioidowych (MOR1, MOR2) o ultrakrótkim działaniu wynikającym z unikalnego metabolizmu, zachodzącego poprzez hydrolizę wiązania estrowego, przy udziale niespecyficznych esteraz osoczowych i tkankowych. Ze względu na bardzo krótki czas działania ($t_{1/2} = 3-10$ min.), remifentanyl podawany śródoperacyjnie nie zapewnia analgezji w okresie pooperacyjnym, a leczenie przeciwbólowe powinno być pomostowane innymi analgetykami lub technikami znieczulenia regionalnego [146, 147]. Połączenie remifentanylu z propofolem w TIVA wiąże się z istniejącym synergizmem działania. Remifentanyl zmniejsza efektywną dawkę propofolu wymaganą do wywołania znieczulenia i hamowania odpowiedzi hemodynamicznej. Analgezja oparta na remifentanylu prowadzi do redukcji zapotrzebowania na propofol o około 50% [148, 149].

TIVA można podawać różnymi metodami, w tym infuzjami o stałej szybkości, przerywanymi wstrzyknięciami bolusa, infuzjami sterowanymi ręcznie (ang. *manually controlled infusion*, MCI) i infuzjami sterowanymi docelowo (ang. *target controlled infusion*, TCI) [150]. Obecnie preferowaną metodą jest TCI, wykorzystująca modele farmakokinetyczne do osiągnięcia docelowego stężenia leku w osoczu (C_p) lub w miejscu działania (C_e) [150]. Charakterystyka farmakokinetyczna większości leków stosowanych w TIVA opiera się na farmakokinetycznym modelu trójkompartmowym [151]. Lek jest podawany do kompartmentu centralnego (V_1), z którego przenika do

tkanek dobrze (V2) i słabo perfundowanych (V3). Stałe szybkości (k) opisują proporcję leku przemieszczającego się między kompartmentami (k_{12} – ruch z V1 do V2, k_{21} – ruch z V2 do V1). Stała szybkości metabolizmu (k_{10}) opisuje proporcję leku w V1, który jest metabolizowany lub eliminowany w dowolnej jednostce czasu [151]. Stała szybkości eliminacji w miejscu efektu (k_{e0}) opisuje transfer leku z kompartmentu centralnego do miejsca działania oraz szybkość osiągnięcia równowagi pomiędzy stężeniami leku w osoczu i miejscu działania. Wyższa wartość k_{e0} oznacza szybciej osiągnięty stan równowagi między kompartmentami [151]. Oprogramowanie farmakokinetyczne pozwala szacować stężenia leków u pacjentów, uwzględniając wiek i masę ciała [139]. Modele TIVA opracowano głównie dla młodych, zdrowych ochotników, dlatego ich dokładność u pacjentów geriatrycznych, otyłych lub będących w stanie ciężkim (ASA III-V) może być niższa [140]. Średnia różnica między stężeniami przewidywanymi a zmierzonymi zwykle nie przekracza 25% [139].

Najczęściej stosowane modele propofolu dla dorosłych to Marsh, Schnider oraz Eleveld [152-155]. Model Marsha jest najprostszy. Jedyną zmienną stosowaną jest masa ciała. Model Schnidera uwzględnia dodatkowe zmienne: płeć, całkowitą masę ciała i wzrost, pozwalające na wyliczenie w przybliżeniu beztłuszczowej masy ciała. Model Eleveld to model najbardziej zaawansowany, uwzględniający skalowanie allometryczne [155]. Model Marsha określa docelowe stężenie w osoczu (c_p). Model Schnidera oparty jest na stężeniu w miejscu działania (c_e). Natomiast model Elevelda wykorzystuje obie wartości stężeń (c_p , c_e) [150,155,156]. Wszystkie stosowane modele wykazują jednak tendencję do niedoszacowania stężeń propofolu [157]. Modele Marsha i Schnidera są najbardziej przydatne dla zdrowych dorosłych. Model Eleveld został opracowany na podstawie większej kohorty pacjentów i nadaje się do stosowania u dzieci, osób starszych i otyłych [155]. Modele Eleveld – TCI, przeznaczone do pomp infuzyjnych, zostały opracowane przez naukowców z Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Groningen w Holandii. Pompy TCI z zaprogramowanym modelem Eleveld produkowane są przez firmę Becton, Dickinson and Company (BD) [155]. Stężenia docelowe TIVA-TCI ustala się indywidualnie, uwzględniając charakterystykę pacjenta, stosowane leki oraz natężenie bodźca chirurgicznego. Początkowe stężenia zalecane do szybkiej indukcji u zdrowych pacjentów wynoszą 4-6 $\mu\text{g/ml}$ [139]. Typowe stężenia

docelowe są niższe i wynoszą 3,0-6,0 µg/ml podczas znieczulenia bez opioidów, a 2,5-4,0 µg/ml z opioidami. U pacjentów starszych i niestabilnych hemodynamicznie stosuje się niższe stężenia docelowe. Powolną indukcję znieczulenia można osiągnąć, stosując niskie początkowe stężenie docelowe propofolu (1 µg/ml), stopniowo zwiększane o 0,5-1,0 µg/ml [139].

Modele u dorosłych, stosowane dla remifentanylu, są trzy: Minto, Eleveld i Kim [158-162]. Docelowe stężenia remifentanylu stosowanego z propofolem podczas TIVA-TCI wynoszą 2-6 ng/ml [139]. Eleveld D.J. i wsp. rekomendują dawkę wstępną wynoszącą 3,1-5,3 ng/ml [161].

W znieczuleniu TIVA można stosować także dawkowanie ręczne (ang. *manual controlled infusion*, MCI), w którym anestezjolog ustala dawkę bolusa i szybkość infuzji. W metodzie MCI powszechnie stosuje się schemat Roberta (Bristol) dla propofolu [163]. Na początku podaje się bolus nasycający 1 mg/kg m.c. propofolu, a następnie lek dawkowany jest według schematu infuzji stopniowanej (10 mg/kg m.c./h przez pierwsze 10 min; 8 mg/kg m.c./h przez następne 10 min; 6 mg/kg m.c./h jako kontynuacja znieczulenia). U zdrowego młodego pacjenta takie dawkowanie pozwala na uzyskanie stężenia około 3 µg/ml w osoczu. Stężenie to może być zbyt niskie dla młodych pacjentów, a za wysokie dla pacjentów starszych z towarzyszącymi chorobami współistniejącymi. Stężenie skuteczne zależy także od innych podawanych leków [163]. Zalecane dawki remifentanylu w TIVA-MCI wynoszą 0,08-0,25 µg/kg m.c./min. W celu uzyskania wyższych stężeń leków w osoczu można podawać dodatkowe bolusy i/lub zwiększać szybkość infuzji. Zaleca się dostosowanie dawkowania leków do klinicznej reakcji pacjenta zarówno podczas indukcji, jak i podtrzymywania znieczulenia [139].

TIVA, mimo wysokiej sterowności i zalet w zakresie bezpieczeństwa, wiąże się z ryzykiem występowania powikłań specyficznych dla podawanych leków. Pomimo opisywanych wielu mechanizmów neuroprotekcyjnych propofolu, istnieją również doniesienia o jego potencjalnej neurotoksyczności [164]. Charakterystycznym, choć bardzo rzadkim powikłaniem stosowania propofolu, jest zespół infuzji propofolu (ang. *propofol infusion syndrome*, PRIS) [165-167]. Zaburzenia mitochondrialne wywołane wysokimi dawkami lub długotrwałą infuzją propofolu mogą prowadzić do

niewydolności wielonarządowej (ang. *multiple organ dysfunction syndrome*, MODS), rabdomiolizy, kwasicy i ostrej niewydolności nerek [166]. Brak specyficznych testów diagnostycznych dla PRIS wymaga zachowania czujności, szczególnie u pacjentów z rzadkimi schorzeniami metabolicznymi, takimi jak choroby mitochondrialne, zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych i niedobór koenzymu Q [139,166].

W pracy przeglądowej, obejmującej 168 przypadków PRIS wykazano, że najczęstsze objawy to kwasica metaboliczna (~80%) i zmiany w EKG (63-75%). Lipidemia, gorączka i hepatomegalia były częstsze u dzieci, a rabdomioliza i hiperkaliemia u dorosłych. Śmiertelność wynosiła 52% u dzieci i 48% u dorosłych [167]. Leczenie PRIS jest objawowe.

Powikłaniem związanym z zastosowaniem remifentanylu jest nasilona reakcja na ból, stanowiąca przykład kliniczny hiperalgezji wywołanej opioidami (ang. *opioid induced hyperalgesia*, OIH), która manifestuje się zazwyczaj poza miejscem powstania urazu [168,169]. Głównymi mechanizmami powstawania OIH jest sensytyzacja ośrodkowa oraz zmiany funkcjonalne w obrębie szlaków sygnalizacji nocyceptywnej [170]. Mechanizmy te są złożone i nie do końca wyjaśnione. Jedną z głównych ról w powstawaniu OIH odgrywa aktywacja układu glutaminergicznego. Opioidy, aktywując receptory glutaminergiczne NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*), powodują zwiększone uwalnianie glutaminianu oraz hamują transporter dla glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stężenia glutaminianu w synapsach i aktywacji procesów nocyceptywnych [169, 171]. Opioidy mogą również uwalniać dynorfiny w rdzeniu kręgowym, które są endogennymi peptydami opioidowymi o właściwościach pronocyceptywnych [169]. Ponadto opioidy działają modulująco na zstępujące szlaki nocyceptywne. Hiperalgezja często powodowana jest przez stosowanie wyższych dawek remifentanylu we wlewach (docelowe stężenie powyżej 5 ng/ml lub infuzje powyżej 0,2 µg/kg m.c./min) [139, 172]. Połączenie propofolu z remifentanylem w TIVA wydaje się bardzo korzystne, ponieważ propofol łagodzi hiperalgezję wywołaną przez wysokie dawki remifentanylu i zmniejsza zapotrzebowanie na remifentanyl poprzez działanie synergistyczne [173].

Podczas znieczulenia metodą TIVA wymagane jest ściśle monitorowanie parametrów życiowych pacjenta, takich jak: skurczowe (SBP), rozkurczowe (DBP) i średnie (MAP) ciśnienie tętnicze (ang. *systolic, diastolic and mean blood pressure*),

częstość rytmu serca (ang. *heart rate*, HR) oraz głębokość znieczulenia oceniana na podstawie aktywności elektrycznej mózgu (ang. *processed electroencephalography*, pEEG) [174]. W celu monitorowania aktywności elektrycznej mózgu stosuje się najczęściej dwa systemy monitorowania: indeks bispektralny (BIS™) lub entropię (Entropy™) [175-177]. Monitorowanie wspomaga precyzyjne dawkowanie leków, co skutkuje odpowiednią głębokością znieczulenia i optymalnym poziomem ciśnienia krwi [178]. Szczególnie zaleca się monitorowanie pEEG (BIS™, Entropy™) podczas stosowania leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe [139].

W przedstawianej pracy stosowano metodę TIVA-MCI.

1.5.3. Znieczulenie regionalne

Początki anestezji regionalnej sięgają połowy XIX wieku. W roku 1855 Friedrich Gaedcke (1828-1890), niemiecki chemik, po raz pierwszy wyizolował kokainę i nazwał ją „erytroksyliną” [179]. Trzydzieści lat później, w 1884 roku, austriacki okulista Karl Koller (1857-1944), współpracujący z Zygmuntem Freudem, użył 2% roztworu kokainy na swoim oku, aby zademonstrować jego działanie znieczulające [180]. George W. Caldwell podczas wykonywania zabiegów w obrębie zatoki szczękowej w celu znieczulenia miejscowego również stosował kokainę [48].

Lidokaina, zsyntetyzowana w 1943 roku przez szwedzkiego chemika Nilsa Löfgrena (1913-1967), została wprowadzona do leczenia pod koniec lat 40. ubiegłego wieku i stała się pierwszym miejscowym środkiem znieczulającym typu amidowego [181,182]. Wprowadził ją do użytku klinicznego dr Torsten Gordh (1907-2010), który był pierwszym lekarzem w Szwecji specjalizującym się w anestezjologii. Lek ten jest stosowany z sukcesem do dziś w wielu typach znieczuleń z zakresu anestezjologii regionalnej oraz jako koanalgetyk w postaci infuzji dożylnych w analgezji śródoperacyjnej [183-186]. Lidokaina jest słabą zasadą, a jej stała dysocjacji (pKa) wynosi 7,8. W fizjologicznym pH tkanek lek przyjmuje postać anionową i może łatwo przenikać przez błony neuronów, osiagając miejsce uchwytu, co skutkuje szybkim początkiem działania leku [187]. Lidokaina, przez działanie rozszerzające naczynia krwionośne, szybko wchłania się z miejsca podania do krwiobiegu, co zmniejsza czas trwania znieczulenia, jednocześnie zwiększając ryzyko toksyczności [188]. Metabolity

lidokainy także wykazują aktywność farmakologiczną, toteż należy skrupulatnie przestrzegać limitów dawkowania leku, aby uniknąć potencjalnej toksyczności [189]. W celu wydłużenia czasu działania i zmniejszenia stopnia wchłaniania, a co za tym idzie możliwości zwiększenia dopuszczalnej dawki całkowitej, często lidokainę podaje się łącznie z lekami obkurczającymi naczynia krwionośne [190].

Znieczulenie regionalne z zastosowaniem leków znieczulających miejscowo (LZM) w chirurgii szczękowo-twarzowej obejmuje blokady nerwów obwodowych, blokady śródwięzadłowe i śródkostne, a także znieczulenie nasiękowe i powierzchniowe [32, 191]. Znieczulenie regionalne stosuje się w celu wyłączenia bodźców bólowych w obrębie operowanego obszaru. Chirurgia szczękowo-twarzowa wykorzystuje różne blokady nerwów obwodowych w celu łagodzenia bólu i ułatwiania procedur chirurgicznych. Omówienie tych zagadnień znajduje się jednak poza zakresem przedmiotowym pracy. Głównym znieczuleniem stosowanym w operacjach w obrębie szczęki jest znieczulenie nasiękowe [32]. Jest to technika, w której środek znieczulający miejscowo jest wstrzykiwany bezpośrednio do tkanki otaczającej określony obszar w celu jego znieczulenia. Gąbczasta struktura kości szczękowej sprzyja penetracji LZM w miejscu podania, stąd znieczulenie nasiękowe jest często stosowane [32]. Znieczulenie regionalne, jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego, jest powszechnym i skutecznym sposobem leczenia bólu w zabiegach szczękowo-twarzowych. Metoda ta wiąże się z licznymi korzyściami, takimi jak zmniejszone zapotrzebowanie na analgetyki opioidowe, poprawa komfortu w okresie pooperacyjnym oraz skrócenie czasu hospitalizacji [32]. W przedstawianej pracy znieczulenie nasiękowe 2% lidokainą stanowiło uzupełnienie znieczulenia ogólnego TIVA.

1.6. Monitorowanie pacjenta podczas zabiegu operacyjnego

1.6.1. Klasyczne monitorowanie podczas znieczulenia

Klasyczne monitorowanie podczas operacji obejmuje pomiar podstawowych parametrów życiowych, takich jak częstość rytmu serca, ciśnienie krwi, częstość oddechów, wysycenie krwi tlenem oraz temperatura ciała [174]. Monitorowanie podstawowe pozwala na wczesne wykrywanie zaburzeń śródoperacyjnych i odpowiednie dostosowanie znieczulenia, co jest kluczowe dla bezpieczeństwa pacjenta podczas zabiegu operacyjnego. Preferowane są metody ciągłe monitorowania. Jednakże bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *invasive arterial blood pressure*, IABP), jako metoda inwazyjna wymagająca kaniulacji naczynia tętniczego, nie jest zawsze konieczna [192]. IABP należy stosować jedynie u pacjentów, u których, ze względu na zabiegi anestezyjologiczne, chirurgiczne lub choroby współistniejące, istnieje ryzyko wystąpienia powikłań związanych z niedociśnieniem lub nadciśnieniem. U pacjentów ASA I–II, czyli zdrowych lub z łagodną chorobą ogólnoustrojową, którzy są stabilni hemodynamicznie, standardowo stosuje się nieinwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. *non-invasive arterial blood pressure*, NIABP). Dotyczy to również rutynowego monitorowania podczas małych i średnich zabiegów operacyjnych. Według zaleceń ekspertów obecnie należy preferencyjnie stosować monitorowanie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) podczas znieczulenia w celu adekwatnej oceny stanu hemodynamicznego pacjenta [192].

Elementy podstawowego monitorowania stanowią:

- Ciągłe badanie elektrokardiograficzne (trzy- lub pięcioodprowadzeniowe EKG), pozwalające na monitorowanie rytmu serca i możliwość wykrycia ewentualnych arytmii lub oznak niedokrwienia mięśnia sercowego podczas zabiegu,
- Interwałowe, nieinwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (pomiar ciśnienia skurczowego SBP, rozkurczowego DBP i średniego MAP w stałych odstępach czasu, zazwyczaj co 5 minut),
- Pulsoksymetria – nieinwazyjne ciągłe monitorowanie wysycenia krwi tlenem (saturacji krwi, SpO₂) oparte na zjawisku absorpcji światła przez hemoglobinę,
- Monitorowanie temperatury ciała pacjenta.

Obecnie preferowane jest stosowanie pomiaru głębokiej temperatury ciała. Jednak do zabiegów krótkich, z małym ryzykiem wystąpienia hipotermii okołoperacyjnej, dopuszczalny jest pomiar skórny temperatury. Podczas znieczulenia ogólnego obowiązkowe jest monitorowanie kapnografii i kapnometrii oraz parametrów wentylacji mechanicznej. Ponadto wskazane jest monitorowanie pEEG (BIS™, Entropy™) u pacjentów znieczulanych TIVA z zastosowaniem leków zwiotczających [139, 174].

1.6.2. Metody śródoperacyjnego monitorowania nocycepcji

Śródoperacyjne monitorowanie nocycepcji wykorzystuje metody mające na celu ocenę odpowiedzi organizmu pacjenta na bodźce bólowe podczas znieczulenia ogólnego. Wykorzystanie pośrednich wskaźników aktywności autonomicznego układu nerwowego pozwala na lepszą indywidualizację analgezji i może przyczynić się do poprawy stabilności hemodynamicznej oraz jakości opieki okołoperacyjnej.

1.6.2.1. Podstawy fizjologiczne

Definicje bólu i nocycepcji zostały zacytowane we wstępie niniejszej pracy. W roku 1995 dr James Campbell, w nocy skierowanej do Amerykańskiego Towarzystwa Bólu (American Pain Society), przedstawił idee opisywania bólu jako jednego z parametrów życiowych [193]. Postulowana przez Campbella koncepcja wskazywała na konieczność opracowania obiektywnych technik pomiarowych. Ból jest objawem złożonym i powstaje w wyniku skomplikowanych procesów nocyceptywnych zachodzących w układzie nerwowym. W następstwie percepcji w korze mózgowej ból jest uświadamiany przez pacjenta, a następnie werbalizowany [11]. Ból jest objawem kłopotliwym. W swej naturze ma on charakter głównie podmiotowy, a jego percepcja jest zazwyczaj zindywidualizowana. Stąd ocena jego stopnia nasilenia jest niemożliwa lub ograniczona u pacjentów ze zmienioną świadomością powstałą w wyniku procesu chorobowego lub wywołaną podczas procedury terapeutycznej (analgesodacja, znieczulenie ogólne). Ponadto nocycepcja, będąca procesem neurofizjologicznym odpowiadającym za zjawisko powstawania bólu, ze względu na kompleksowość i brak

bezpośrednich metod pozwalających na jej monitorowanie, jest trudna do zmierzenia w warunkach klinicznych.

Autonomiczny układ nerwowy (ang. *autonomic nervous system*, ANS), składający się z części współczulnej (ang. *sympathetic nervous system*, SNS) i przywspółczulnej (ang. *parasympathetic nervous system*, PNS), odpowiada za utrzymanie homeostazy narządów wewnętrznych, regulując funkcje układu sercowo-naczyniowego (ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca, kurczliwość mięśnia sercowego), oddechowego (częstość i głębokość oddechów), pokarmowego (perystaltykę i wydzielanie) oraz kontrolując termoregulację, metabolizm, funkcje endokrynne, wydalnicze i rozrodcze. Aktywność układu autonomicznego powiązana jest również z odpowiedzią organizmu na bodźce stresowe i odgrywa znaczącą rolę w procesie nocycepcji i aktywacji procesów antynocyceptywnych w organizmie [194]. Stąd ocena funkcji układu autonomicznego wydaje się być dobrym, lecz nie wolnym od ograniczeń, predyktorem reakcji organizmu na bodziec nocyceptywny. W odpowiedzi na stres chirurgiczny dochodzi do przesunięcia równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku nasilonej aktywacji współczulnej [195]. Zmiany fizjologiczne, będące następstwem odpowiedzi autonomicznej układu nerwowego na stres lub ból, obejmują: wzrost częstości rytmu serca, rozszerzenie źrenic, obwodowy skurcz naczyń oraz zwiększenie aktywności skórnych gruczołów potowych. Poza tymi prostymi reakcjami fizjologicznymi, stres i ból mają również wpływ na zapis czynności elektrycznej mózgu (pEEG) i mięśni (EMG) oraz wyzwalanie odruchów obwodowych [196]. Idea pośredniej oceny nocycepcji i odpowiedzi stresowej opiera się właśnie na tych reakcjach.

Monitorowanie rytmu serca na podstawie zapisu elektrokardiograficznego jest powszechnie stosowane do oceny reaktywności układu krążenia w odpowiedzi na szkodliwe bodźce. Poza czynnikami zewnętrznymi, serce ma własny, regularny rytm zależny od naturalnego rozrusznika serca, czyli węzła zatokowo-przedsionkowego (ang. *sinus node*, SN), zlokalizowanego w prawym przedsionku [198]. SN połączony jest z układem współczulnym za pośrednictwem współczulnych (przyspieszenie akcji serca) i przywspółczulnych (zwolnienie akcji serca) zakończeń nerwowych [199]. Jednak sama częstość rytmu serca jest parametrem nieswoistym i odpowiedź może być zakłócana

przez inne czynniki [197]. Kluczowe znaczenie ma wpływ czynności oddechowej na częstość rytmu serca. Podczas spontanicznego oddychania w fazie wdechu następuje zahamowanie aktywności nerwu błędnego, co powoduje przyspieszenie rytmu serca, zaś podczas wydechu aktywność przywspółczulna wzrasta, co skutkuje zwolnieniem rytmu serca. Kolejnym mechanizmem jest odruch z baroreceptorów. Wahania ciśnienia tętniczego pod wpływem cyklu oddechowego modulują aktywność baroreceptorów. Spadek ciśnienia tętniczego w fazie wdechu zmniejsza ich aktywność wywołując odruchowe przyspieszenie rytmu serca. Natomiast wzrost ciśnienia w fazie wydechu powoduje ich pobudzenie, prowadząc do zwolnienia rytmu serca. Powyższe mechanizmy powodują cykliczne zmiany częstości rytmu zatokowego serca, zsynchronizowane z fazami oddechu, i są określane jako oddechowa arytmia zatokowa (ang. *respiratory sinus arrhythmia*, RSA). U pacjentów znieczulonych ogólnie, podczas wentylacji mechanicznej, RSA zazwyczaj zanika i zastępowana jest przez rytm zależny od ciśnienia dodatniego w drogach oddechowych. To fizjologiczne zjawisko jest częścią zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV). HRV obejmuje wszystkie wahania rytmu serca i odzwierciedla równowagę między aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego [200, 201]. HRV, zdefiniowana jako zmiany długości odstępów czasowych między następującymi po sobie uderzeniami serca, została pierwotnie opisana w latach 70. XX wieku jako czynnik predykcyjny ostrych zespołów wieńcowych [202]. Badania wykazały, że zmieniona HRV jest niezależnym czynnikiem prognostycznym pooperacyjnej zachorowalności i śmiertelności [203]. Nieprawidłowy zapis HRV związany z wysokim ryzykiem powikłań pooperacyjnych, takich jak hipotonia, niedokrwienie mięśnia sercowego, stany deliryczne oraz infekcje, może przyczyniać się do przedłużonej hospitalizacji i pogorszenia wyników pooperacyjnych [204].

HRV odzwierciedla równowagę autonomiczną, a zmiany w pomiarach HRV występują także podczas znieczulenia ogólnego [205]. Zaobserwowano korelację pomiędzy HRV a przewlekłymi zespołami bólowymi oraz bólem doświadczalnym [206, 207]. Wyniki uzyskanych badań wskazują również, że na związek między HRV a bólem pooperacyjnym mogą wpływać zmienne zakłócające, w tym komponenta emocjonalna [203]. HRV mierzy się w sposób ciągły poprzez wyliczenie czasu trwania interwału

między załamkami R w zapisie elektrokardiograficznym [208]. Uzyskana fala R jest następnie przetwarzana poprzez analizę widmową w celu wyprowadzenia wskaźników domeny czasu i częstotliwości. Ocena HRV z zastosowaniem analizy częstotliwości umożliwia wyróżnienie dwóch składowych: o wysokiej częstotliwości (HRV-HF: 0,15-0,40 Hz) oraz o niskiej częstotliwości (HRV-LF: 0,04-0,15 Hz) [208]. Spadek HRV-HF lub wzrost HRV-LF wskazuje na obniżenie napięcia układu przywspółczulnego [207]. Zmienność w zakresie wysokich częstotliwości odpowiada za zmiany aktywności układu przywspółczulnego, zaś zmienność w zakresie niskich częstotliwości za zmiany aktywności obu składowych układu autonomicznego: współczulnej i przywspółczulnej [209]. Odpowiedź na stres manifestuje się wzrostem aktywności współczulnej przy jednoczesnym obniżeniu aktywności przywspółczulnej [201]. Wysokie HRV wskazuje na aktywację układu przywspółczulnego i wysoką zdolność adaptacji do stresu, natomiast niskie HRV odpowiada hamowaniu układu przywspółczulnego, co odzwierciedla zmniejszoną zdolność adaptacyjną [200, 201]. HRV jest składową wykorzystywaną w monitorowaniu nocycepcji i analgezji.

Autonomiczny odruch źreniczny, będący odpowiedzią na bodziec świetlny, składa się z drogi dośrodkowej, biegnącej nerwem wzrokowym (II) do jąder przedpokrywowych, skąd impulsy przekazywane są do przywspółczulnego jądra Edingera-Westphala, oraz z drogi odśrodkowej przebiegającej w nerwie okoruchowym (III) przez zwój rzęskowy i nerwy rzęskowe krótkie do mięśnia zwieracza źrenicy, który kurczy się, co powoduje zwężenie źrenicy [210]. Aktywność układu współczulnego u pacjentów podczas znieczulenia ogólnego jest zniesiona w wyniku działania anestetyków, toteż równowaga pomiędzy komponentami układu autonomicznego przesuwana się na korzyść części przywspółczulnej wyrażonej przez zwiększenie aktywności jądra Edingera–Westphala. Neurony eferentne działają jako stymulatory kontrolujące komórki mięśnia zwieracza źrenicy. Stąd podczas znieczulenia ogólnego, źrenice zazwyczaj pozostają wąskie. Z kolei odruch nocyceptywny źrenicy (ang. *pupillary reflex dilation*, PRD) polega na rozszerzeniu źrenicy w odpowiedzi na bodziec nocyceptywny i zachodzi niezależnie od bodźców świetlnych. Bodziec nocyceptywny przewodzony poprzez włókna bólowe A delta oraz C prowadzi do hamowania

aktywności jądra Edingera-Westphala i aktywacji dróg współczulnych z następczą relaksacją mięśnia zwieracza źrenicy, a w efekcie rozszerzenia źrenicy [210, 211].

Skórny odruch naczynioruchowy powstaje pod wpływem bodźca nocyceptywnego w wyniku aktywacji układu współczulnego i polega na zmniejszeniu przepływu krwi wskutek zwężenia naczyń krwionośnych [212]. W odpowiedzi na stres zmienia się także przewodnictwo skórne [213,214]. Reakcja skórno-galwaniczna (ang. *galvanic skin response*, GSR) to zmiana oporu elektrycznego skóry zależna od stopnia jej nawilżenia. Aktywacja układu współczulnego, często wywoływana bólem lub emocjami, pobudza gruczoły potowe, prowadząc do wzrostu przewodnictwa skórnego w wyniku zwiększenia przewodności galwanicznej.

Odruch zginania nocyceptywnego (ang. *nociceptive flexion reflex*, NFR) jest odruchem rdzeniowym, powstającym w wyniku aktywacji włókien A-delta. Polega on na automatycznym zgięciu kończyny w odpowiedzi na bodziec nocyceptywny. NFR jest odruchem polisynaptycznym, co oznacza, że w jego powstawanie jest zaangażowanych wiele synaps w rdzeniu kręgowym, oraz odruchem wielosegmentowym, co oznacza, że może obejmować wiele segmentów rdzenia kręgowego [215, 216].

1.6.2.2. Techniki monitorowania nocycepcji i analgezji

Obserwacje aktywności układu autonomicznego podczas zabiegów chirurgicznych stały się podstawą badań nad opracowaniem metod monitorowania poziomu nocycepcji i analgezji [217-219]. W ciągu ostatnich dwóch dekad skomercjalizowano kilka rozwiązań monitorujących. Metody te znajdują zastosowanie u pacjentów pozbawionych możliwości werbalizacji doznań bólowych w rezultacie zmian świadomości związanych z procesem chorobowym lub postępowaniem farmakologicznym podczas znieczulenia ogólnego lub analgosedacji [220-222]. Wiele obecnie prowadzonych badań dotyczy optymalizacji analgezji opioidowej [223, 224]. Technologie te jednak wymagają dalszej walidacji i ulepszania [22, 24].

Dostępne metody monitorowania, w zależności od liczby ocenianych parametrów, można podzielić na trzy rodzaje: metody jedno-, dwu- lub wieloparametrowe. Do metod jednoparametrowych należą NFR, pupilometria, analiza naczynioruchowych odruchów skórnych (ang. *skin vasomotor reflex analysis*, SVmR),

aktywność elektrodermalna (ang. *electrodermal activity*, EDA), pletyzmografia tętna (ang. *pulse plethysmographic signals*, PPS) oraz wskaźnik analgezy/nocycepcji (ang. *analgesia nociception index*, ANI). Do metod dwuparametrowych należy wskaźnik pletyzmograficzny (ang. *surgical pleth index*, SPI) oraz wskaźnik sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular index*, CARDEAN). Metody wieloparametrowe reprezentuje wskaźnik poziomu nocicepcji (ang. *nociception level index*, NoL). Niektóre z tych urządzeń wydają się dobrze odzwierciedlać zmienność bodźców śródoperacyjnych, jednak ich walidacja i ocena kliniczna wymagają dalszych badań. Złożoność procesu nocicepcji oraz występowanie czynników zakłócających stanowią istotną przeszkodę w ustanowieniu niezawodnej walidacji obecnie dostępnych monitorów [224]. Poniżej zestawiono obecnie wykorzystywane technologie monitorowania nocicepcji.

NFR jest metodą wykorzystywaną głównie w badaniach naukowych dotyczących mechanizmów powstawania bólu, wpływu leków na percepcję bólu oraz wpływu różnych warunków na przetwarzanie bólu [225-229]. Próg NFR to minimalna intensywność bodźca nocyceptywnego potrzebna do wywołania odruchu [230]. NFR mierzy się po stymulacji elektrycznej nerwu czuciowego jako rejestrację aktywności mięśni za pomocą elektromiografii (EMG) [216]. Metoda ta, oparta na reakcji fizjologicznej, którą można zmierzyć i określić ilościowo, jest uważana za obiektywną miarę nocicepcji często stosowaną do neurofizjologicznego monitorowania śródoperacyjnego pacjentów w znieczuleniu ogólnym podczas określonych procedur neurochirurgicznych [231].

Monitorowanie odruchów motorycznych próbowano wykorzystać do oceny odpowiedzi na chirurgiczne bodźce bólowe u niezwiotczonych pacjentów lub z zastosowaniem techniki izolowanego przedramienia (ang. *isolated forearm technique*, IFT) w celu oceny głębokości znieczulenia [232, 233]. Podczas stosowania techniki IFT zaobserwowano, że pacjenci nie reagują na ból wywołany chirurgicznie, ale na słowne polecenie wykonania ruchu [234]. Ze względu na ograniczenia techniczne (utrudniony dostęp do kończyn podczas zabiegów operacyjnych, działanie leków zwiotczających podczas znieczulenia) oraz brak ciągłości monitorowania metoda ta nie ma zastosowania praktycznego w śródoperacyjnej ocenie nocicepcji [215].

Kolejną techniką monitorowania nocycepcji jest pupilometria (AlgiScan/Neurolight, IDMed). Ocenę średnicy źrenic (ang. *pupil diameter*, PD) u pacjentów podczas znieczulenia ogólnego stosowano w celu monitorowania dawkowania leków opioidowych [235, 236]. W miarę doskonalenia metody wykorzystano ocenę zmiany amplitudy średnicy źrenic w odruchu źrenicznym na światło (ang. *pupillary dilation reflex*, PDR) oraz zaobserwowano korelację odruchu źrenicznego z nasileniem bodźca nocyceptywnego niezależną od światła, odzwierciedlającą równowagę pomiędzy aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego [22, 211, 237-239]. Metoda pupilometrii znalazła zastosowanie w monitorowaniu dawkowania leków opioidowych podczas znieczulenia regionalnego oraz u pacjentów sedowanych w OIT [240, 241].

Monitorowanie przewodnictwa skórniego (Skin Conductance Algometer), znanego również jako monitorowanie aktywności elektrodermalnej (ang. *electrodermal activity*, EDA), polega na pomiarze impulsów elektrycznych przewodzonych przez skórę [213]. Metoda ta może być stosowana w ocenie bólu i stresu w różnych sytuacjach klinicznych [242-244]. Jednak ze względu na dostępność niewielu danych wymaga ona dalszej ewaluacji [242]. Nowy monitor Anspec-PRO, oparty na monitorowaniu przewodnictwa skórniego opracowali Belgowie [245-247].

Analiza SVmR pozwala na ocenę aktywności współczulnych włókien obwodowych. Odruch ten może być oceniany na podstawie zmian przepływu krwi przez skórę lub wahań temperatury skórnej. Naczynia krwionośne ulegają zwężeniu pod wpływem bodźca bólowego, co skutkuje zmniejszeniem przepływu krwi wykrywanego za pośrednictwem laserowego przepływomierza Dopplera. Metodę tę opisano jako narzędzie do monitorowania znieczulenia regionalnego, pozwalającego ocenić jakość i zasięg blokady [248, 249]. Była ona również stosowana do oceny nocycepcji podczas znieczulenia ogólnego [248, 249]. Ze względu na sprzeczne wyniki oraz brak kontynuacji badań trudno wyciągnąć wnioski odnośnie użyteczności tej metody [250, 251].

Analiza odruchu naczynioruchowego skóry, często z wykorzystaniem pletyzmografii, koncentruje się na zmianach przepływu krwi w skórze jako wskaźniku aktywności autonomicznego układu nerwowego. Sygnały pletyzmograficzne (ang. *pulse plethysmographic signals*), pochodzące z pulsoksymetrii, są wykorzystywane do

monitorowania analgezji w celu oceny efektywności stosowanych analgetyków [252, 253].

SPI to kompleksowy wskaźnik wykorzystujący fotopletyzmografię (ang. *photoplethysmography*, PPG) oraz zmienność cech tętna obwodowego do oceny równowagi między nocycepcją a antynocycepcją [254]. PPG mierzy zmiany objętości krwi w krążeniu obwodowym, odzwierciedlające zmiany napięcia naczyń i przepływu krwi [255]. Bodźce bólowe pobudzają układ współczulny, powodując zwężenie naczyń krwionośnych, co zmniejsza amplitudę PPG [256]. Metoda ta może być stosowana do pomiaru nocycepcji podczas znieczulenia [252-254]. Wskaźnik SPI oblicza się na podstawie amplitudy PPG i danych tętna z pulsoksymetrii [257]. Otrzymane wartości liczbowe odzwierciedlają równowagę pomiędzy nocycepcją a analgezą. Wartości SPI zawierają się zazwyczaj między 0-100 [258]. Im wyższe wartości, tym wyższy poziom nocycepcji [254]. Producent zaleca utrzymanie wartości $SPI < 50$ w celu zapewnienia optymalnej analgezji podczas operacji.

CARDEAN to dwuparametrowy wskaźnik wykorzystujący analizę zapisu tętna z dokładnością do jednego uderzenia serca oraz nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia krwi. Wskaźnik ten jest stosowany do oceny równowagi nocyceptywno-antynocyceptywnej podczas zabiegów operacyjnych na podstawie odruchów autonomicznych (tachykardia/hipertensja versus bradykardia/hipotensja). W opracowaniu tej metody wykorzystano algorytm uwzględniający zmiany w zakresie tętna i ciśnienia tętniczego w czasie rzeczywistym do oszacowania stopnia analgezji. Uzyskany wynik liczbowy (skala niemianowana 0-100) ma odzwierciedlać poziom nocycepcji, przy czym wyższe wyniki wskazują na niedostateczną analgezę. Wobec faktu, że zarówno częstość rytmu serca, jak i ciśnienie tętnicze są parametrami nieswoistymi w odniesieniu do nocycepcji, a odpowiedź może być zakłócana przez inne nie związane z bólem czynniki, stosowanie tej metody wydaje się kontrowersyjne. Wskaźnik został wprowadzony w celu optymalizacji dawkowania opioidów, jednak analiza dostępnych badań pokazała sprzeczne wyniki [22, 259, 260]. Według przeprowadzonych badań monitorowanie CARDEAN pozwala na przewidywanie nieoczekiwanych ruchów u niezwiotczonych pacjentów. W badaniu prospektywnym

wykorzystującym CARDEAN do sterowania dawkowaniem alfentanilu podczas kolonoskopii wykazano znaczną redukcję ruchów u pacjentów [261, 262].

NoL (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Izrael) to wieloparametrowy wskaźnik oparty na algorytmach sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI), służący do monitorowania nocycepcji podczas znieczulenia [263-265]. Wprowadzony do stosowania komercyjnego monitor PMD200™ (Pain Monitoring Device, Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Izrael) wykorzystuje algorytm oparty na zaawansowanych technologiach uczenia maszynowego. Urządzenie zostało dopuszczone do zastosowań klinicznych przez FDA w 2023 roku. Do stworzenia optymalnego algorytmu wykorzystano uczenie maszynowe oparte na technice regresji lasu losowego (ang. *random forest regression*). Przeprowadzono transformację zbioru danych wejściowych (predyktorów) do postaci danych wyjściowych (wskaźnika NoL) bez konieczności przyjmowania a priori określonego modelu stochastycznego opisującego zależność między zmiennymi [264]. NoL przyjmuje niemianowaną wartość między 0-100, rejestrowaną przez nieinwazyjną sondę na palcu i wyświetlaną na monitorze, gdzie 0 oznacza brak nocycepcji, a 100 bardzo wysoką nocycepcję. Jednorazowa sonda składa się z czterech małych czujników: akcelerometru, fotopletyzmoграfu, galwanometru skórnoгo oraz termometru. Dane pobierane są z częstotliwością 50-500 Hz [265]. Z tych czterech czujników wyodrębnia się parametry fizjologiczne: HR, HRV, amplitudę fali fotopletyzmoграфicznej, poziom i liczbę fluktuacji przewodnictwa skórnoгo, temperaturę skóry oraz ich pochodne czasowe. Wszystkie te parametry są integrowane i analizowane jednocześnie [266]. Wartość NoL wynosząca 25 została określona przez producenta jako punkt odcięcia, umożliwiający rozróżnienie odpowiedzi nocyceptywnej od nienocyceptywnej [267]. Poza tym algorytm personalizuje odczyt bólu nocyceptywneгo dla konkretnego pacjenta, ucząc się skali reakcji fizjologicznych na bodźce chirurgiczne w miarę postępu leczenia i odpowiednio kalibrując swoje wyniki [263, 264]. Śródoperacyjnie stosowany NoL razem z monitorami EEG (wskaźnik BIS) skraca czas wybudzania ze znieczulenia i rekonwalescencji w oddziałach poznieczuleniowych [267]. Oprócz tego NoL wykazuje lepszą korelację z dawkowaniem opioidów niż inne wskaźniki [268]. Algorytm został zweryfikowany w badaniach nocycepcji podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem anestetyków

wziewnych oraz TIVA [265, 267, 269-272]. Weryfikacja skuteczności urządzenia u pacjentów leczonych przewlekłe β -blokerami wskazywała na jego przewagę nad pozostałymi dostępnymi metodami [273].

W ocenie krytycznej monitorowania nocyciepcji należy uwzględnić ograniczenia obecnie stosowanych metod. Reakcje emocjonalne oraz stany pobudzenia po znieczuleniu, wpływając na równowagę współczulno-przywspółczulną, zaburzają odczyty z monitorów, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w oddziałach poznieczuleniowych [274-276]. Współczulna odpowiedź na stres spowodowany bólem pooperacyjnym była opisywana jako mniej liniowa i bardziej nieprzewidywalna, niż sugerowano w opracowaniach teoretycznych [277]. Wpływ układu autonomicznego na układ sercowo-naczyniowy jest zależny od wielu leków, również stosowanych śródoperacyjnie, takich jak β -bloker, leki wazoaktywne lub parasympatykolytyki (atropina) [278, 279]. Ograniczeniem w stosowaniu wskaźników opartych na analizie EKG (ANI, NoL) jest występowanie zaburzeń rytmu serca [266]. Obecność stymulatora serca oraz arytmie zmieniają wyniki, uniemożliwiając ich interpretację [279]. Zarówno masywna płynoterapia, jak i znaczna utrata płynów wewnątrznaczyniowych mogą wpływać na wartości mierzonych parametrów [24, 280-282]. Wyniki uzyskane podczas monitorowania nocyciepcji są także zależne od rodzaju znieczulenia ogólnego. Opisywano istotne różnice w odpowiedzi stresowej pomiędzy znieczuleniem środkami wziewnymi a TIVA [283, 284]. Czynniki konstytucyjne pacjenta oraz choroby współistniejące mają wpływ na wyniki monitorowania. W związku ze zmianami aktywności układu autonomicznego zależnymi od wieku, masy ciała, niektórych chorób (polineuropatie w chorobach współistniejących) trzeba liczyć się z zakłóceniami odczytów [285-287].

W analizie pupilometrycznej niektóre leki stosowane do indukcji i podtrzymywania znieczulenia (propofol, opioidy) mogą bezpośrednio wpływać na średnicę źrenicy, potencjalnie maskując lub naśladując skutki nocyciepcji [211]. Stany, takie jak zespół Hornera, źrenica Argylla-Robertsona lub źrenica Adiego, upośledzają odruchy źreniczne i utrudniają interpretację wyników [211]. Zmiany w obrębie narządu wzroku, związane z wiekiem lub chorobami, a także przebyte zabiegi okulistyczne stanowią czynniki zmniejszające przydatność pupilometrii. Utrudniony dostęp do głowy

podczas operacji oraz artefakty spowodowane jasnym oświetleniem ograniczają możliwość stosowania tej metody. Jednakże ostatnie badania wskazują na nieistotny wpływ natężenia światła na PLR [288]. Ograniczenia w stosowaniu SPI obejmują zaburzenia rytmu serca, stymulację serca i obwodowy skurcz naczyń. Z kolei leki zwiotczające mięśnie mogą wpływać na zapisy danych EMG, EEG (pEEG, qNox) oraz NFR. Należy również zwrócić uwagę na możliwość błędów odczytów i błędów interpretacyjnych.

1.6.2.3. Wskaźnik analgezja/nocycepcja (ANI)

Ze względu na wykorzystanie w badaniu klinicznym metody nocycepcji ANI dokładną jej charakterystykę przedstawiono poniżej.

HRV dobrze koreluje z aktywnością autonomicznego układu nerwowego [200, 201]. Wysokie HRV wskazuje na zwiększoną aktywność układu przywspółczulnego, natomiast niskie HRV odpowiada wzmocnieniu odpowiedzi współczulnej lub osłabieniu odpowiedzi przywspółczulnej [201]. Zmiany HRV są także modulowane przez cykl oddechowy: wdech hamuje działanie układu przywspółczulnego i przyspiesza tętno, natomiast wydech aktywuje układ przywspółczulny i je zwalnia (RSA). Stymulacja układu przywspółczulnego zwiększa amplitudę RSA oraz nasila wpływ cyklu oddechowego na krótkoterminową zmienność odstępów R-R [200, 201].

Zaobserwowano, że podczas znieczulenia ogólnego wzorce HRV zmieniają się pod wpływem bodźców chirurgicznych u nieprzytomnych pacjentów [289, 293]. Przy braku bodźców nocyceptywnych lub stresowych modulacja RSA powoduje dużą amplitudę w serii R-R o wysokiej częstotliwości (HRV-HF), natomiast podczas występowania bólu lub stresu wpływ cykli oddechowych na HRV staje się chaotyczny, a jej amplituda maleje (Rycina 13) [200, 201, 290, 293-295]. W wyniku tych obserwacji francuscy naukowcy opracowali algorytm służący do oceny równowagi między analgezją a nocycepcją podczas zabiegów chirurgicznych w znieczuleniu ogólnym, oparty na analizie wielkości wzorców HRV [290-295].

W pierwszym etapie sygnał EKG rejestrowano za pomocą standardowych elektrod i zapisywano z częstotliwością próbkowania 250 Hz. Na tej podstawie tworzone serie R-R, czyli ciągi odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi załamkami

R. Piki R wykrywano za pomocą specjalnie skonstruowanego algorytmu detekcji załamków R. Występujące zakłócenia w seriach R-R, takie jak ekstrasystolie czy artefakty związane z ruchem elektrod, filtrowano w czasie rzeczywistym za pomocą nieliniowego algorytmu opartego na analizie morfologicznej serii R-R. Przefiltrowane serie R-R następnie próbkowano z częstotliwością 8 Hz przy użyciu algorytmu interpolacji liniowej. Z zarejestrowanych interwałów R-R wyodrębniano 64-sekundowe okna czasowe i poddawano normalizacji w celu zapewnienia porównywalności wyników między pacjentami. Przy wykorzystaniu dyskretnej transformaty falkowej (ang. *discrete wavelet transform*, DWT) izolowano składową o wysokiej częstotliwości HRV-HF (0,15-0,50 Hz), odzwierciedlającą aktywność układu przywspółczulnego, a następnie obliczano pole pod krzywą uzyskanych serii R-R. Otrzymane dane kalibrowano na podstawie wartości ustalanych empirycznie, uzyskanych od pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, w celu ograniczenia wpływu częstości oddechów na zmienność wyników. W ostatnim etapie uzyskane wartości przekształcono do znormalizowanej skali niemianowanej w zakresie 0-100 (Ryciny 12 i 13) [290-296]. Parametr został nazwany Analgesia Nociception Index (ANI), zaś do użytku komercyjnego wprowadzono monitor pozwalający na jego ocenę (Monitor Physiodoloris®, Metro-Doloris®, Lille, Francja, obecnie MDoloris) (Rycina 10) [25, 291-295]. Wskaźnik ten można uznać za miarę napięcia układu przywspółczulnego, powiązaną z wpływem czynności oddechowej na częstość akcji serca, co umożliwia ilościową ocenę HRV i obserwację jej trendów w czasie [291]. Metoda opiera się na analizie zmienności HRV w zakresie wysokich częstotliwości (HRV-HF), najlepiej odzwierciedlających aktywność układu przywspółczulnego. Szczegóły obliczania algorytmu ANI objęto ochroną patentową, dlatego w piśmiennictwie i dokumentacji producenta dostępne są jedynie ogólne informacje dotyczące zasady działania, a nie pełna specyfikacja obliczeń [295]. Na rycinie 12 przedstawiono schemat blokowy wyliczeń parametru ANI [296].

Dane pochodzące z elektrycznej aktywności serca są rejestrowane za pośrednictwem dwóch elektrod umieszczonych w odprowadzeniach przedsercowych V1 i V5 (odpowiednio na mostku i na wysokości koniuszka serca w linii pachowej środkowej) [294]. Prawidłowe umiejscowienie elektrod przedstawiono na rycinie 11.

Wartości ANI pozyskiwane z zapisu ciągłego EKG pozwalają na monitorowanie parametru w czasie rzeczywistym, co czyni go prostym i wygodnym narzędziem do stosowania w praktyce klinicznej. ANI jest niemianowanym parametrem ilościowym przyjmującym wartości liczbowe w zakresie 0-100. Niższe wartości ANI oznaczają wyższy poziom nocycepcji, a wyższe skuteczniejszą analgezję. Zgodnie z informacjami producenta przedział wartości 50-70 podawany jest jako zakres docelowy podczas znieczulenia ogólnego [294].

ANI składa się z dwóch komponentów: ANI_i i ANI_m. ANI_i reprezentuje chwilową wartość indeksu, natomiast ANI_m to średnia wartość parametru wyliczona z 2-minutowego przedziału czasowego. Zarówno ANI_i, jak i ANI_m służą do oceny równowagi między nocycepcją a analgezją. W pracy Boselliego E. i wsp. zaproponowano ocenę zmienności dynamicznej ANI rejestrowaną w różnych punktach czasowych. Pochodną zdefiniowano jako: $\Delta ANI = (ANI_{lmin} - ANI) / ([ANI + ANI_{lmin}] / 2)$. Według autorów, zmienność dynamiczna ANI (ΔANI) wykazywała lepszą predykcję niż wartości statyczne w przewidywaniu reaktywności hemodynamicznej podczas znieczulenia ogólnego [297]. Ostatnio opracowano algorytm pętlowy, umożliwiający podawanie remifentanylu automatycznie na podstawie odczytów ANI (ANI-REMI-LOOP) [298]. Dla nowego algorytmu przyjęto nowy optymalny przedział wartości wynoszący 50-75 [298]. Zakresy docelowe ANI mogą różnić się w zależności od populacji pacjentów, rodzaju zabiegu oraz znieczulenia. Julien-Marsollier F. i wsp. przeprowadzili badanie oceny parametru ANI w monitorowaniu analgezji śródoperacyjnej u dzieci poddawanych zabiegom chirurgicznym z zastosowaniem sewofluranu i remifentanylu. Uzyskane wartości ANI, wskazujące na zdarzenie szkodliwe z dokładnością 90%, wynosiły $\leq 53\%$, $\leq 56\%$ i $\leq 13,3\%$ odpowiednio dla ANI_i, ANI_m i ΔANI . Wartości, wskazujące na brak zdarzenia szkodliwego z dokładnością 90%, wynosiły $\geq 93\%$, $\geq 90\%$ i $\geq 7,1\%$ odpowiednio dla ANI_i, ANI_m i ΔANI [299]. W badaniu Teng W.N. i wsp. zaobserwowano, że wartości $ANI < 50$ są silnie skorelowane z potrzebą stosowania opioidów w okresie pooperacyjnym [300].

Pierwotne zastosowanie ANI służyło do predykcji wystąpienia reakcji hemodynamicznej, definiowanej jako wzrost ciśnienia krwi i częstości akcji serca o

ponad 20% wartości wyjściowych podczas znieczulenia ogólnego [295]. Logier R. i wsp. zaobserwowali, że przy niskich wartościach ANI spadek ciśnienia tętniczego następował po podaniu bolusa sufentanylu, natomiast przy wyższych wartościach ANI nie obserwowano tego efektu, a podwyższone wartości ciśnienia tętniczego korygowano lekiem hipotensyjnym – nikardypiną [301]. W dostępnych badaniach wykazano częściowe korelacje ANI ze zmianami hemodynamicznymi zależnymi od nocycepcji [302-304]. W pilotażowym badaniu obserwacyjnym Jeanne M. i wsp. porównali zmiany parametrów ANI, HR i SBP w odpowiedzi na bodźce nocyceptywne podczas znieczulenia TIVA-TCI do laparoskopowej appendektomii lub cholecystektomii. Indukcja znieczulenia wiązała się ze spadkiem HR i SBP przy jednoczesnym wzroście ANI, co wskazuje na ujemną korelację. Podczas znieczulenia ANI wykazywał większą czułość na umiarkowane bodźce nocyceptywne niż HR i SBP [302].

Kommula L.K. i wsp. monitorowali analgezję podczas kraniotomii za pomocą ANI i porównywali otrzymane wartości z parametrami sercowo-naczyniowymi oraz entropią. Autorzy zaobserwowali ujemne korelacje między wartościami ANI a zmianami hemodynamicznymi oraz istotny statystycznie wzrost średnich wartości ANI po podaniu bolusa fentanylu. Parametry entropii nie zmieniały się w odpowiedzi na dawki bolusowe fentanylu podawane w trakcie zabiegu, podczas gdy ANI istotnie wzrastało [303]. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów poddawanych planowym operacjom neurochirurgicznym z powodu guza mózgu Sriganesh K. i wsp. zaobserwowali istotne statystycznie zmniejszenie wartości ANI podczas indukcji znieczulenia i intubacji, wyraźniej wyrażone podczas intubacji. Stwierdzono również ujemną korelację liniową między ANI a parametrami hemodynamicznymi podczas intubacji [304]. Inne badania wykazały także znaczące obniżenie ANI po intubacji [309, 325]. W metaanalizie 17 badań, przeprowadzonej przez Kim M.K. i wsp., potwierdzono występowanie istotnych statystycznie ujemnych korelacji między zmianami parametru ANI a parametrami hemodynamicznymi podczas zabiegów operacyjnych [305].

Monitorowanie wskaźnika ANI stosowano do oceny równowagi między analgezją a nocycepcją. Retrospektywna analiza porównawcza wykazała, że zmiany wartości ANI rejestrowane przy różnych poziomach znieczulenia odzwierciedlały nasilenie bodźców nocyceptywnych oraz skuteczność analgezji [25]. ANI

wykorzystywano do monitorowania poziomu nocyciepcji u pacjentów podczas znieczulenia ogólnego, a także będących pod wpływem sedacji w oddziałach intensywnej terapii [298, 305-314]. Susano M.J. i wsp. oceniali użyteczność ANI do wykrywania standardowej stymulacji nocycieptywnej (stymulacja tężcowa) podczas znieczulenia przy różnych stężeniach opioidów w porównaniu z parametrami hemodynamicznymi i BIS [332]. Wartości ANI zmniejszały się podczas stymulacji tężcowej i rosły wraz ze wzrostem stężenia remifentanyłu podawanego we wlewie. Autorzy zaobserwowali również, że wraz ze wzrostem stężenia remifentanyłu różnica w wartościach ANI przed i po stymulacji tężcowej stawała się nieistotna statystycznie. Gruenewald M. i wsp., stosując podobne protokoły, uzyskali porównywalne wyniki [325]. Ledowski T. i wsp. zaobserwowali istotny wzrost średnich wartości ANI z 53 ± 17 do 59 ± 19 ($M \pm SD$) przed i po podaniu bolusa fentanyłu ($p < 0,05$) [309]. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Kim M.K. i wsp. wykazali, że ANI jest użytecznym narzędziem do przewidywania nocyciepcji śródoperacyjnej i bólu pooperacyjnego [305]. W kolejnym przeglądzie systematycznym i metaanalizie Kim M.K. i wsp. przedstawili skuteczność monitorowania parametru ANI w różnicowaniu stanów bólowych i bezbólowych u pacjentów podczas sedacji. Autorzy obu badań sugerują, że monitorowanie ANI przyczyniało się także do zmniejszenia zużycia opioidów w okresie śródoperacyjnym i pooperacyjnym [222, 305]. Badania oceniające zależność między parametrem ANI a różnymi bodźcami nocycieptywnymi ujawniły, że wartości ANI odzwierciedlają reakcje na te bodźce [305]. Wykazano także, że zmiany szybkości infuzji leków opioidowych korelują z wartościami ANI [305]. Ze względu na wysoką heterogeniczność analizowanych danych wskazana jest ostrożna interpretacja wyników.

Ocena wpływu monitorowania ANI na śródoperacyjne dawkowanie opioidów przyniosła niejednoznaczne rezultaty. Uzyskane wyniki różniły się w zależności od zastosowanego opioidu. W badaniu Dundara N. i wsp., porównującym monitorowanie ANI z monitorowaniem hemodynamicznym w kontekście śródoperacyjnego dawkowania remifentanyłu, stwierdzono istotne statystycznie ($p = 0,027$) mniejsze całkowite zużycie remifentanyłu w grupie ANI w porównaniu z grupą monitorowania hemodynamicznego [333]. Metaanaliza Kim M.K. i wsp. wykazała także, że

monitorowanie ANI zmniejsza zużycie opioidów i optymalizuje leczenie bólu [305]. Z kolei w pracach Uptona D. i wsp. oraz Szentel J.A. i wsp. całkowite dawki opioidów odpowiednio fentanylu i morfiny, podane śródoperacyjnie nie różniły się między badanymi grupami (grupa ANI vs. grupa kontrolna, odpowiednio $p > 0,99$ i $p = 0,72$) [334, 335]. Powyższe prace zostały włączone w metaanalizę przeprowadzoną przez Jiao Y. i wsp. [336]. Autorzy porównali efekty monitorowania ANI, SPI i pupilometrii z klasycznym monitorowaniem parametrów hemodynamicznych w zakresie śródoperacyjnego podawania opioidów. Analgezja pod kontrolą pomiaru nocycepcji zmniejszała śródoperacyjne zużycie opioidów w porównaniu z analgezą konwencjonalną, jednakże w odniesieniu do monitorowania metodą ANI nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. W innej metaanalizie obejmującej 38 randomizowanych badań kontrolowanych i 3412 pacjentów, analizowano pięć różnych typów monitorów nocycepcji: NoL, ANI, SPI, pupilometrię oraz CARDEAN. Monitor ANI zastosowano u 365 pacjentów nie wykazując istotnych różnic w zużyciu opioidów w porównaniu z innymi metodami monitorowania [22]. Na wyniki uzyskane w cytowanych badaniach mogły wpływać odmienne właściwości farmakokinetyczne stosowanych opioidów (remifentanylu, fentanylu i morfiny). Remifentanyl ma szybki początek i krótki czas działania, co czyni go stosunkowo niewrażliwym w kontekście podawania. Z kolei inne opioidy, takie jak morfina, fentanyl czy sufentanyl, mają wolniejszy początek i dłuższy czas działania oraz stężenie leku wrażliwe na kontekst, co stwarza problemy w zakresie miareczkowania i potencjalnie prowadzi do znacznych wahań stężenia tych leków podczas znieczulenia.

W kilku metaanalizach porównywano monitor ANI z innymi monitorami nocycepcji w celu ustalenia dawkowania opioidów: Ma D. i wsp.: NoL, ANI, SPI, pupilometria, Yang D.Z. i wsp.: SPI, ANI, pupilometria, Gruenewald M. i wsp.: CARDEAN, SPI, ANI [337-339]. Niektóre wyniki okazały się sprzeczne. Niektórzy autorzy potwierdzili, że monitorowanie nocycepcji wiązało się ze zmniejszeniem użycia opioidów, podczas gdy w pracy Gruenewalda M. i wsp. takich korzyści nie zaobserwowano [337-339].

Wskaźnik ANI, poza monitorowaniem nocycepcji śródoperacyjnej, był wykorzystywany do oceny bólu pooperacyjnego. Monitorowanie ANI stosowano u

świadomych pacjentów i ochotników [315-318]. W przeglądzie zakresowym, obejmującym ocenę danych z 8 prac (4 analizujących HRV i 4 analizujących parametr ANI), So V. i wsp. wykazali potencjalny związek między bólem pooperacyjnym a badanymi parametrami [203]. Dwa badania Boselliego E. i wsp., oceniające korelacje między pooperacyjnymi wartościami ANI a natężeniem bólu w skali NRS na oddziale poznieczuleniovym, ujawniły statystycznie istotne zależności liniowe [316, 340]. Pierwsze badanie wykazało ujemną zależność liniową ($r^2 = 0,41$, $p < 0,05$) między wynikami ANI i NRS po przybyciu na oddział poznieczuleniovym [340]. W kolejnym badaniu stwierdzono podobną ujemną zależność liniową ($r^2 = 0,33$, $p < 0,01$) między poziomami ANI bezpośrednio przed ekstubacją a wartościami NRS po przybyciu na oddział opieki pooperacyjnej [316]. W badaniu Abdullayeva R. i wsp. pomiary ANI dobrze korelowały z subiektywnymi wynikami NRS w okresie pooperacyjnym po zastosowaniu anestetyków wziewnych i znieczulenia opioidowego [341]. Z kolei kilka innych badań nie potwierdziło związku istotnego klinicznie [315, 318, 319]. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie przedstawionej przez Baroniego D.A. i wsp. dokonano porównania współczynnika ANI z samooceną bólu u przytomnych pacjentów poddawanych zabiegom medycznym lub bolesnym bodźcom eksperymentalnym, wykazując jedynie słabą ujemną korelację [320]. Ponadto w badaniu Yan Q. i wsp. u świadomych, zdrowych ochotników stwierdzono tylko słabą ujemną korelację między ANI a VAS podczas stymulacji zimnem, co nie potwierdza wyników wcześniejszych badań [316, 319, 321]. Charier D. i wsp. stwierdzili podobną słabą ujemną korelację ($r = -0,15$; $p = 0,006$) w odniesieniu do ANI i VAS [342]. Z kolei w dwóch innych przeprowadzonych badaniach nie wykazano korelacji pomiędzy ANI i oceną poziomu bólu w skali VAS i NRS [317, 326]. Wyniki oceny natężenia bólu zgłaszane przez pacjentów są wysoce subiektywne [320]. W związku z tym korelacja występująca między wartościami nocyciepcji i ANI podczas operacji może różnić się znacznie od korelacji pomiędzy wartościami ANI i odczuciami bólowymi u przytomnych pacjentów w okresie pooperacyjnym. Stąd obecnie dostępne wyniki badań dotyczące oceny natężenia bólu w okresie pooperacyjnym są sprzeczne. ANI u przytomnych pacjentów w znacznym stopniu wydaje się być zależny od reakcji stresowych i emocji, co utrudnia pooperacyjną ocenę bólu [322]. Obserwowany wzrost wartości ANI u pacjentów

podczas hipnozy wskazuje, że stan większej relaksacji jest związany z wyższymi wartościami ANI [323]. Stąd ANI może okazać się przydatnym narzędziem monitorującym stany emocjonalne podczas hipnozy [324]

Wskaźnik ANI ma potencjał jako narzędzie predykcji nocycepcji, jednak dostępne wyniki badań sugerują, że jego wiarygodność może być ograniczona przez czynniki zakłócające [270, 317, 318]. HRV, będąca parametrem fizjologicznym stanowiącym podstawę obliczania ANI, jest podatna na liczne czynniki wpływające na jej wartość. Do najważniejszych z nich należą czynniki biologiczne, fizjologiczne i kliniczne, takie jak wiek, płeć, masa ciała, parametry oddechowe, temperatura ciała, choroby współistniejące wpływające na układ krążenia, zaburzenia funkcji układu autonomicznego w przebiegu chorób metabolicznych, neurodegeneracyjnych i endokrynnych, stan wypełnienia łóżyska naczyniowego, obecność zaburzeń elektrolitowych oraz głębokość i rodzaj znieczulenia. Znaczący wpływ mają także czynniki farmakologiczne, w tym leki wpływające na układ autonomiczny (β -blokery, leki antyarytmiczne, sympatykomimetyki, cholinolityki). W prawidłowym odczycie i interpretacji ANI należy uwzględnić także błędy pomiarowe, takie jak nieprawidłowe umiejscowienie elektrod, artefakty ruchowe, błędną detekcję odstępów R-R, krótki czas rejestracji oraz przerywany lub nieregularny zapis [270, 317, 318]. Analogicznie, zmiany parametrów hemodynamicznych nie odzwierciedlają wyłącznie nasilenia bólu śródoperacyjnego, lecz są modulowane przez te same czynniki [174]. W związku z tym reaktywność hemodynamiczna nie może służyć jako kryterium oceny poziomu nocycepcji, ani narzędzie walidacji wskaźnika ANI. Istotne znaczenie przy ocenie tej metody monitorowania ma krytyczne uwzględnienie istniejących ograniczeń. Przykładem może być stosowanie ketaminy, która ze względu na swoje właściwości sympatykomimetyczne może wpływać na ANI. Choć w małym badaniu pilotażowym nie zaobserwowano istotnych zmian profilu nocyceptywnego po zastosowaniu niewielkich dawek ketaminy (0,5 $\mu\text{g/kg}$) po intubacji, większe dawki stosowane do podtrzymywania znieczulenia mogą zaburzać odczyty tego parametru [330]. Deksmetomidyna zmniejsza częstość akcji serca (HR) i zwiększa składową HRV-HF. Podczas stosowaniu leku wartości ANI mogą być inne niż spodziewane. W badaniu reakcji na bodźce nocyceptywne podczas operacji neurochirurgicznych oceniano

parametry ANI, SPI, HR i MAP u 58 pacjentów przydzielonych do dwóch równolicznych grup [331]. W pierwszej grupie podawano fentanyl, w drugiej deksmedetomidynę. Podczas intubacji SPI ulegało większym zmianom w grupie otrzymującej fentanyl niż w grupie otrzymującej deksmedetomidynę ($\Delta 37$ vs. $\Delta 20$, $p = 0,007$). Podczas unieruchomienia czaszki wartości ANI (zarówno chwilowe, jak i średnie) zmieniały się w większym stopniu w grupie deksmedetomidyny ($p = 0,024$ vs. $p = 0,009$) przy istotnie dłuższym czasie reakcji ($p = 0,039$). Nie było różnicy między grupami w odniesieniu do żadnej ze zmiennych podczas nacięcia skóry i kraniotomii. Stąd autorzy wysunęli wniosek, że ANI jest lepszą metodą monitorowania podczas znieczulenia z zastosowaniem deksmedetomidyny, zaś SPI w trakcie stosowania fentanylu [331]. Podanie atropiny, która jako parasympatykolytyk modyfikuje HRV, zaburza znacząco odczyty ANI i uniemożliwia ich interpretację.

W celu precyzyjnego określenia użyteczności parametru ANI podjęto próby jego oceny oraz walidacji. Kim M.K. i wsp. w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym i metaanalizie oceniali dokładność i skuteczność ANI jako narzędzia monitorującego śródoperacyjną i pooperacyjną nocycepcję u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu [305]. Badanie uwzględniło 30 prac włączonych do przeglądu systematycznego oraz 17 do metaanalizy. W przewidywaniu bólu śródoperacyjnego skumulowana czułość, swoistość, iloraz szans diagnostycznych (DOR) i pole pod krzywą ANI wynosiły odpowiednio 0,81 (95% CI = 0,79-0,83; $I^2 = 68,2\%$), 0,93 (95% CI = 0,92-0,93; $I^2 = 99,8\%$), 2,32 (95% CI = 1,33-3,30; $I^2 = 61,7\%$) i 0,77 (95% CI = 0,76-0,78; $I^2 = 87,4\%$). W przewidywaniu bólu pooperacyjnego skumulowana czułość, swoistość i DOR dla ANI wynosiły odpowiednio 0,90 (95% CI = 0,87-0,93; $I^2 = 58,7\%$), 0,51 (95% CI = 0,49-0,52; $I^2 = 99,9\%$) i 3,38 (95% CI = 2,87-3,88; $I^2 = 81,2\%$). Autorzy potwierdzili użyteczność monitorowania ANI podczas zabiegów operacyjnych, uwzględniając istotne statystycznie korelacje występujące między ANI a parametrami hemodynamicznymi podczas zabiegów operacyjnych, a także wpływ monitorowania ANI na zmniejszenie śródoperacyjnego stosowania opioidów. Niniejszy przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały także, że monitorowanie ANI podczas operacji może być pomocne w przewidywaniu bólu u pacjentów w trakcie i po zabiegu chirurgicznym. W usystematyzowanym przeglądzie dostępnego piśmiennictwa Shahiri

T.S. i wsp. opisali i przeprowadzili analizę strategii stosowanych w celu walidacji dotyczących parametrów ANI i NoL w ocenie nocycepcji u pacjentów znieczulonych poddawanych operacjom chirurgicznym. W pracy uwzględniono 15 badań (ANI $N = 9$, NoL $N = 6$). Strategie obejmowały testowanie hipotez, walidację dyskryminacyjną i walidację kryterialną [270]. Wskaźnik ANI został zbadany i zweryfikowany u 352 znieczulonych dorosłych pacjentów, poddawanych różnym zabiegom chirurgicznym, z klasyfikacją ryzyka I–III według ASA i okazał się skuteczniejszym parametrem w wykrywaniu bodźców nocyceptywnych niż monitorowanie klasyczne [25, 297, 303, 309, 325-329]. W artykule przeglądowym Van Santvliet H. i wsp. podsumowali aktualny poziom walidacji kilku monitorów nocycepcji, wykorzystując skategoryzowany proces walidacji, aby ułatwić porównanie ich wydajności. Walidacja objęła sześć etapów: etap rozwoju metody, walidacja farmakologiczna, walidacja kliniczna, użyteczność kliniczna, badania nad poprawą wyników i analiza ekonomiczna. Jednym z ocenianych monitorów był monitor ANI. W opinii autorów parametr ANI, oceniany w licznych badaniach walidacyjnych, dostarczających dowodów potwierdzających jego trafność kliniczną i farmakologiczną, powinien być stosowany w monitorowaniu okołooperacyjnym nocycepcji [224]. Jednak pomimo optymistycznych ocen konieczne są dalsze badania w celu uzyskania bardziej precyzyjnych danych. Wyniki tej oceny zestawiono w tabeli 9.

Monitorowanie ANI wydaje się być dobrze skorelowane ze zmianami parametrów hemodynamicznych i nocyceptywnych podczas operacji. Jednak dane dotyczące optymalizacji śródoperacyjnego dawkowania opioidów są niejednoznaczne. Należy podkreślić, że interpretacja wartości ANI u pacjentów przytomnych w okresie pooperacyjnym jest utrudniona, ponieważ wskaźnik ANI, podobnie jak HRV, jest zależny od wielu czynników przedstawionych powyżej.

Interpretacja wyniku ANI

70 – 100	wysoka aktywność przywspółczulna, nadmierna analgezja
50 – 70 (75)	optymalna analgezja podczas operacji
<50	niska aktywność przywspółczulna, niedostateczna analgezja

1.6.3. Monitorowanie głębokości znieczulenia

Monitorowanie głębokości znieczulenia (ang. *depth of anaesthesia*, DoA) ocenia poziom świadomości pacjenta podczas znieczulenia ogólnego i jest stosowane w celu zapobiegania jej niezamierzonym powrotom (ang. *awareness under general anaesthesia*, AUGA). Metoda ta zapobiega także nadmiernej sedacji związanej z potencjalną możliwością przedawkowania anestetyków. Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna głębokość znieczulenia mogą niekorzystnie wpływać na wyniki pooperacyjne [343, 344].

W celu osiągnięcia stanu znieczulenia ogólnego stosuje się dwa rodzaje środków znieczulających: anestetyki dożylnie (np. propofol, ketamina, tiopental, etomidat) oraz anestetyki wziewne (np. desfluran, sewofluran). Anestetyki, jako cząsteczki niepolarne, mogą łatwo przechodzić przez barierę krew-mózg i oddziaływać ze specyficznymi kanałami jonowymi, regulującymi przekazywanie synaptyczne w kilku obszarach mózgu. Wiązanie się środka znieczulającego z jednym lub kilkoma obszarami docelowymi generuje zmiany aktywności neuronów poprzez hiperpolaryzację, co skutkuje zwiększeniem hamowania lub zmniejszeniem pobudzenia synaptycznego [345-347].

Działanie środków znieczulających na poziomie molekularnym wpływa na aktywność elektryczną mózgu, powodując specyficzne zmiany w elektroencefalogramie (EEG), określane jako wzorce elektroencefalograficzne (ang. *EEG patterns*). Wzorce EEG to różne częstotliwości fal mózgowych, podzielone na pasma δ , θ , α , β i γ , odzwierciedlające różne stany przytomności, od głębokiego snu po czuwanie. EEG prezentuje połączoną aktywność synaptyczną pobudzających i hamujących potencjałów postsynaptycznych generowanych przez neurony korowe [345, 346].

Właściwości wzorców EEG opisano w odniesieniu do trzech różnych okresów znieczulenia: indukcji, podtrzymania i budzenia [345]. Przed indukcją znieczulenia pacjent w stanie czuwania (ang. *waking state*, *wakefulness*) ma prawidłowy, aktywny EEG z wyraźną aktywnością α (10 Hz). Po indukcji znieczulenia pacjent może wejść w stan zwany pobudzeniem paradoksalnym (ang. *paradoxical arousal*), który charakteryzuje się bełkotliwą mową, euforią lub dysforią, depersonalizacją, zaburzoną percepcją czasu i miejsca oraz brakiem koordynacji ruchów dowolnych. Na tym etapie

wzorzec EEG wskazuje na wzrost aktywności β (13-25 Hz) [346]. W krótkim czasie faza ta kończy się utratą przytomności (ang. *lost of consciousness*, LOC), podczas której dochodzi do zahamowania odruchów pniowych, braku reakcji na bodźce nocyceptywne oraz bezdechu wymagającego wsparcia oddechowego [345-347]. Podczas kondukcji znieczulenia można zaobserwować kilka wzorców EEG zależnych od jego głębokości. Płytkie znieczulenie charakteryzuje się spadkiem aktywności β (13-30 Hz) oraz wzrostem aktywności α (8-12 Hz) i δ (0,5-4 Hz). Zapis EEG przypomina wzorzec obserwowany we śnie wolnofalowym. W tej fazie znieczulenia zwykle wykonywany jest zabieg operacyjny. W miarę narastania głębokości znieczulenia wzorzec EEG charakteryzuje się okresami niskiej, płaskiej aktywności δ , przeplatanych okresami aktywności α i β . Ten wzorzec aktywności, określany jest jako wzorzec tłumienia impulsów (ang. *burst suppression*, BS). Dalsze pogłębienie znieczulenia powoduje wydłużenie przerw pomiędzy okresami aktywności EEG, zaś amplitudy aktywności α i β maleją, aż do osiągnięcia stanu, w którym EEG staje się niemal izoelektryczne [345-347]. Podczas budzenia zapis EEG przebiega w przybliżeniu w odwrotnej kolejności, aż do wzrostu szczytowej częstotliwości α przed powrotem świadomości. U części pacjentów obserwowano nagły powrót aktywności α podczas budzenia ze znieczulenia [346]. Różne środki anestetyczne dają różne wzorce zmian EEG, chociaż większość jest podobna. Wyjątkiem jest ketamina indukująca, bardziej złożony wzorzec aktywności, określany jako znieczulenie dysocjacyjne.

Standardowe monitorowanie EEG jest trudne do zinterpretowania podczas znieczulenia, ponieważ zmienia się ono chaotycznie w miarę jego pogłębiania. Możliwość przekształcenia sygnałów z postaci analogowej do cyfrowej oraz wykorzystanie komputerowo generowanych algorytmów do przekształcania tych sygnałów pozwoliło na opracowanie metod monitorowania głębokości znieczulenia w czasie rzeczywistym [195, 347]. Monitory głębokości znieczulenia przetwarzają sygnały EEG według określonych opatentowanych algorytmów, przekształcając aktywność fal mózgowych we wskaźniki liczbowe. Wskaźniki te służą jako odniesienie, na podstawie którego określa się dawkowanie stosowanych leków znieczulających [347]. Optymalizacja dawkowania leków zapewnia stabilny przebieg znieczulenia oraz bezpieczny i szybki powrót świadomości po jego zakończeniu.

W praktyce klinicznej stosuje się wiele monitorów dostępnych komercyjnie [195]. Wybrane urządzenia przedstawiono w tabeli 10. W omawianym badaniu klinicznym do monitorowania głębokości znieczulenia zastosowano monitor indeksu bispektralnego (BIS® Medtronic, Minneapolis, MN USA). Monitor BIS był pierwszym monitorem DoA opartym na EEG. Obecnie jest to najpopularniejszy system do oceny czynności elektrycznej mózgu podczas znieczulenia ogólnego [344, 348].

Zastosowanie technologii BIS do monitorowania mózgu zostało po raz pierwszy opisane w 1994 roku [348]. Algorytm BIS nie jest publicznie dostępny. Podczas jego opracowywania analiza Fouriera została udoskonalona dzięki zastosowaniu miar bispektralnych, zwanych również analizą bispektralną (BIS), umożliwiającą korelację fazową między różnymi składowymi częstotliwościowymi. W celu wyliczenia parametru BIS połączono dane pochodzące z domeny czasu (współczynnik tłumienia impulsów), domeny częstotliwości (względny współczynnik β) oraz podparametrów widmowych wyższego rzędu (bispektrum). Funkcja nieliniowa łączy te parametry, tworząc niemianowany wskaźnik ilościowy, przyjmujący wartości w zakresie 0-100.

System BIS składa się z nieinwazyjnego czujnika adhezyjnego zawierającego cztery elektrody, kabla interfejsu pacjenta, cyfrowego przetwornika sygnału, mikroprocesora oraz monitora. Technologia ta jest również dostępna jako moduł, który można zintegrować z systemami monitorowania innych producentów. Cztery elektrody czujnika umieszczanego na czole pacjenta służą do rejestrowania słabej aktywności elektrycznej kory mózgowej. System przetwarza dane z EEG, analizując zależności między różnymi częstotliwościami i amplitudami fal mózgowych [344, 348]. Na podstawie tej analizy generowany jest pojedynczy parametr, czyli indeks BIS. Oprócz wskaźnika BIS urządzenie wyświetla inne dane, takie jak trend BIS, który jest graficzną reprezentacją wartości wskaźnika BIS w czasie, słupek wskaźnika jakości sygnału (SQI) oraz współczynnik tłumienia (SR). Podczas gdy SQI mierzy wiarygodność sygnału (wyższa wartość SQI oznacza bardziej wiarygodne wartości BIS), wartość SR to procent czasu w ciągu ostatnich 63 sekund, w którym sygnał EEG był tłumiony (linia płaska). Monitor wyświetla również jednokanałowy przebieg EEG oraz wykres słupkowy elektromiografii (EMG), który, podobnie jak SQI, służy do określenia wiarygodności wartości wskaźnika BIS [347-350].

Monitorowanie głębokości znieczulenia jest obligatoryjne, gdy ryzyko niezamierzonych powrotów świadomości jest podwyższone. Takie sytuacje kliniczne występują podczas stosowania TIVA z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, a także podczas podawania niższych dawek anestetyków wziewnych. Podczas TIVA podawanego jednocześnie z lekiem zwiotczającym monitorowanie należy rozpocząć przed indukcją i kontynuować co najmniej do czasu potwierdzenia całkowitego ustąpienia skutków blokady nerwowo-mięśniowej [139, 175-176, 178].

Większość stosowanych monitorów głębokości znieczulenia odbiera sygnały z kory przedczołowej. Kora przedczołowa (ang. *prefrontal cortex*, PFC) uczestniczy w funkcjach wykonawczych mózgu. Istnieją dowody sugerujące, że ośrodki w obrębie kory przedczołowej odgrywają istotną rolę w świadomym postrzeganiu zewnętrznych bodźców sensorycznych [349, 350]. Wykazano, że PFC odgrywa istotną rolę w regulacji poziomu świadomości podczas znieczulenia, natomiast jej uszkodzenie może prowadzić do znacznej utraty świadomości percepcyjnej [350, 351]. Pal D. i wsp. w badaniu na modelu zwierzęcym (szczury) wykazali, że cholinergiczna, lecz nie noradrenergiczna, stymulacja PFC może przywrócić odpowiedni poziom świadomości, pomimo ciągłego podawania środków znieczulających [352]. Zaobserwowano również, że inaktywacja PFC może opóźnić budzenie ze znieczulenia. [353]. Z drugiej strony, część danych pochodzących ze studiów nad funkcją OUN wskazuje, że obszar PFC nie jest kluczowy dla wytwarzania samej świadomości [354, 355]. Według ostatnio uzyskanych danych z piśmiennictwa, monitory głębokości znieczulenia dostępne komercyjnie mogą nie wykrywać precyzyjnie stanu świadomości podczas znieczulenia [356]. Zaobserwowano również, że wskaźniki generowane przez różne monitory mogą dawać rozbieżne wyniki [357].

Podczas omawiania technik oceny głębokości znieczulenia należy wspomnieć o monitorze CONOX, opracowanym na podstawie pEEG (Quantium Medical S.L., Mataro, Hiszpania) [357]. Urządzenie to zapewnia ocenę głębokości znieczulenia w niemianowanej skali w zakresie 0-99 na podstawie analizy elektroencefalogramu (EEG) przy użyciu modelu matematycznego określanego jako adaptacyjny neuro-rozmyty system wnioskowania (ANFIS). Monitor ten zawiera dwa indeksy: indeks Qcon dla poziomu hipnotycznego i indeks Qnox dla nocyciepcji. Wskaźnik Qnox opracowano

przy użyciu otwartego algorytmu wykorzystującego wyższe częstotliwości widma mocy EEG dla oceny nocycepcji. Niższe częstotliwości są używane dla oceny poziomu świadomości (Qcon). Według producenta wartość Qnox poniżej 40 oznacza bardzo niskie prawdopodobieństwo, 40-60 niskie prawdopodobieństwo, a powyżej 60 wyższe prawdopodobieństwo reakcji na bodziec szkodliwy. W stanie świadomości oba wskaźniki (Qnox i Qcon) przyjmują wartości powyżej 90. Miary Qcon i Qnox między 40 a 60 są uważane za odpowiednie dla śródoperacyjnych poziomów znieczulenia i nocycepcji [357, 358].

Interpretacja wyniku BIS

90 – 100	stan czuwania u przytomnego pacjenta
40 – 60	odpowiedni poziom głębokości znieczulenia ogólnego
< 40	głęboki stan hipnotyczny
0	całkowite zahamowanie aktywności mózgu (linia izoelektryczna)

1.7. Monitorowanie bólu pooperacyjnego

Pacjenci odczuwają ostry ból po operacjach w wyniku uszkodzenia tkanek oraz stanu zapalnego, powstającego w miejscu operowanym [359]. Wysoki odsetek pacjentów (75-80%) zgłasza ból pooperacyjny bezpośrednio po operacji [3]. Ból ten często określany jest jako umiarkowany lub silny. Z kolei częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego jest zmienna w zależności od rodzaju operacji i waha się w szerokich granicach pomiędzy 5 a 85% [5]. Według przeglądu systematycznego Yang M.M.H. i wsp. istnieje dziewięć przedoperacyjnych czynników prognostycznych negatywnie związanych z kontrolą bólu pooperacyjnego. Należą do nich: młody wiek, płeć żeńska, palenie tytoniu, występowanie objawów depresyjnych oraz lękowych w wywiadzie, zaburzenia snu, wyższe BMI, występowanie bólu przed operacją oraz stosowanie przedoperacyjnie leków przeciwbólowych [360].

Głównymi celami leczenia bólu pooperacyjnego są: złagodzenie cierpienia pacjenta, ułatwienie funkcjonowania i wczesnej mobilizacji, przyspieszenie ogólnego powrotu do zdrowia oraz zapobieganie chronifikacji bólu [361]. Skuteczne leczenie minimalizuje ryzyko powikłań pooperacyjnych, skraca czas hospitalizacji, obniża koszty leczenia, poprawia zadowolenie i jakość życia pacjentów, ostatecznie ułatwiając im powrót do normalnego życia i aktywności [362]. Stąd ból pooperacyjny jest istotnym objawem wymagającym starannego leczenia. W tym celu konieczne jest precyzyjne monitorowanie jego nasilenia w okresie pooperacyjnym. Monitorowanie bólu pooperacyjnego stanowi część kompleksowej i interdyscyplinarnej opieki pooperacyjnej. Prowadzone jest ono równolegle z pomiarem parametrów życiowych i aktywności pacjenta w celu oceny jego intensywności, jakości oraz wpływu na funkcjonowanie pacjenta [363]. Postępowanie to polega na ocenie i śledzeniu trendów subiektywnego poziomu bólu u pacjentów w oddziale nadzoru poznieczuleniowego z wykorzystaniem specjalnie dedykowanych skal, a także monitorów nocyciepcji. Ocena stopnia natężenia bólu odbywa się w określonych punktach czasowych, natomiast uzyskane trendy analizuje się w kontekście skuteczności interwencji analgetycznych w czasie.

Najczęściej stosowane ilościowe narzędzia do oceny natężenia bólu pooperacyjnego to skale jednowymiarowe [362, 363]. Należą do nich: skala numeryczna (ang. *numeric rating scale*, NRS), skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*, VAS), skala słowna (ang. *verbal rating scale*, VRS) oraz skala obrazkowa bólu (ang. *face pain scale*, FPS), stosowana w pooperacyjnej opiece pediatrycznej [321, 364-367]. Ponadto w opiece pooperacyjnej stosuje się skale behawioralne skonstruowane w celu oceny natężenia bólu u pacjentów sedowanych [368, 369]. Skale bólu, takie jak behawioralna skala oceny bólu (ang. *behavioral pain scale*, BPS), i narzędzie obserwacji bólu w intensywnej terapii (ang. *critical care pain observation tool*, CPOT) służą do oceny stopnia natężenia bólu u pacjentów pooperacyjnych w stanie sedacji i bez kontaktu werbalnego, którzy nie są w stanie samodzielnie zgłaszać bólu [368, 369]. Skale te oceniają możliwe do zaobserwowania zachowania, takie jak mimika twarzy, ruchy ciała i napięcie mięśni. Na tej podstawie określana jest intensywność bólu. Metody te zapewniają bardziej obiektywną ocenę w porównaniu z monitorowaniem parametrów życiowych [370].

Najczęściej stosowanymi skalami do oceny natężenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów przytomnych są skale NRS (W. W. Downie 1978) i VAS (M. H. S. Hayes, D. G. Patterson 1921), opierające się na subiektywnych odczuciach pacjenta (Rycina 14) [371, 372]. Skala NRS to skala numeryczna, gdzie pacjent ocenia ból, podając określoną liczbę określającą jego stopień natężenia. Jest to skala jedenastostopniowa w zakresie od 0 do 10, gdzie 0 pkt oznacza brak bólu, zaś 10 pkt wskazuje na największy ból, możliwy do wyobrażenia przez pacjenta. Skala VAS jest skalą wizualną przedstawianą w formie 10 cm liniiki metrycznej, na której pacjent zaznacza punkt odpowiadający stopniowi natężenia bólu w zakresie od braku bólu do najsilniejszego możliwego bólu. Powyższe skale są subiektywne i zależą od indywidualnych odczuć pacjenta. Obie skale mają zastosowanie w monitorowaniu skuteczności leczenia przeciwbólowego. Badania porównawcze, oceniające obie skale w różnych sytuacjach klinicznych dostarczyły dowodów, że obie skale wykazują silny lub bardzo silny poziom korelacji [373-375]. Ze względu na prostotę oceny skale te mają zastosowanie w badaniach klinicznych. Jednakże, pomimo ich szerokiego stosowania, poleganie na tych jednowymiarowych narzędziach, jako jedynym podejściu

do oceny klinicznej pacjenta w okresie pooperacyjnym jest obecnie niewystarczające. Odnosi się to do trudności w opisywaniu złożoności doznań bólowych przez pacjenta. Skale te nie opisują wpływu bólu na funkcjonowanie pacjentów w okresie pooperacyjnym oraz nie odzwierciedlają zapotrzebowania na analgetyki [376, 377]. Stąd ocena natężenia bólu pooperacyjnego powinna być kompleksowa [378]. Dążenie do obniżenia wyników intensywności bólu do zera, zgodnie z celami kampanii „ból jako piąty parametr życiowy”, nie poprawiło wyników leczenia bólu, i doprowadziło do zwiększonego stosowania opioidowych leków przeciwbólowych na oddziałach poznaczonych [379, 380]. Traktowanie bólu jako piątego parametru życiowego zostało obecnie zarzucone, ponieważ mogło przyczynić się do obecnej epidemii opioidów w USA [380, 381]. Ponadto Vila H.Jr i wsp. przedstawili potencjalne zagrożenie związane z algorytmem leczenia opartym wyłącznie na wynikach ilościowej oceny bólu, które może dwukrotnie zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z nadmierną sedacją [382].

Poprawa funkcjonalna jest ważnym celem okołopooperacyjnym, stąd wynika potrzeba walidacji psychometrycznej narzędzi do oceny bólu, aby lepiej przewidywać i oceniać proces powrotu do zdrowia, a także optymalizować leczenie bólu [376]. W związku z powyższym, skale ilościowe należy stosować jako uzupełnienie w ocenie stanu pacjentów w okresie pooperacyjnym, a nie jedyny czynnik warunkujący to postępowanie. Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (PTBB) skala NRS jest zalecana do oceny natężenia bólu. Skala ta, stosowana powszechnie, jest przydatna w praktyce klinicznej i najłatwiej zrozumiała dla pacjenta.

1.8. Analgezia multimodalna

Analgezia multimodalna (ang. *multimodal analgesia*, MMA) to strategia terapii przeciwbólowej, polegająca na jednoczesnym stosowaniu złożonej farmakoterapii oraz metod znieczulenia regionalnego, działających na różne mechanizmy powstawania i przewodzenia bólu [26]. Ze względu na obecność wielu różnych neuroprzekaźników i neuromodulatorów w bólowych drogach wstępujących i zstępujących istnieje wiele punktów uchwytu, na które mogą oddziaływać leki z różnych grup farmakologicznych, zakłócając przetwarzanie informacji nocyceptywnych. Jednoczesna modyfikacja wielu układów neuroprzekaźnikowych jest kluczową koncepcją leżącą u podstaw projektowania multimodalnej strategii kontroli nocyceptywnej, także podczas znieczulenia ogólnego i terapii bólu pooperacyjnego.

Strategia multimodalnego znieczulenia ogólnego powinna opierać się na stosowaniu poniższych metod:

- dobór analgetyków i koanalgetyków tak, aby każdy z nich blokował inne mechanizmy nocycepcji wzajemnie się uzupełniając,
- ciągłe monitorowanie poziomu analgezji i głębokości znieczulenia celem uniknięcia przedawkowania leków,
- korekta dawek stosowanych leków wynikająca z synergizmu i efektu addytywnego,
- kontynuacja analgezji multimodalnej w okresie pooperacyjnym [126].

Celem MMA jest uzyskanie lepszej kontroli bólu przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek stosowanych leków i minimalizacji ich działań niepożądanych. Konstruowanie schematów terapeutycznych, opartych na założeniach analgezji multimodalnej, odbywa się poprzez wykorzystanie zróżnicowanych technik leczenia bólu, jak i różnych właściwości farmakodynamicznych analgetyków [383-386]. Farmakoterapia w analgezji multimodalnej polega na skoordynowanym podawaniu leków z różnych grup farmakologicznych, działających na różne etapy procesu powstawania i odczuwania bólu. Zastosowanie mają analgetyki opioidowe i nieopiodowe oraz koanalgetyki (leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, inhibitory receptora NMDA, kannabinoidy). W odróżnieniu od monoterapii, analgezia multimodalna, za pomocą stosowanych leków, pozwala uzyskać addytywny lub

synergistyczny efekt przeciwbólowy, dodatkowo spotęgowany działaniem technik regionalnych. MMA skutecznie łagodzi ból pooperacyjny, zmniejsza dawkowanie leków opioidowych i związane z ich stosowaniem działania niepożądane, co uzasadnia jej szersze wykorzystanie w leczeniu bólu w okresie okołoperacyjnym [387]. Według obecnych zaleceń MMA wchodzi w skład procedur wielodyscyplinarnego programu pooperacyjnej opieki nad pacjentem (ang. *enhanced recovery after surgery*, ERAS) [388].

Jednym z elementów analgezji multimodalnej jest analgeza z wyprzedzeniem (wyprzedzająca) (ang. *preemptive analgesia*). Metoda ta polega na podawaniu leków przeciwbólowych i/lub adjuwantowych przed wystąpieniem bodźca nocyceptywnego. Koncepcja analgezji wyprzedzającej, stosowanej w celu kontroli bólu pooperacyjnego, została zapoczątkowana w 1913 roku przez G.W. Crile'a, który oparł swoje założenie na obserwacjach klinicznych, sugerujących, że interwencje przeciwbólowe były bardziej skuteczne, gdy stosowano je przed zabiegiem chirurgicznym [389, 390]. Analgeza wyprzedzająca ma na celu zapobieganie aktywacji procesów nocyceptywnych. Metoda ta znajduje zastosowanie w leczeniu bólu ostrego w terapii śródoperacyjnej i pooperacyjnej. W systematycznej pracy przeglądowej Penprase B. i wsp. pokazali, że gabapentyna i inhibitory COX-2 wykazały wysoką skuteczność jako analgetyki o działaniu wyprzedzającym w leczeniu bólu pooperacyjnego [389]. W analizie sieciowej Xuan C. i wsp. udowodnili skuteczność analgezji z wyprzedzeniem w łagodzeniu bólu pooperacyjnego oraz zmniejszeniu zapotrzebowania na leki opioidowe [391]. Najskuteczniejszy efekt dotyczył stosowania technik regionalnych, gabapentynoidów i niskich dawek ketaminy. W odniesieniu do zastosowania metamizolu w analgezji wyprzedzającej dostępne są nieliczne prace przedstawione przez autorkę niniejszej rozprawy w narracyjnej pracy przeglądowej na temat zastosowania metamizolu w analgezji multimodalnej w okresie pooperacyjnym [29].

Skojarzone schematy leczenia przeciwbólowego zapewniają wystarczającą analgezję poprzez działanie addytywne lub synergistyczne w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego [392-398]. Okołooperacyjna MMA może być również stosowana w zapobieganiu przewlekłemu bólowi pooperacyjnemu [399]. Jednakże w odniesieniu do ostrego bólu pooperacyjnego konieczne są dalsze badania oceniające poszczególne

schematy terapii multimodalnej stosowanej z wyprzedzeniem pod kątem jej efektywności w określonych grupach pacjentów [393, 396]. Metody MMA prawdopodobnie ułatwiają prowadzenie analgezji śród- i pooperacyjnej powodując jej optymalizację. Jednakże nie zebrano wystarczających dowodów dla poszczególnych analgetyków i koanalgetyków [398]. Ze względu na ograniczoną liczbę badań i brak jednoznacznych wniosków dotyczących roli analgezji wyprzedzającej w MMA, koncepcja niniejszej pracy była w pełni uzasadniona i pozwoliła na częściowe uzupełnienie luki badawczej w obszarze dotyczącym zastosowania metamizolu w analgezji wyprzedzającej [29, 389, 397].

1.9. Metamizol

1.9.1. Charakterystyka substancji leczniczej

Metamizol (ang. *metamizole*, *dipyrone*) to pochodna pirazonu o silnym działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i spazmolitycznym. Jako prolek ulega on szybkiemu przekształceniu w kilka aktywnych metabolitów, z których najważniejsze to 4-metyloaminoantypiryna (4-MAA), 4-aminoantypiryna (4-AA), 4-acetyloaminoantypiryna (4-AAA) oraz 4-formyloaminoantypiryna (4-FAA). Największą aktywność analgetyczną wykazuje metabolit 4-MAA [400, 401].

Mechanizm działania analgetycznego metamizolu jest złożony i nie do końca wyjaśniony. Lek hamuje aktywność cyklooksygenaz (ang. *cyclooxygenases*, COX), modyfikuje przewodnictwo w obrębie endogennych szlaków opioidowych i kannabinoidowych, wpływa także na sygnalizację tlenku azotu (ang. *nitric oxide*, NO) i przewodnictwo glutaminergiczne oraz moduluje aktywność kanałów potencjału przejściowego (receptory TRP, ang. *Transient Receptor Potential*), prowadząc do aktywacji zstępujących dróg antynocyceptywnych [401].

Działanie przeciwbólowe leku to efekt hamowania syntezy prostaglandyn poprzez blokowanie aktywności COX-1 (w tym izoformy COX-3) oraz COX-2 [401]. W odróżnieniu od klasycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, ang. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs), które mogą hamować aktywność COX w sposób kompetycyjny lub allosteryczny, czynne metabolity metamizolu oddziałują na ten enzym poprzez sekwestrację rodników niezbędnych do inicjacji jego aktywności katalitycznej lub poprzez redukcję stanów oksydacyjnych białka [402, 403]. Prowadzi to do hamowania przemiany kwasu arachidonowego w prostaglandyny. Zjawisko to zachodzi zarówno w tkankach obwodowych jak i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w tym również w rogach tylnych rdzenia kręgowego [400, 404, 405]. Kolejnym elementem analgetycznego mechanizmu działania metamizolu jest pośrednia aktywacja układu opioidergicznego i kannabinoidowego [406-408]. Metamizol, poprzez pobudzenie powstawania endogennych peptydów opioidowych, działa na ośrodkowe receptory opioidowe μ (MOR), co może stanowić jeden z mechanizmów łagodzenia bólu trzewnego [407]. Efekt przeciwbólowy metamizolu

zależy również od aktywacji receptorów opioidowych κ (KOR) [407]. Metabolit 4-AA wykazuje ponadto powinowactwo do receptorów kannabinoidowych (CB1 i CB2), przez co indukuje analgezję zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym [408, 409]. Pobudzenie receptorów CB1 powoduje otwarcie kanałów potasowych zależnych od adenosynotrifosforanu (K_{ATP}), przyczyniając się do zmniejszenia pobudliwości neuronów [408]. Metabolity metamizolu aktywują także szlak syntezy 1-argininy-NO, który uczestniczy w hamowaniu przekazu nocyceptywnego [406, 408]. Ponadto poprzez aktywację drogi sygnałowej PI3K γ /AKT/nNOS/cGMP dochodzi do hiperpolaryzacji zakończeń pierwotnych neuronów czuciowych, a w konsekwencji zmniejszenia pobudliwości neuronów [410]. W hamowaniu odpowiedzi nocyceptywnej uczestniczą również metabotropowe receptory glutaminergiczne poprzez neurokininę (NK) oraz kanały TRP, zwłaszcza TRPA1 i TRPV1, pośredniczące w aktywacji szlaku zależnego od kinazy białkowej C (PKC) [411, 412]. Czynne metabolity MAA i AA aktywują i uwrażliwiają nocyceptywne kanały jonowe TRPA1 i TRPV1 w sposób zależny od reakcji redoks. Efekty te mogą mieć znaczenie zarówno dla działania analgetycznego jak i przeciwgorączkowego metamizolu [412]. Profil przeciwgorączkowy leku wynika z jego podwójnego mechanizmu działania, polegającego na blokowaniu zarówno szlaków zależnych od lipopolisacharydu (ang. *lipopolysaccharide*, LPS) związanych z indukcją syntezy prostaglandyn, jak i mechanizmów niezależnych od LPS obejmujących bezpośrednią modulację ośrodkowych mechanizmów termoregulacji [401]. Właściwości przeciwgorączkowe metamizolu są często wykorzystywane, gdy inne metody terapii okazują się nieskuteczne [ChPL].

Obserwacje kliniczne wskazują na wysoką skuteczność metamizolu w leczeniu bólu kolkowego w obrębie dróg moczowych i przewodu pokarmowego wynikającą zarówno z działania analgetycznego, jak i silnych właściwości spazmolitycznych leku. Mechanizm odpowiedzialny za działanie rozkurczowe metamizolu polega na hamowaniu uwalniania wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} w wyniku zmniejszonej syntezy fosforanu inozytolu, hamowaniu wychwytu zwrotnego adenosyny oraz wpływu na układ kannabinoidowy [413-415]. Badania wykazały także obecność współczulnych receptorów β_2 -adrenergicznych w mięśniach gładkich dróg żółciowych aktywowanych

przez metamizol [415]. Zaobserwowano, że indukowane metamizolem opóźnienie opróżniania żołądka u szczurów powstaje za pośrednictwem noradrenaliny aktywującej receptory β_2 adrenergiczne [415]. Niektórzy badacze sugerują, że efekt spazmolityczny leku jest wywołany właśnie przez te receptory, a nie, jak wcześniej sądzono, przez receptory pochodzące z górnych zwojów trzewno-krezkowych [416]. Ze względu na silne działanie rozkurczowe, obejmujące również mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, lek może powodować reakcję hipotensyjną przy szybkim podaniu dożylnym [413]. Valenzuela F. i wsp. sugerowali, że odbywa się to za pośrednictwem otwarcia kanałów potasowych zależnych od ATP [413]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotensji zaleca się powolne podawanie leku we wlewie kroplowym. Metamizol ma również nieistotne klinicznie właściwości przeciwzapalne. W badaniach na zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego, Zajączkowska R. i wsp. wykazali, że lek stosowany u szczurów po zamierzonym uszkodzeniu nerwu kulszowego zmniejsza ekspresję pronocyteptywnych interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-18) i chemokin (CCL2, CCL4, CCL7) w DRGs po 7 dniach od urazu [417]. Metamizol wykazuje niewielkie działanie hamujące agregację płytek krwi, jednak pojawiły się doniesienia, że jego długotrwałe stosowanie osłabia przeciwplatekowany efekt kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach kardioprotekcyjnych (ang. *low-dose aspirin*, LDA) [418, 419].

Metamizol należy do grupy analgetyków prostych podawanych w celu zapobiegania i leczenia bólu o różnej etiologii oraz lokalizacji [ChPL]. Lek jest dedykowany do terapii bólu o średnim i dużym nasileniu, dlatego znajduje zastosowanie w leczeniu bólu pooperacyjnego. Metamizol może być podawany doustnie, doodbytniczo oraz parenteralnie [ChPL]. Podawanie domięśniowe nie jest zalecane ze względu na dużą bolesność podczas iniekcji. Preferowaną drogą podania parenteralnego jest droga dożylna wykorzystywana standardowo w okresie okołoperacyjnym. Początek działania leku po podaniu doustnym pojawia się zazwyczaj w ciągu 30 minut, zaś po podaniu dożylnym efekt jest widoczny w ciągu 10 do 20 minut. Efekt hipotensyjny związany z działaniem spazmolitycznym po podaniu dożylnym może rozwinąć się jeszcze szybciej [420]. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi około 15 minut [400].

Po podaniu doustnym metamizol nie jest wykrywany w surowicy, ponieważ jako prolek ulega szybkiej nieenzymatycznej hydrolizie w przewodzie pokarmowym (reakcja retro-Mannicha). Produktem jest 4-metyloaminoantypiryna (4-MAA), główny metabolit metamizolu, który następnie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego [400, 421, 422]. Biodostępność 4-MAA wynosi około 85%. Lek osiąga maksymalne stężenie ogólnoustrojowe w krótkim czasie ($t_{\max} = 1,2-2,0$ h). Podobnie po podaniu dożylnym metamizol szybko przekształca się w 4-MAA poprzez nieenzymatyczną hydrolizę w osoczu. W wątrobie 4-MAA, w wyniku reakcji zależnych od cytochromu P450 (CYP), ulega N-demetylacji do 4-aminoantypiryny (AA) i oksydacji do 4-formyloaminoantypiryny (4-FAA). Średni okres półtrwania eliminacji leku wynosi 2,6-3,5 godzin [400, 421, 422]. W kolejnym etapie AA, w wyniku acetylacji, przekształca się do 4-acetyloaminoantypiryny (4-AA). Wszystkie metabolity metamizolu wykazują aktywność biologiczną i wiążą się z białkami osocza w około 60% a ich eliminacja odbywa się w 65-70% drogą przez nerki [421-423].

Metamizol za pośrednictwem 4-MAA może indukować enzymy cytochromu P450 takie jak CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, prowadząc do interakcji międzylekowych [421-424]. W związku z tym, ważna jest szczególna ostrożność podczas podawania metamizolu z innymi lekami ze względu na potencjalne występowanie interakcji. Metamizol obniża stężenie w osoczu niektórych leków (m.in. bupropionu, cyklosporyny, efawirentu, metadonu, sertraliny, takrolimusu i walproinianu sodu), zmniejszając ich skuteczność kliniczną [ChPL, 421-424]. Jednoczesne stosowanie metamizolu i metotreksatu zwiększa ryzyko mielotoksyczności i agranulocytozy, natomiast podanie leku z pochodnymi fenotiazyny może wywołać hipertermię. Ponadto metamizol nasila działanie fenytoiny, pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i przeciwcukrzycowych oraz sulfonamidów [ChPL, 421-424].

W leczeniu bólu pooperacyjnego metamizol wykazuje synergizm działania przeciwbólowego z opioidami, NLPZ i paracetamolem [425]. Podanie metamizolu w połączeniu z tramadolem zmniejsza zapotrzebowanie na ten lek o 35-40% [425]. Metamizol wykazuje także addycyjny efekt spazmolityczny z innymi lekami rozkurczowymi: papaweryną, drotaweryną i hioscyną [425]. Metamizol ma wyższy

profil bezpieczeństwa działań niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek w porównaniu z NLPZ [433]. Lek od wielu lat jest zalecany w wytycznych jako element terapii bólu pooperacyjnego [425].

Do istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem metamizolu należą agranulocytoza oraz polekowe uszkodzenie wątroby (DILI, ang. *drug – induced liver injury*), które bardzo rzadko może manifestować się pod postacią piorunującej toksycznej martwicy hepatocytów [426]. Poza tym duże znaczenie kliniczne odgrywają reakcje alergiczne powstałe w wyniku różnych mechanizmów zarówno IgE-zależnych, jak i niezależnych [427, 428, 430, 431]. Reakcje natychmiastowe często mają charakter anafilaktoidalny, który może być klinicznie trudny do odróżnienia od rzadziej występujących reakcji IgE-zależnych [427, 428, 430, 431]. W badaniu z udziałem szesnastu pacjentów z potwierdzoną natychmiastową nadwrażliwością na metamizol wykazano, że nie tylko prolek, ale także jego metabolity mogą indukować specyficzną aktywację bazofilów, prowadzącą do reakcji alergicznej. W rezultacie wprowadzenie metabolitów pirazolonu do testów aktywacji bazofilów znacząco poprawiło diagnostykę nadwrażliwości na metamizol [429]. W piśmiennictwie opisywano również reakcje nadwrażliwości zależne od limfocytów T, prowokowane podaniem metamizolu, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz wysypki odropodobne [430, 432]. W tabeli 11 zestawiono najważniejsze przeciwwskazania do stosowania leku [ChPL].

1.9.2. Zastosowanie metamizolu w analgezji z wyprzedzeniem

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano pozytywny efekt działania metamizolu w analgezji wyprzedzającej. W badaniu cieląt operowanych z powodu przepukliny pępkowej metamizol wykazał się 8-godzinny działaniem analgetycznym po podaniu z wyprzedzeniem [434]. W badaniu śródoperacyjnej analgezji u myszy znieczulonych TIVA z zastosowaniem medetomidyny w połączeniu z ketaminą lub s-ketaminą, w którym dodatkowo podawano metamizol lub butorfanol jako analgetyki wyprzedzające, zaobserwowano pozytywny efekt zastosowania metamizolu na jakość analgezji [435].

Badania kliniczne dotyczące zastosowania metamizolu w analgezji wyprzedzającej u ludzi są nieliczne [29]. W badaniu pilotażowym Favarini V.T. i wsp.

oceniali efekt prewencyjny metamizolu u pacjentów operowanych z powodu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego [436]. Wstępne wyniki pokazały, że prewencyjne podanie metamizolu okazało się skuteczniejsze w redukcji bólu niż podanie pooperacyjne. W badaniu klinicznym, porównującym prewencyjne zastosowanie tramadolu, metamizolu oraz placebo, u pacjentek poddawanych planowej histerektomii, Suljević I. i wsp. zaobserwowali korzystny efekt przeciwbólowy metamizolu w porównaniu z placebo, jednak mniejszy od tramadolu [437]. W grupie kontrolnej średnia w skali NRS wynosiła 9,16. Średnia NRS dla metamizolu wynosiła 7,93 ($p = 0,022$) w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia NRS dla tramadolu wynosiła 6,1 ($p = 0,043$). Różnica pomiędzy zastosowanymi analgetykami nie była jednak istotna statystycznie ($p = 0,733$).

Stasiowski M.J. i wsp. badali analgetyczny efekt wyprzedzający metamizolu i paracetamolu podczas operacji witrektomii [438, 439, 440]. W dwóch pracach autorzy potwierdzili zalety zastosowania tej techniki analgezji. Jednakże połączenie metamizolu z paracetamolem było bardziej skuteczne. Częstość bólu pooperacyjnego w obu badaniach była niższa niż placebo i wynosiła 22,9% dla dawki 1,0 i 18% dla dawki 2,5. Otrzymane wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Zwiększenie dawki metamizolu stosowanego w analgezji z wyprzedzeniem nie doprowadziło do proporcjonalnego zmniejszenia dolegliwości bólowych. Dla stosowanego metamizolu interwencyjne dawki opioidu (fentanylu) nie różniły się między przeprowadzonymi badaniami ($M \pm SD$: $159 \pm 114,1 \mu\text{g}$ vs. $165,7 \pm 116,8 \mu\text{g}$). Zaobserwowano jednak statystycznie istotną różnicę w zapotrzebowaniu na FNT między grupami otrzymującymi metamizol i paracetamol w obu badaniach [438, 439, 440]. W systematycznym przeglądzie dostępnych badań dotyczących analgezji z wyprzedzeniem podawanej w celu złagodzenia objawów zapalnych (bólu, obrzęku oraz szczękoscisku) u pacjentów operowanych z powodu zatrzymanych trzecich zębów trzonowych wykazano efektywność analgetyków (paracetamol, paracetamol z kodeiną oraz metamizol) w redukcji powyższych objawów, szczególnie bólu w ciągu pierwszych godzin po operacji [441].

Węgorowski P. i wsp. u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu nowotworu piersi badali możliwość modyfikacji natężenia bólu pooperacyjnego za pomocą analgezji prewencyjnej. Ból pooperacyjny oceniano za pomocą skali VAS.

Analizowano korelacje między odczuwanym bólem a rodzajem analgetyku podanego prewencyjnie, w tym metamizolem, tramadolem, ketoprofenem i placebo. W przeprowadzonym badaniu wykazano skuteczność tramadolu ($p = 0,004$) i ketoprofenu ($p = 0,039$) podawanych na pół godziny przed rozpoczęciem operacji, ale nie zaobserwowano podobnego efektu w przypadku metamizolu ($p = 1,0$) [442].

Peñuelas-Acuña J. i wsp. w prospektywnym randomizowanym badaniu dotyczącym dwóch grup dzieci w wieku 3-6 lat poddanych różnym procedurom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym wziewnym, oceniali analgezję wyprzedzającą z zastosowaniem ketorolaku i metamizolu. Leki podawano dożylnie 15 minut przed rozpoczęciem zabiegu. Analgezja wywołana przez oba leki nie wykazała istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,5$). W trakcie obserwacji maksymalny odczuwany ból wynosił 6 dla ketorolaku oraz 7 dla metamizolu. Autorzy wnioskowali, że oba leki przeciwbólowe zapobiegają hiperalgezji w okresie pooperacyjnym [443]. W starszych pracach Steffena P. i wsp. wykazano przeciwbólową skuteczność metamizolu podawanego przed operacją. Ponadto metamizol znacząco zmniejszał dawki równocześnie stosowanej buprenorfiny [444, 445]. Także inni autorzy wykazali pozytywny wpływ metamizolu podawanego w analgezji wyprzedzającej przed zabiegami na jakość analgezji pooperacyjnej oraz redukcję dawki opioidów [446, 447]. Z kolei w starszych badaniach nie udało się wykazać efektu zmniejszenia dawki leków opioidowych zarówno w schemacie prewencyjnym, jak i pooperacyjnym [448, 449].

W pracy Neycheva D. i wsp. u pacjentów, którzy przeszli chirurgiczne usunięcie zatrzymanych trzecich zębów trzonowych żuchwy, profilaktyczne stosowanie metamizolu było skuteczniejsze niż placebo, ale mniej skuteczne niż nimesulid [450]. Stessel B. i wsp. w randomizowanym badaniu z udziałem 110 pacjentów, którzy przeszli artroskopową operację barku, nie stwierdzili korzyści z dodania metamizolu do prewencyjnego leczenia bólu pooperacyjnego za pomocą ibuprofenu i paracetamolu [451]. We wcześniejszym badaniu Stessel B. i wsp. porównali metamizol i paracetamol z ibuprofenem i paracetamolem w leczeniu bólu po bolesnych zabiegach chirurgicznych w trybie jednodniowym. Wyniki pokazały, że obie kombinacje leków są równie skuteczne, przy porównywalnym poziomie satysfakcji pacjentów [452]. Striebel H.W. i wsp. w randomizowanym, prospektywnym badaniu z podwójnie ślepą próbą,

obejmującym 60 pacjentek poddanych histerektomii przezpochwowej, porównującym tramadol/metamizol i tramadol/ibuprofen w pooperacyjnej analgezji wykazali, że zadowalająca redukcja bólu nastąpiła dość późno, pomimo wysokich dawek leków [453]. Schneider T. i wsp. przeprowadzili badanie u 35 pacjentów poddawanych obustronnej ekstrakcji dolnego trzeciego zęba trzonowego. W przeprowadzonym badaniu stosowano w leczeniu skojarzonym metamizol i ibuprofen. Wyniki wykazały lepszą kontrolę bólu w porównaniu z ibuprofenem lub metamizolem stosowanym w monoterapii. Niestety przedwczesne zakończenie badania może zawyżać ten efekt [454].

Samulak D. i wsp. badali pacjentki leczone z powodu ostrego bólu pooperacyjnego po zabiegach ginekologicznych. Badaniem objęto 128 pacjentek, które zostały losowo podzielone na dwie grupy z dwoma różnymi schematami leczenia bólu pooperacyjnego. Pacjentki z pierwszej grupy otrzymywały morfinę (s.c., podskórną), paracetamol dożylnie i naproksen doustnie. Pacjentkom z drugiej grupy podawano metamizol, zamiast paracetamolu. Poziom natężenia bólu sprawdzano za pomocą skali NRS. Gdy nasilenie bólu przekroczyło 5, pacjentkom podawano dodatkowo ketoprofen dożylnie. Wyniki pokazały, że stosowanie metamizolu z morfiną (bez ketoprofenu) było mniej skuteczne niż paracetamol z morfiną. Połączenie morfiny, paracetamolu i ketoprofenu lub morfiny, metamizolu i ketoprofenu dawało porównywalną, satysfakcjonującą ulgę w bólu [455]. Uzun S. i wsp. badali kombinację metamizolu, paracetamolu i morfiny w leczeniu bólu pooperacyjnego po operacji krążka międzykręgowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Autorzy stwierdzili, że dodanie metamizolu do paracetamolu wraz z dożylnym podaniem PCA morfiny dawało przewagę nad pojedynczym dożylnym podaniem PCA morfiny i paracetamolu. Poziom bólu we wczesnym okresie pooperacyjnym zmniejszył się, co zwiększyło zadowolenie pacjentów [456].

Dowody na pozytywną rolę analgezji multimodalnej w przeglądzie systematycznym i metaanalizie przedstawili Martinez V. i wsp., którzy porównali 135 badań z randomizacją w celu ustalenia skuteczności leków przeciwbólowych innych niż morfina (AOM) w różnych konfiguracjach w leczeniu bólu pooperacyjnego po różnych procedurach operacyjnych. Połączenie leków przeciwbólowych było skuteczniejsze, niż

większość leków przeciwbólowych stosowanych samodzielnie, pod względem zmniejszenia zużycia morfiny. W przypadku AOM stosowanego samodzielnie największą skuteczność osiągnęły następujące grupy leków: agoniści α -2, NLPZ i inhibitory COX-2. Co więcej, metaanaliza sieciowa wykazała, że redukcja spożycia morfiny była największa w przypadku połączenia dwóch leków AOM: acetaminofen + nefopam, acetaminofen + NLPZ i tramadol + metamizol [457].

W najnowszej metaanalizie dostępnych badań dotyczących zastosowania metamizolu w leczeniu bólu pooperacyjnego autorzy wykazali, że działanie przeciwbólowe leku jest porównywalne z działaniem innych leków nieopiodowych lub słabych opiodów stosowanych w leczeniu bólu w okresie pooperacyjnym. Ponadto w badaniach włączonych do metaanalizy nie obserwowano istotnych działań niepożądanych leku [458].

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

2.1. Założenia pracy

1. Ostry ból, powstały w wyniku urazu chirurgicznego, jest następstwem uszkodzenia tkanek i wiąże się z aktywacją procesów nocyciepcji w ośrodkowym układzie nerwowym. Zatem skuteczna kontrola bólu w okresie okołoperacyjnym przyczynia się do poprawy rokowania, ograniczenia częstości powikłań pooperacyjnych, przyspieszenia rekonwalescencji oraz zwiększenia satysfakcji pacjentów z leczenia.
2. Analgeza z wyprzedzeniem (wyprzedzająca) stanowi jedną z metod mających na celu optymalizację analgezji okołoperacyjnej. Koncepcja ta jest szeroko udokumentowana w piśmiennictwie. Wyniki badań przedklinicznych, prowadzonych zarówno na modelach komórkowych, jak i zwierzęcych, wskazują na potencjalną skuteczność tej strategii, podczas gdy dane pochodzące z badań klinicznych pozostają niejednoznaczne.
3. W praktyce klinicznej prawidłowe prowadzenie znieczulenia opiera się na pośrednich metodach monitorowania, w tym analizie parametrów życiowych, takich jak częstość rytmu serca (HR) oraz wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP). Wskaźniki te cechuje jednak ograniczona czułość i swoistość w ocenie analgezji i nocyciepcji, ponieważ poza bodźcami bólowymi na zmiany ich wartości mogą wpływać również inne czynniki zakłócające. W związku z tym same wskaźniki hemodynamiczne nie zapewniają wiarygodnej oceny równowagi między nocyciepcją a analgezą, co stanowi uzasadnienie dla rozwoju bardziej zaawansowanych metod monitorowania nocyciepcji, opartych między innymi na analizie aktywności układu autonomicznego.
4. Monitor ANI (Analgesia Nociception Index), za pomocą modelu matematycznego wykorzystującego analizę zmienności rytmu serca (HRV), określa wartość składowej przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego. Analiza składowej wysokoczęstotliwościowej zmienności rytmu serca (HRV-HF) pozwala na ocenę równowagi między analgezą i nocyciepcją. Doniesienia kliniczne

wskazują, że monitorowanie nocyciepcji może zwiększać skuteczność analgezji oraz zmniejszać zapotrzebowanie na opioidy w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego.

5. Monitorowanie BIS jest używane głównie do oceny głębokości znieczulenia i/lub sedacji. Stymulacja nocycieptywna poprzez aktywację OUN może znajdować odzwierciedlenie w zmianach wartości BIS, wskazując na powiązania między poziomem analgezji a głębokością znieczulenia.
6. Skale NRS oraz VAS stanowią standardowe narzędzia do ilościowej oceny natężenia bólu pooperacyjnego, co uzasadnia potrzebę porównania ich skuteczności w kontekście obiektywizacji subiektywnego doświadczania bólu przez pacjenta oraz monitorowania efektywności interwencji analgetycznych.

2.2. Cel pracy

Celem pracy jest ocena zastosowania metamizolu w analgezji bólu ostrego u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej (antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca, operacja rekonstrukcyjna szczęki) w znieczuleniu ogólnym złożonym TIVA-MCI z zastosowaniem remifentanylu oraz propofolu, uzupełnionym znieczuleniem nasiękowym lidokainą w miejscu operowanym.

Do oceny stopnia analgezji śródoperacyjnej zastosowano metody klasyczne: ocenę częstości rytmu serca (HR), wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą nieinwazyjną (SBP, DBP, MAP), a także pośrednią metodę monitorowania nocyciepcji z zastosowaniem ANI. Ponadto aktywność elektryczna mózgu (pEEG), wyrażająca bezpośrednio poziom głębokości znieczulenia, była monitorowana za pomocą wskaźnika BIS.

Główne problemy badawcze obejmowały ocenę stopnia analgezji śródoperacyjnej z zastosowaniem parametru ANI oraz stanu hemodynamicznego pacjenta na podstawie częstości rytmu serca (HR) i ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP), mierzonego metodą nieinwazyjną. Badano również ich wzajemne korelacje, a także korelacje ze stopniem głębokości znieczulenia, mierzoną za pośrednictwem BIS. Oceniono zużycie leków zastosowanych w znieczuleniu TIVA: analgetyku opioidowego – remifentanylu oraz anestetyku dożylnego – propofolu. Ponadto przeprowadzono analizę natężenia bólu pooperacyjnego w skali numerycznej (NRS) i wizualno-analogowej (VAS) w zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego oraz korelacje tych parametrów z ANI po zakończeniu operacji, w końcowej fazie znieczulenia. Podczas projektowania i realizacji badania, jak również obecnie nie znaleziono w piśmiennictwie ekwiwalentnych badań oceniających skuteczność analgezji wyprzedzającej za pomocą monitorowania śródoperacyjnego z wykorzystaniem parametru ANI.

Dla tak postawionego celu pracy określono następujące problemy badawcze:

1. Ocenę wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na poziom analgezji, mierzonej pośrednio za pomocą parametru ANI podczas operacji i znieczulenia.
2. Ocenę wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na parametry hemodynamiczne: częstość rytmu serca (HR) oraz ciśnienie tętnicze (SBP, DBP, MAP) podczas operacji i znieczulenia.
3. Ocenę wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na stopień głębokości znieczulenia, mierzony pośrednio za pomocą parametru BIS.
4. Ocenę korelacji między badanymi parametrami (HR, MAP, ANI, BIS) w grupach badanej i kontrolnej podczas operacji i znieczulenia.
5. Ocenę porównawczą dawkowania remifentanyl i propofolu w grupach badanej i kontrolnej.
6. Ocenę korelacji między parametrem ANI a NRS i VAS bezpośrednio po operacji w grupach badanej i kontrolnej.
7. Ocenę wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po operacji.
8. Ocenę korelacji między parametrami NRS a VAS po operacji w grupach badanej i kontrolnej.

2.3. Hipotezy badawcze

1. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej zmniejsza poziom nocycepcji śródoperacyjnej.
2. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej zmniejsza poziom nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

2.4. Hipotezy statystyczne

Dla hipotezy naukowej nr 1:

Hipoteza zerowa (H_0)

Średni poziom nocycepcji podczas znieczulenia w grupie badanej, otrzymującej metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej, nie różni się od poziomu w grupie kontrolnej, otrzymującej metamizol po zakończeniu znieczulenia.

Hipoteza alternatywna (H_1)

Średni poziom nocycepcji podczas znieczulenia w grupie badanej, otrzymującej metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej, jest niższy od poziomu w grupie kontrolnej, otrzymującej metamizol po zakończeniu znieczulenia.

Dla hipotezy naukowej nr 2:

Hipoteza zerowa (H_0)

Poziom nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w grupie badanej, otrzymującej metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej, nie różni się od poziomu nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w grupie kontrolnej, otrzymującej metamizol po zakończeniu znieczulenia.

Hipoteza alternatywna (H_1)

Poziom nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w grupie badanej, otrzymującej metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej, jest niższy od poziomu nasilenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w grupie kontrolnej, otrzymującej metamizol po zakończeniu znieczulenia.

Hipotezy statystyczne dotyczące celów szczegółowych zostały zestawione w tabeli 12.

3. PACJENCI I METODY

3.1. Procedury wstępne

Lokalna Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, uchwałą z dnia 18 czerwca 2013 roku nr KB/186/2013, wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania klinicznego, uznając projekt badania pt. „Porównanie dwóch schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym”, prowadzonego dla celów dysertacji, za dopuszczalny i zgodny z zasadami naukowo-etycznymi (Załącznik 12.1). Osoby biorące udział w badaniach zostały poinformowane przez badacza o celach i przebiegu badań. Każdy z pacjentów otrzymał notę informacyjną pt. „Informacja dla Pacjenta“ (Załącznik 12.2). Osoby biorące udział w badaniu wyraziły na nie świadomą, pisemną zgodę (Załącznik 12.3).

3.2. Opis badanych grup pacjentów

Badanie przeprowadzono w okresie od września 2013 do października 2015 roku w grupie pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Chirurgii Jamy Ustnej i Implantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, poddanych operacjom w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym TIVA-MCI oraz miejscowym znieczuleniu nasiękowym 2% lidokainą miejsca operowanego. Badanie zaprojektowano jako badanie prospektywne randomizowane z zastosowaniem randomizacji blokowej o losowo zmiennej wielkości bloków. Arkusz przydziału losowego do grup badanych (nr losowania: Seed:17433242880) został wygenerowany przez program komputerowy przed rozpoczęciem projektu w dniu 02.09.2013 r. (Załącznik 12.4). W zaplanowanym badaniu do operacji, zgodnie z kryteriami włączenia, zostali zakwalifikowani pacjenci klas ASA I i ASA II (Tabela 4). Wszystkie zabiegi odbyły się w trybie planowym. Etapy procedury kwalifikacji pacjentów zobrazowano na rycinie 15.

3.3. Program badania

3.3.1. Dobór pacjentów

Zgodnie z protokołem badania klinicznego zaprojektowano dwie grupy pacjentów: grupę badaną (G1) oraz grupę kontrolną (G2). Pacjenci byli przydzielani do grup na podstawie listy randomizacyjnej (Załącznik 12.4). W obydwu grupach wdrożono terapię przeciwbólową z zastosowaniem dożylnie podanego metamizolu w dawce 1,0 g w objętości 100 ml roztworu 0,9% NaCl. Grupy różniły się czasem podania leku. Metamizol w dawce 1,0 g w roztworze 100 ml 0,9% NaCl był podawany we wlewie dożylnym 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu w grupie G1 lub 5 minut po zakończeniu znieczulenia wyznaczonego punktem czasowym ekstubacji w grupie G2. Pacjenci w grupie G1 otrzymali roztwór 0,9% NaCl 100 ml 5 minut po zakończeniu znieczulenia, zaś pacjenci w grupie G2 otrzymali roztwór 0,9% NaCl 100 ml 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. Pacjenci nie wiedzieli, do której grupy zostali przyporządkowani. Poza tym, postępowanie śródoperacyjne i pooperacyjne w obydwu grupach było tożsame. Odpowiedź na bodźce bólowe podczas operacji mierzono poprzez monitorowanie parametrów częstości akcji serca (EKG), ciśnienia tętniczego (NIBP:SBP/DBP/MAP) oraz oceny nocycepcji śródoperacyjnej ANI (Analgesia Nociception Index, MetroDoloris, Lille, France). Do uzyskania odczytów z aparatu ANI używano dedykowanych jednorazowych dwuelementowych czujników składających się z pojedynczej oraz podwójnej elektrody, połączonych przewodem elektrycznym. Czujnik posiadał dwie strefy: powierzchnię przylepną oraz powierzchnię aktywną, pokrytą żelami przewodzącymi. Zasada działania czujnika polegała na rejestracji sygnałów z elektrod umieszczonych w dwóch odprowadzeniach przedsercowych V1 i V5 w celu oceny wektora serca. Schematyczną ilustrację czujnika ANI z prawidłowym umieszczeniem elektrod przedstawiono na rycinie 11.

Poziom głębokości znieczulenia mierzono za pomocą modułu pomiaru indeksu bispektralnego (BIS Philips) przez kompatybilne elektrody (Convidien). W okresie pooperacyjnym poziom natężenia bólu oceniano stosując skalę NRS i VAS w określonych odstępach czasowych.

3.3.2. Kryteria kwalifikujące do badania

W celu kwalifikacji pacjentów do badania przed rozpoczęciem projektu zostały ustalone kryteria włączenia, wyłączenia oraz wykluczenia. We wstępnym projekcie badania w kryteriach wyłączenia pomyłkowo zawarto ograniczenie wartości BMI (zakres między 18,5 a 24,9), które to kryterium zostało usunięte przed rozpoczęciem badań klinicznych ze względu na brak zasadności jego wprowadzenia (Tabela 13).

Po korekcie kryteria włączenia obejmowały: pacjentów w wieku ≥ 18 lat, planowo zakwalifikowanych do operacji w obrębie zatoki szczękowej lub szczęki (antrostomii wewnątrzustnej metodą Caldwell-Luca lub operacji rekonstrukcyjnej szczęki), nieprzyjmujących leków przeciwbólowych przez 24 godziny przed indukcją znieczulenia ogólnego, bez dolegliwości bólowych przed zabiegiem (ocena w skalach NRS i VAS 0 pkt), w klasyfikacji statusu fizycznego ASA należących do klasy I lub II, bez chorób układu krążenia oraz neuropatii autonomicznej w wywiadzie, nie przyjmujących leków wpływających na układ krążenia.

Do kryteriów wyłączenia zaliczono: brak zgody pacjenta na udział w badaniu, przeciwwskazania do zastosowania metamizolu: nadwrażliwość na lek lub inne pochodne pirazonu, nadwrażliwość na niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w szczególności objawiająca się astmą, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką lub nieżytem nosa, zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość), ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, ciąża, okres karmienia piersią, obecność objawów sepsy lub wstrząsu septycznego, możliwość stosowania katecholamin podczas operacji, wszczepiony układ stymulujący serca, rytm serca inny niż zatokowy, cukrzyca (insulinozależna, insulinoniezależna), stałe przyjmowanie leków blokujących receptory β -adrenergiczne.

Kryteria wykluczenia uwzględniały: ekstrasystolie zaburzające zapis tachografu, okołooperacyjne podanie dożylnych cholinolityków (atropiny) lub leków blokujących receptory β -adrenergiczne oraz konieczność przetaczania dożylnie znacznych objętości płynów (> 30 mg/kg m.c.) podczas operacji.

3.4. Realizacja projektu badania

Podczas każdej wizyty przedoperacyjnej anestezjolog wyjaśnił założenia i cele badania, przedstawił pacjentowi notę informacyjną dotyczącą badania (Załącznik 12.2) oraz uzyskiwał świadomą zgodę na udział w badaniu klinicznym (Załącznik 12.3). W celu spełnienia warunków włączenia pacjenta do badania zostały potwierdzone kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjenta z udziału w badaniu.

Pacjenci byli przydzielani do poszczególnych grup, zgodnie z kolejnością zabiegów, na podstawie danych zawartych w arkuszu przydziału losowego (Załącznik 12.4). Do badania zakwalifikowano wstępnie 62 pacjentów poddanych operacjom w obrębie zatoki szczękowej. Troje pacjentów ($n=3$) nie zostało włączonych do badania na etapie rekrutacji ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. U dwóch pacjentów występowały choroby współistniejące. Jedna pacjentka nie wyraziła zgody na uczestnictwo w badaniu (Rycina 15). Pacjentów wyłączonych z badania pominięto podczas przydziału do grup na liście randomizacyjnej (Załącznik 12.4).

W badaniu uczestniczyło 29 kobiet i 30 mężczyzn ($N = 59$) przydzielonych losowo do grup badanej G1 ($n = 30$) lub kontrolnej G2 ($n = 29$). Na etapie kontynuacji badania oraz analizy statystycznej pominięto dane jednego pacjenta ze względu na wstępną nieprawidłową klasyfikację wg ASA PS (ASA III). Pacjent, którego dane zostały pominięte w analizie statystycznej uczestniczył w badaniu, otrzymał numer na liście randomizacyjnej (nr 40) i został przydzielony do grupy G2 (Rycina 15).

Dane kliniczne, wywiad oraz postępowanie terapeutyczne zostały udokumentowane dla celów statystycznych. Procedura badania obejmowała etapy zobrazowane na rycinie 15. Badanie przeprowadzono w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym. Badanie trwało od 04.09.2013 r. do 20.10.2015 r. (25 miesięcy), zgodnie z planowanym czasem badania określonym na około 2 lata.

3.5. Postępowanie anestezjologiczne

3.5.1. Przygotowanie do zabiegu

Po włączeniu pacjenta do badania na sali operacyjnej została wykonana procedura podłączenia monitorowania pacjenta. Pacjenta podłączano do poniżej wymienionych monitorów:

- IntelliVue MP50 Philips (EKG – monitorowanie trójodprowadzeniowe, NIBP – automatyczny pomiar w odstępach 5-minutowych, pulsoksymetria – czujnik założony na palec).
- BIS (Aspekt Medical System) (BIS) – po uprzednim odtłuszczeniu okolicy czołowej skóry głowy pacjenta roztworem środka dezynfekcyjnego (Kodan®Tinktur forte farblos, Schülke&Mayr) przyklejano panel z elektrodami BIS (Convidien®) do czoła pacjenta oraz podłączano pacjenta do systemu monitorującego. Monitorowanie parametru rozpoczynano po przeprowadzeniu kalibracji monitora.
- ANI Metrodoloris® (ANI) – podłączono elektrody ANI wg schematu zalecanego przez producenta urządzenia (Rycina 11). Monitorowanie parametru rozpoczynano po przeprowadzeniu kalibracji monitora.

Pacjentom zakładano kaniule dożylnie typu venflon (20 G – 1,1 mm lub 18 G – 1,3 mm) do żył obwodowych (przedramię, ręka) wraz z trójnikiem, celem podawania leków oraz płynoterapii. U pacjentów grupy G1 podano wlew 1,0 g metamizolu (Pyralgin) w 100ml 0,9% NaCl 10 minut przed indukcją znieczulenia. U pacjentów grupy G2 podano wlew kroplowy 0,9% NaCl 100 ml (placebo) 10 minut przed indukcją znieczulenia.

3.5.2. Przebieg znieczulenia

Po wstępnej pięciominutowej preoksygenacji pacjenta z zastosowaniem 100% tlenu podawanego przez maskę twarzową przystępowano do wykonania znieczulenia ogólnego. Do znieczulenia ogólnego metodą znieczulenia całkowicie dożylnego (TIVA) zastosowano następujące leki: propofol 1% (Diprivan®) oraz remifentanyl (Ultiva®) – 20 µg/ml, podane przez pompy infuzyjne (Medima S2®). Pacjent oddychał mieszaniną tlenu i powietrza z przepływem 3 l/min. Pięć minut przed zabiegiem włączano wlew

ciągły remifentanyl w stężeniu 20 µg/ml. Do indukcji znieczulenia pacjent otrzymywał bolus 1% propofolu (Diprivan®) w dawce 2 mg/kg m.c. pod kontrolą BIS. Następnie, po uzyskaniu wartości BIS wskazującej na wystąpienie snu, podawano cisatracurium (Nimbex®) w dawce intubacyjnej (0,1 mg/kg m.c.). Po około trzech minutach, po ocenie stopnia zwiotczenia za pomocą stymulacji czterofazowej (ang. *train of four*, TOF), pacjenta intubowano miękką, silikonowaną północno-połarną rurką nosowo-tchawiczą (ang. *north polar nasotracheal tube*, NPNT, Portex®) o rozmiarze dostosowanym do warunków antropometrycznych. Prawidłowe położenie rurki intubacyjnej potwierdzano osłuchiwaniami płuc oraz oceną kapnometryczną. Następnie pacjenta podłączano do aparatu do znieczulenia (Dräger Primus) celem wentylacji mechanicznej w trybie przerywanej wentylacji ciśnieniem dodatnim (ang. *intermittent positive pressure ventilation*, IPPV). Znieczulenie podtrzymywano z zastosowaniem metody TIVA-MCI, z wykorzystaniem propofolu oraz remifentanyl. Szybkość wlewu propofolu podczas zabiegu ustalano na podstawie wartości indeksu bispektralnego (BIS 30–50). Szybkość wlewu remifentanyl ustalano na podstawie parametrów hemodynamicznych (HR, MAP), zapewniając stabilność hemodynamiczną. Zmian w stężeniu docelowym i szybkości przepływu stosowanych środków dokonywano nie częściej niż co pięć minut, na podstawie wartości nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego. Chirurg, po indukcji znieczulenia ogólnego, wykonywał znieczulenie nasiękowe po stronie operowanej przez zastosowanie 2% lidokainy w dawce 6 ml. Następnie przeprowadzany był zabieg operacyjny. Po zakończonej operacji (po założeniu ostatniego szwu) zatrzymywano wlewy infuzyjne podawanych leków i po powrocie oddechu spontanicznego oraz odruchów obronnych ekstubowano pacjenta. Po ekstubacji u pacjentów grupy G1 podawano 0,9% NaCl 100ml (placebo), zaś u pacjentów grupy G2 podawano wlew kroplowy 1,0 metamizolu (Pyralgin®) w 100 ml 0,9% NaCl.

3.5.3. Monitorowanie pacjentów podczas znieczulenia

Monitorowanie pacjentów podczas znieczulenia ogólnego obejmowało monitorowanie parametrów w sposób ciągły z zapisem interwałowym w protokołach badania (Tabela 14).

Badanie podzielono na dwie fazy: okołooperacyjną oraz pooperacyjną. W fazie okołooperacyjnej wyszczególniono okres znieczulenia zawarty pomiędzy czasem rozpoczęcia (preIND) i zakończenia (postEXT) znieczulenia oraz okres operacji, którego wyznacznikiem był czas rozpoczęcia (postINC) i zakończenia (postOP) zabiegu operacyjnego. Podczas fazy okołooperacyjnej ustalono punkty czasowe, odpowiadające krytycznym fazom znieczulenia i operacji, w odniesieniu do zmiany impulsacji nocyceptywnej, podczas których zbierano dane dotyczące monitorowania pacjentów (Tabela 15).

Bezpośrednio po zakończeniu operacji do analizy włączono następujące dane: czas trwania znieczulenia i czas trwania zabiegu oraz całkowite dawki zastosowanych leków do TIVA: propofolu i remifentanylu.

3.5.4. Opieka pooperacyjna

Po operacji, w fazie pooperacyjnej, kontynuowano terapię przeciwbólową metamizolem w dawce 1,0 g i.v. w stałych 6-godzinnych odstępach czasu w obu grupach pacjentów w połączeniu z innymi analgetykami prostymi (paracetamol, ketonal) oraz słabym opioidem (tramadol). Stopnie natężenia bólu oceniano w skalach NRS oraz VAS w określonych odstępach czasowych (Załącznik 12.6). Wyniki skali VAS były rejestrowane w wartościach zaokrąglonych, co ograniczało rozdzielczość pomiaru.

3.6. Zagadnienia etyczne i sytuacje szczególne

Wszystkie dane osobowe pacjentów zostały utajnione, chory figurował w spisie pacjentów z odpowiednio nadanym numerem statystycznym ($N = \{1,2,...,59\}$), zapewniającym anonimowość i poufność danych medycznych. Przestrzegano zasad etycznych dla badań biomedycznych przyjętych w Deklaracji Helsińskiej. Podczas przeprowadzanych badań klinicznych u pacjentów nie zaobserwowano efektów niepożądanych związanych ze stosowaniem metamizolu.

4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Otrzymane wyniki zostały opracowane statystycznie z wykorzystaniem następujących programów: arkuszy kalkulacyjnych Excel v.16.67 Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA,USA) i Numbers v.12 (Apple Inc.) oraz pakietów statystycznych Statistica v. 13.3 (StatSoft Inc., TIBCO Software Inc.) i SPSS v.29 (IBM SPSS®, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Ogólną analizę statystyczną uzyskanych wyników poprzedziła selekcja testów statystycznych. Badane zmienne kategoryjne nominalne (płeć, rodzaj zabiegu) i porządkowe (ASA) przedstawiono w postaci rozkładu procentowego. Dla badanych cech zastosowano test niezależności χ^2 (test χ^2 Pearsona). Badanie cech ilościowych poprzedziło wyliczenie statystyk opisowych i opracowanie charakterystyk rozkładu w celu wyznaczenia ważniejszych ocen: położenia (średnia, mediana), zmienności (wariancja, odchylenie standardowe) asymetrii (skośność) i koncentracji (kurtoza). Przed wyborem odpowiedniego testu do analizy parametrów ilościowych weryfikowano założenia, że rozkład zmiennych jest normalny oraz zachodzi homogeniczność (jednorodność) wariancji. Do oceny normalności rozkładu wykorzystano mocny test dla małych prób W Shapiro-Wilka oraz test Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Do analizy jednorodności wariancji wykorzystano testy Levene'a i Browna-Forsythe'a.

Zgodnie z zaplanowanymi hipotezami badawczymi i problemami badawczymi przeprowadzono analizy międzygrupowe i wewnątrzgrupowe parametrów badanych śródoperacyjnie oraz analizy międzygrupowe parametrów badanych pooperacyjnie.

W analizie międzygrupowej danych cech ilościowych stosowano testy parametryczne: *t*-Studenta dla prób niezależnych przy spełnieniu warunków rozkładu normalnego oraz jednorodności wariancji oraz test parametryczny *t*-Welcha przy niespełnionym warunku jednorodności wariancji [459, 460]. W sytuacji, gdy dane nie spełniały powyższych warunków, stosowano test nieparametryczny *U* Manna-Whitneya. Zgodnie z wyznaczonymi celami badawczymi, w pierwszym etapie analizy międzygrupowej badanych parametrów (HR, SBP, DBP, MAP, ANI oraz BIS) wyliczono średnie dla wszystkich wartości zebranych podczas badania klinicznego u

pacjentów w okresie znieczulenia (HR1, SBP1, DBP1, MAP1, ANI1, BIS1) oraz operacji (HR2, SBP2, DBP2, MAP2, ANI2, BIS2) i porównano międzygrupowo.

W drugim etapie analizy międzygrupowej uśredniono wartości poszczególnych parametrów zarejestrowanych w grupach dla poszczególnych punktów czasowych znieczulenia oraz operacji, zaś otrzymane średnie porównano między badanymi grupami (Tabela 15). Następnie wykonano porównanie międzygrupowe wyliczonych różnic za pomocą stosownego testu w zależności od charakteru rozkładu cech i zachowania warunku jednorodności wariancji. Ustalenie krytycznych punktów czasowych podczas znieczulenia i operacji umożliwiło wyliczenie zmian wartości ocenianych parametrów. W celu oceny istniejących różnic pomiędzy badanymi parametrami obliczono zmiany ich wartości w poszczególnych punktach czasowych znieczulenia i operacji w odniesieniu do pomiaru początkowego (P0), zgodnie ze wzorem: $\Delta P = P_n - P_0$. Następnie obliczone różnice oznaczono kolejno jako:

- $\Delta P_0 = P_{preIND} - P_{preIND}$,
- $\Delta P_1 = P_{preIND} - P_{postIND}$,
- $\Delta P_2 = P_{preIND} - P_{postLIDO}$,
- $\Delta P_3 = P_{preIND} - P_{postINC}$,
- $\Delta P_4 = P_{preIND} - P_{postOP}$,
- $\Delta P_5 = P_{preIND} - P_{postEXT}$.

Parametry ΔP_0 , których wartość wynosiła 0, zostały pominięte w analizie statystycznej. Zmiany wartości badanych parametrów w stosunku do P0 porównano pomiędzy grupami, stosując testy dla prób niezależnych *t*-Studenta lub test U Manna-Whitneya, w zależności od rozkładu charakterystyk zmiennych.

W pierwszym etapie analizy wewnątrzgrupowej porównano uśrednione wartości badanych parametrów podczas znieczulenia (HR1, SBP1, DBP1, MAP1, ANI1, BIS1) i operacji (HR2, SBP2, DBP2, MAP2, ANI2, BIS2) wewnątrz grup. W celu porównania uśrednionych wartości parametrów podczas znieczulenia i operacji w obrębie każdej z grup zastosowano testy dla prób zależnych. W zależności od charakterystyki danych był to parametryczny test *t*-Studenta dla par zależnych oraz nieparametryczny test Wilcoxona dla par znakowych rang.

W drugim etapie analizy efektów wewnątrzgrupowych wykorzystano test Friedmana, aby zbadać różnice między powtarzanymi pomiarami analizowanych parametrów. Test Friedmana jest nieparametrycznym odpowiednikiem ANOVA dla powtarzanych pomiarów. Zastosowanie klasycznej ANOVA z powtarzanymi pomiarami było niemożliwe ze względu na istotne naruszenie założenia sferyczności danych, potwierdzone testem Mauchly'ego ($p < 0,05$), oraz brak spełnienia założenia normalności dla części pomiarów. Uzyskanie wyników istotnych statystycznie obliguje do analizy post-hoc porównania par (np. testem Dunn) i stosuje się korektę Bonferroniego w celu kontroli błędu pierwszego rodzaju przy porównaniach wielokrotnych. Przy braku istotności w teście Friedmana nie wykonuje się testów post-hoc. W celu dokonania kompleksowej oceny zmian badanych parametrów, poza opisaną powyżej analizą każdego punktu czasowego z osobna, dla parametrów HR, SBP, DBP, MAP, ANI i BIS wyliczono pola pod krzywą (AUC) przy użyciu metody trapezów. Ze względu na różne odstępy czasu między poszczególnymi pomiarami oraz w celu uzyskania wartości porównywalnych zastosowano normalizację względem czasu (AUCt-norm). Pozwoliło to na uzyskanie ważonego czasem średniego poziomu badanych parametrów w całym okresie obserwacji. Uzyskane wartości poszczególnych parametrów porównano międzygrupowo z zastosowaniem nieparametrycznego testu U Manna Whitneya.

W celu oceny, czy między porównywanymi zmiennymi istnieją zależności, wykonano testy korelacji. Testy korelacji zostały wykonane zgodnie z zaplanowanymi hipotezami badawczymi i celami szczegółowymi (Tabela 12). Korelacja zmiennych to miara statystyczna opisująca siłę i kierunek związku między dwiema zmiennymi. Wartość korelacji, zazwyczaj wyrażana współczynnikiem korelacji, mieści się w przedziale od -1 do +1. Wartość 0 oznacza brak korelacji, +1 to korelacja dodatnia (zmienne rosną lub maleją razem), a -1 to korelacja ujemna (zmienne zmieniają się w przeciwnych kierunkach). W analizie statystycznej zwykle przyjmuje się następującą skalę korelacji: $\rho_{xy} = 0$ zmienne nie są skorelowane; $0 < \rho_{xy} < 0,1$ – korelacja nikła; $0,1 < \rho_{xy} < 0,3$ – korelacja słaba; $0,3 < \rho_{xy} < 0,5$ – korelacja przeciętna; $0,5 < \rho_{xy} < 0,7$ – korelacja wysoka; $0,7 < \rho_{xy} < 0,9$ – korelacja bardzo wysoka; $0,9 < \rho_{xy} < 1$ – korelacja prawie pełna.

Wykonano nieparametryczne testy korelacji rang Spearmana (ρ), ponieważ rozkład danych nie spełniał warunków umożliwiających przeprowadzenie parametrycznych testów Pearsona. Aby porównać współczynniki korelacji między grupami, dokonano przekształcenia Z-Fishera współczynników korelacji ρ wg wzoru:

$$Z = 0,5 \times \ln[(1 + \rho)/(1 - \rho)],$$

następnie wyliczono Z_{obs} wg wzoru:

$$Z_{obs} = (Z_1 - Z_2) / \sqrt{(1/N_1 - 3) + (1/N_2 - 3)}.$$

Postępowanie to wydaje się być prawidłowe, ponieważ traktowanie współczynników Spearmana tak, jakby były współczynnikami Pearsona, przy użyciu standardowej transformacji Z Fishera i późniejszym porównaniu, było bardziej odporne na błąd I rodzaju, niż ignorowanie nienormalności i obliczanie współczynników Pearsona lub przekształcanie współczynników Spearmana na odpowiedniki Pearsona przed transformacją [461].

W analizie statystycznej skale NRS i VAS powinny być traktowane jako zmienne porządkowe. Oznacza to, że wartości na skali mają określony porządek, ale nie można zakładać, że odstęp między kolejnymi wartościami są równe. Dla analizowanych skal obliczono miary tendencji centralnej (medianę) oraz miary rozproszenia (zakres międzykwartyłowy), które wykorzystano w porównaniach międzygrupowych. Do porównań międzygrupowych zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitneya dla dwóch grup niezależnych. Zależności pomiędzy zmiennymi oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. W celu oceny korelacji między ocenianymi parametrami (VAS, NRS) bezpośrednio po znieczuleniu, zastosowano korelację rang Spearmana oddzielnie dla każdej z grup, a następnie porównano za pomocą testu Fishera $\rho \rightarrow Z$ [461].

Graficznej prezentacji wyników dokonano z wykorzystaniem wykresów pudełkowych i ramkowych typu ramka-wąsy, wykresów liniowych, uwzględniających uśrednione wartości badanych parametrów oraz przedziały ufności, wykresów macierzowych korelacji wybranych zmiennych oraz histogramów. Dla przeprowadzonych testów za poziom istotności statystycznej przyjęto $\alpha = 0,05$. Wyniki uznawano za istotne statystycznie, jeżeli wartość p była mniejsza lub równa przyjętemu poziomowi α ($p \leq 0,05$).

5. WYNIKI

5.1. Charakterystyka badanych grup

Dane opracowane w analizie statystycznej pochodziły od 58 pacjentów ($N = 58$), w tym od 29 (50%) kobiet i 29 (50%) mężczyzn. Trzydziestu pacjentów ($n_{G1} = 30$, 51,7%) przydzielono do grupy badanej (G1), a dwudziestu ośmiu pacjentów ($n_{G2} = 28$, 48,3%) do grupy kontrolnej (G2) (Rycina 15, Załącznik 12.4). W grupie G1 kobiety stanowiły 53,3% ($n = 16$), a mężczyźni 46,7% ($n = 14$), zaś w grupie G2 odpowiednio 46,4% ($n = 13$) i 53,6% ($n = 15$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w strukturze płci między grupami (χ^2 , $p = 0,599$, $\phi = 0,069$). Średni wiek w grupie G1 ($36,5 \pm 10,634$ lat) oraz w grupie G2 ($35,07 \pm 9,729$ lat) był zbliżony, a wykazana różnica nie była istotna statystycznie (t -test, $p = 0,596$, $d = 0,140$).

Średni wzrost pacjentów w grupie G1 wynosił $171,83 \pm 8,975$ cm, natomiast w grupie G2 $172,36 \pm 8,447$ cm. Grupy nie różniły się istotnie pod względem tej zmiennej (t -test, $p = 0,82$, $d = -0,06$). Średnia masa ciała w grupie G1 wynosiła $75,3 \pm 15,512$ kg, a w grupie G2 $73,43 \pm 17,528$ kg. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między grupami pod względem tej cechy (t -test, $p = 0,668$, $d = 0,113$). Mediana wskaźnika masy ciała (BMI) w grupie G1 wynosiła $24,49$ kg/m² (IQR 5,39; Q1-Q3 = 22,31-27,7), a w grupie G2 $23,91$ kg/m² (IQR 6,92; Q1-Q3 = 20,85-27,77). Różnica ta nie była istotna statystycznie (test U-MW, $p = 0,591$, $r = 0,07$).

Klasyfikacja kliniczna według skali stanu fizycznego ASA była zbliżona w grupach (χ^2 , $p = 0,86$, $\phi = 0,023$). W grupie G1 najliczniejszą podgrupę stanowili pacjenci w klasie ASA I ($n = 21$; 70%), podobnie jak w grupie G2 ($n = 19$; 67,9%).

U pacjentów uczestniczących w badaniu wykonywano jedną z dwóch rodzajów operacji w obrębie zatoki szczękowej: przednią antrostomię Caldwell-Luca (C-L) lub operację rekonstrukcyjną szczęki (RM). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem rodzaju wykonywanego zabiegu (χ^2 , $p = 0,513$, $\phi = 0,086$). Mediana czasu zabiegu w G1 wynosiła 50 minut (IQR 35; Q1-Q3 = 35-70), zaś w grupie G2 45 minut (IQR 20; Q1-Q3 = 40-60). Mediana czasu znieczulenia w grupie G1 wynosiła 70 minut (IQR 30; Q1-Q3 = 60-90), zaś w grupie G2 65 minut (IQR 27,5;

Q1-Q3 = 60-87,5). Grupy nie różniły się pod względem czasu trwania operacji (test U-MW, $p = 0,6$, $r = 0,069$), ani znieczulenia (test U-MW, $p = 0,809$, $r = 0,032$). Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki demograficznej, antropometrycznej i klinicznej badanych grup przedstawiono w tabeli 16.

5.2. Porównanie parametrów badanych śródoperacyjnie

Dokonano porównań międzygrupowych i wewnątrzgrupowych parametrów badanych śródoperacyjnie, oceniając istotność statystyczną obserwowanych różnic. Analizę przeprowadzono na podstawie danych pochodzących od 58 pacjentów przydzielonych do dwóch grup (G1 $n = 30$ i G2 $n = 28$). Porównania obejmowały następujące parametry badane śródoperacyjnie podczas znieczulenia i operacji: częstość rytmu serca (HR), wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP), wskaźniki ANI oraz BIS. Uzyskane wyniki zestawiono w tabelach 17-32 oraz zobrazowano na rycinach 16-37.

5.2.1. Analiza międzygrupowa

Porównania międzygrupowe w pierwszym etapie analizy dotyczyły uśrednionych wartości parametrów badanych śródoperacyjnie podczas znieczulenia (HR1, SBP1, DBP1, MAP1, ANI1 i BIS1) oraz operacji (HR2, SBP2, DBP2, MAP2, ANI2 i BIS2).

Średnie wartości częstości rytmu serca podczas znieczulenia (HR1) wynosiły $64,678 \pm 8,15$ w grupie G1, a $66,123 \pm 8,799$ w grupie G2, zaś podczas operacji (HR2) $60,272 \pm 7,872$ w grupie G1, a $62,123 \pm 9,143$ w grupie G2. Różnica międzygrupowa dla znieczulenia wynosiła 1,5'/min, zaś dla operacji 1,8'/min. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach częstości rytmu serca między grupami zarówno podczas znieczulenia ($t(56) = -0,649$, $p = 0,519$) jak i operacji ($t(56) = -1,132$, $p = 0,262$). Wielkości efektu d Cohena dla poszczególnych porównań wynosiły odpowiednio -0,171 oraz -0,298.

Wartości tendencji centralnej skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia (SBP1, DBP1 i MAP1) wynosiły odpowiednio 103,93

(IQR 15,11; Q3-Q1 = 112,53 - 97,42); $64,534 \pm 8,222$ i $78,451 \pm 8,916$ w grupie G1 oraz $105,96$ (IQR 14,96; Q3-Q1 = 113,85 - 98,88); $64,390 \pm 8,551$ i $78,031 \pm 8,702$ w grupie G2. Wartości tendencji centralnej parametrów ciśnienia tętniczego podczas operacji (SBP2, DBP2 i MAP2) wynosiły odpowiednio $97,605$ (IQR17; Q3-Q1 = 107 - 90); $61,301 \pm 9,497$ i $74,230 \pm 10,931$ w grupie G1 oraz $99,61$ (IQR 16,22; Q3-Q1 = 109,1 - 92,88); $61,830 \pm 10,996$ i $74,578 \pm 10,667$ w grupie G2. Nie zostały wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego w grupach podczas znieczulenia ($U = 435$, $p = 0,815$; $t(56) = 0,065$, $p = 0,948$; $t(56) = 0,181$, $p = 0,857$) i operacji ($U = 439$, $p = 0,767$; $t(56) = -0,196$, $p = 0,845$; $t(56) = -0,122$, $p = 0,903$), zaś wielkości efektu wynosiły odpowiednio: $r = -0,03$, $d = 0,017$ i $d = 0,048$ podczas znieczulenia oraz $r = -0,038$, $d = -0,052$ i $d = -0,032$ podczas operacji.

Wartości mediany wskaźnika ANI podczas znieczulenia (ANI1) wynosiły $60,75$ (IQR 18,17; Q3 - Q1 = 73,125 - 54,95) w grupie G1 oraz $66,78$ (IQR 16,2; Q3 - Q1 = 74,76 - 58,56) w grupie G2, zaś podczas operacji (ANI2) odpowiednio $62,6$ (IQR 17,61; Q3 - Q1 = 73,81 - 56,2) w grupie G1 i $69,475$ (IQR 21,07; Q3 - Q1 = 83,17 - 62,1) w grupie G2. Różnica międzygrupowa dla znieczulenia wynosiła 6 jednostek, zaś dla operacji około 7 jednostek. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami wskaźnika ANI w grupach zarówno podczas znieczulenia ($U = 488$, $p = 0,29$) jak i operacji ($U = 517,5$, $p = 0,129$). Wielkości efektu wynosiły odpowiednio: $r = -0,139$ i $r = -0,199$.

Wartości mediany wskaźnika BIS podczas znieczulenia (BIS1) wynosiły $50,63$ (IQR 9,74; Q3 - Q1 = 57,18 - 47,44) w grupie G1 oraz $50,22$ (IQR 7,87; Q3 - Q1 = 54,72 - 46,84) w grupie G2, zaś podczas operacji (BIS2) odpowiednio $40,8$ (IQR 11,57; Q3 - Q1 = 48 - 36,43) w grupie G1 i $39,79$ (IQR 7,23; Q3 - Q1 = 43,24 - 36,01) w grupie G2. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami wskaźnika BIS w grupach zarówno podczas znieczulenia ($U = 370$, $p = 0,437$) jak i operacji ($U = 353$, $p = 0,297$). Wielkości efektu wynosiły odpowiednio: $r = 0,102$ i $r = 0,137$.

Wyniki opisanej analizy statystycznej przedstawiono w tabeli 17 oraz graficznie na rycinach 16-19.

W kolejnym etapie analizy statystycznej przeprowadzono porównanie średnich wartości badanych parametrów w określonych punktach czasowych (Tabela 15.)

podczas znieczulenia oraz operacji. Zaobserwowano wyższą wartość częstości rytmu serca przed indukcją znieczulenia w grupie G1. Różnica wynosiła 3'/min i nie była istotna statystycznie ($p = 0,846$). Wielkość efektu wynosiła: $r = -0,025$. Stwierdzono występowanie różnic międzygrupowych w zakresie częstości rytmu serca po indukcji znieczulenia (3,5'/min), po nacięciu skóry (3,7'/min) oraz po ekstubacji (3,9'/min). Wartości częstości rytmu serca były wyższe w grupie G2, jednakże obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, odpowiednio: $p = 0,46$, $p = 0,171$ i $p = 0,251$. Wielkości efektu wynosiły: $r = -0,13$; $d = -0,364$ i $d = -0,304$.

Zaobserwowano różnice międzygrupowe wartości ciśnienia tętniczego po indukcji znieczulenia. Wynosiły one odpowiednio dla SBP 5,5 mmHg, dla DBP 9,5 mmHg i MAP 7,5 mmHg. Wartości ciśnienia były wyższe w grupie G2. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie ($p = 0,293$, $p = 0,145$ i $p = 0,308$), a wielkości efektu (r) wynosiły: $-0,14$, $-0,19$ i $-0,13$.

Ponadto zaobserwowano nieistotne statystycznie różnice międzygrupowe wartości rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego po nacięciu skóry i wynosiły one dla DBP 4,5 mmHg a dla MAP 3 mmHg ($p = 0,202$ i $p = 0,236$). Wartości były wyższe w grupie G1, a wielkości efektu (r) wynosiły odpowiednio $0,17$ i $0,155$.

Odnotowano również występowanie różnic międzygrupowych w odniesieniu do wskaźnika ANI po podaniu lidokainy, po nacięciu skóry oraz po operacji, które wynosiły odpowiednio: 6,6; 5,5 i 5. Wartości wskaźnika ANI były wyższe w grupie G2. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie ($p = 0,165$; $p = 0,18$; $p = 0,224$), a wielkości efektu wynosiły $d = -0,378$; $d = -0,363$ i $d = -0,323$.

W przeprowadzonej analizie statystycznej wykazano także istotną statystycznie ($t(56) = 2,754$; $p = 0,008$) różnicę wartości wskaźnika BIS po indukcji znieczulenia. Wartość była wyższa o około 8 jednostek w grupie G1, zaś siła efektu d Cohena wynosiła $0,724$.

Wyniki analizy statystycznej przedstawiono w tabeli 18 oraz graficznie na rycinach 20-25.

5.2.2. Analiza wewnątrzgrupowa

W pierwszym etapie analizę wewnątrzgrupową przeprowadzono, oceniając wartości średnie zmierzone podczas znieczulenia oraz operacji. Uśrednione wartości badanych parametrów śródoperacyjnych w obrębie grup wykazywały istotne statystycznie różnice pomiędzy okresem znieczulenia a operacji ($p < 0,001$). Wyniki przedstawiono w tabeli 19. Następnie wyliczono różnice uśrednionych parametrów między znieczuleniem i operacją wewnątrz grup (ΔHR , ΔSBP , ΔDBP , ΔMAP , ΔANI , ΔBIS) oraz dokonano porównań między grupami. Wartości różnic parametrów między grupami mieściły się w zakresie od 0,67 do 2,14. Porównanie międzygrupowe zmian parametrów (δ) badanych między operacją i znieczuleniem wykazało statystycznie istotną różnicę parametru ANI ($\Delta = 2,14$; $p = 0,031$) z umiarkowaną siłą efektu ($d = 0,582$) oraz nieistotną statystycznie różnicę średnich ($\Delta = 1,08$; $p = 0,107$), bardzo bliską poziomowi tendencji ($0,05 < p < 0,1$) dla HR przy umiarkowanej wielkości efektu ($d = 0,43$). Wyniki analizy statystycznej przedstawiono w tabeli 20.

W celu oceny istniejących różnic między badanymi parametrami mierzonymi w poszczególnych punktach czasowych obliczono zmiany ich wartości w poszczególnych punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w odniesieniu do pomiaru początkowego (P_0), zgodnie ze wzorem: $\Delta P = P_n - P_0$. Po wyliczeniu różnic pomiędzy poszczególnymi parametrami podczas kolejnych etapów znieczulenia i operacji (Tabela 15.) dokonano ich porównania między grupami. Wykazano jedynie istotną statystycznie różnicę między grupami dla ΔBIS_1 , czyli różnicy pomiędzy wartościami parametru BIS przed i po indukcji znieczulenia ($U = 570,5$, $p = 0,019$, $r = 0,307$). Pozostałe porównania były nieistotne statystycznie. Wyniki zestawiono w tabelach 21-24 oraz na rycinach 26-31.

W celu porównania wyników badanych parametrów w ustalonych punktach czasowych wykonano nieparametryczny test Friedmana dla powtarzanych pomiarów dla każdej z grup osobno. W każdej grupie uzyskano wyniki istotne statystycznie, co uzasadniało wykonanie dalszych analiz post-hoc ($p < 0,001$). Wyniki zestawiono w tabeli 25. Następnie, aby sprawdzić, czy w obrębie grup występują istotne różnice między punktami czasowymi, wykonano post hoc porównania parami (test Dunn) z korektą Bonferroniego. W porównaniach parami ($k = 6$), po zastosowaniu poprawki

Bonferroniego, przy pierwotnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$, skorygowany poziom istotności wyniósł $\alpha' = 0,0083$. Wewnątrz grup istniały istotne statystycznie różnice między porównywanymi parami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 26-31.

W kolejnym etapie analizy wyliczono pola pod krzywą (AUC) metodą sumowania trapezów dla badanych parametrów: HR, SBP, DBP, MAP, ANI, BIS. Wyliczone AUC znormalizowano przez czas (AUCt-norm) ze względu na zróżnicowane odstępy czasowe między powtarzanymi pomiarami, a następnie, stosując nieparametryczny test U Manna-Whitneya, porównano wyliczone dane między grupami. W przeprowadzonym porównaniu AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów badanych zmiennych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 32 i na rycinach 32-37.

5.2.3. Ocena korelacji między badanymi parametrami podczas znieczulenia i operacji

Zbadano związki pomiędzy parametrami mierzonymi śródoperacyjnie, przeprowadzając analizę korelacji Spearmana między zmiennymi HR, MAP, ANI i BIS, oddzielnie w każdej z grup podczas znieczulenia i operacji. W grupie G1 zaobserwowano istotną statystycznie ujemną umiarkowaną korelację między parametrami ANI i HR podczas operacji ($\rho = -0,395$; $p = 0,031$) oraz ujemną umiarkowaną korelację, która nie osiągnęła istotności statystycznej podczas znieczulenia ($\rho = -0,333$; $p = 0,072$). W grupie G2 zaobserwowano istotne statystycznie ujemne silne korelacje między parametrami ANI i HR podczas operacji ($\rho = -0,668$; $p < 0,001$) i znieczulenia ($\rho = -0,621$; $p < 0,001$).

Ponadto w grupie G2 zaobserwowano istotną statystycznie umiarkowaną ujemną korelację między parametrami ANI i MAP ($\rho = -0,461$; $p = 0,014$) w trakcie operacji. Natomiast w grupie G1 podczas operacji nie stwierdzono istotności statystycznej a zaobserwowana korelacja między ANI i MAP była ujemna i bardzo słaba ($\rho = -0,088$; $p = 0,644$). Porównania korelacji między grupami z zastosowaniem testu Fishera nie wykazały istotnych statystycznie różnic, choć porównania korelacji HR/ANI podczas znieczulenia i operacji oraz MAP/ANI podczas operacji wskazywały na słabe tendencje

do różnicy, nieosiągające poziomów istotności (odpowiednio: $p = 0,17$ i $p = 0,16$ oraz $p = 0,14$). Wyniki zostały przedstawione w tabelach 33 - 36 oraz na rycinach. 38 i 39.

5.3. Ocena zużycia remifentanylu oraz propofolu w badanych grupach

Zbadano, czy zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej ma wpływ na zużycie remifentanylu i propofolu podczas znieczulenia. Wyliczono wartości dawek leków w odniesieniu do masy ciała oraz czasu trwania znieczulenia u pacjentów grup G1 i G2, i porównano. Zestawienia międzygrupowe nie wykazały różnic między dawkowaniem propofolu i remifentanylu w grupach, co potwierdzono odpowiednio testami t -Studenta dla propofolu oraz U Manna-Whitneya dla remifentanylu. Prawdopodobieństwa testowe dla dawki całkowitej propofolu i średniej dawki cząstkowej, mierzonej w mg/kg m.c./min, wynosiły odpowiednio $p = 0,463$ oraz $p = 0,587$, zaś siła efektu d Cohena była niska: $d = - 0,194$ i $d = - 0,144$. Prawdopodobieństwa testowe dla dawki całkowitej i średniej dawki cząstkowej remifentanylu wynosiły odpowiednio $p = 0,889$ i $p = 0,988$, zaś siły efektu były bardzo niskie: $r = 0,018$, $r = 0,002$. Wyniki analizy statystycznej zostały przedstawione w tabeli 37 oraz graficznie na rycinie 34.

5.4. Ocena korelacji między parametrem ANI a stopniem natężenia bólu mierzonych w skalach NRS i VAS

Zbadano związek między parametrem ANI a stopniem natężenia bólu określonym na podstawie skal NRS i VAS bezpośrednio po operacji, przeprowadzając analizę korelacji rang Spearmana. W analizie korelacji między parametrem ANI mierzonym po operacji (ANIpstOP) a wartościami NRS i VAS ocenianymi po wybudzeniu ze znieczulenia (NRS0, VAS0) stwierdzono bardzo słabe ujemne zależności ($\rho = - 0,137$ i $\rho = - 0,056$) w grupie G1 oraz słabe ujemne korelacje ($\rho = - 0,229$ i $\rho = - 0,175$) w grupie G2. Wyniki były nieistotne statystycznie (G1: $p = 0,523$ i $p = 0,795$; G2: $p = 0,293$ i $p = 0,425$) a analiza międzygrupowa nie wykazała różnic ($p = 0,76$ i $p = 0,7$).

Wyniki badania korelacji między parametrem ANI, mierzonym po ekstubacji (ANIpstEXT) i NRS mierzonym po wybudzeniu ze znieczulenia (NRS0), wykazały przeciętną, zbliżoną do istotności statystycznej dodatnią korelację ($\rho = 0,355$; $p = 0,088$) w grupie G1 i słabą nieistotną statystycznie dodatnią korelację ($\rho = 0,198$; $p = 0,365$) w grupie G2. W porównaniu międzygrupowym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p = 0,59$). Wyniki analizy korelacji między wartością ANI mierzoną po ekstubacji (ANIpstEXT), a wartością VAS ocenianą po wybudzeniu ze znieczulenia (VAS0) wskazywały na nieistotne statystycznie, słabe dodatnie zależności w grupie G1 ($\rho = 0,273$; $p = 0,198$) i grupie G2 ($\rho = 0,264$; $p = 0,223$). Różnica między grupami była nieistotna statystycznie ($p = 0,98$). Wyniki zostały przedstawione w tabelach 38 i 39 oraz na wykresach macierzowych (Rycina 35).

5.5. Ocena natężenia bólu w skalach NRS i VAS w okresie pooperacyjnym

Oceniono poziom natężenia bólu w skalach NRS i VAS oraz ich korelacje po operacji, a następnie porównano między grupami. Oceny natężenia bólu, mierzonego za pomocą skal NRS i VAS, dokonano u 47 pacjentów bezpośrednio po zabiegu. W kolejnych godzinach obserwacji pooperacyjnej uzyskane dane były niekompletne. Wyniki pomiarów w skali VAS przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych do liczb całkowitych. Bezpośrednio po operacji średnie natężenie bólu oceniane w skalach NRS i VAS było nieznacznie wyższe w grupie badanej (G1) niż w grupie kontrolnej (G2). Rozkład części danych był skośny (współczynniki skośności > 1) z powodu wartości skrajnych, a histogramy wskazywały przewagę wyników niższych w grupie kontrolnej (G2). Mediany natężenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (0 i 4. godzina) były równe w obu grupach ($Me = 2$). W porównaniach międzygrupowych nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie natężenia bólu ocenianego po operacji za pomocą skal NRS i VAS. Prawdopodobieństwo testowe w 0, 4 i 8 godzinie po operacji dla skali NRS wynosiło: $p = 0,185$, $p = 0,418$ i $p = 0,99$, zaś dla skali VAS: $p = 0,65$, $p = 0,71$ i $p = 0,933$. Wyniki przedstawiono na rycinach 42-45 i w tabeli 40.

Przeprowadzono analizę korelacji rang Spearmana, aby zbadać związek pomiędzy skalami oceny bólu NRS i VAS w okresie pooperacyjnym. Wyniki wykazały silne, istotne statystycznie, dodatnie korelacje między parametrami w badanych grupach. W grupie G1 współczynnik korelacji bezpośrednio po zabiegu wynosił $\rho = 0,668$ przy istotności $p = <0,001$, zaś w grupie G2 odpowiednio $\rho = 0,757$ i $p = <0,001$ (Tabela 38.). W porównaniu międzygrupowym współczynników korelacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami ($p = 0,394$). Szczegóły analizy danych zostały przedstawione na rycinach 46 i 47 oraz w tabelach 41 i 42.

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Rozwój technologiczny przyczynił się do zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów podczas znieczulenia, jednak nadal istnieją istotne wyzwania związane z wdrażaniem nowoczesnych metod w praktyce klinicznej [462]. Monitorowanie parametrów fizjologicznych w okresie okołooperacyjnym umożliwia precyzyjną ocenę stanu pacjenta i utrzymanie homeostazy organizmu podczas znieczulenia. Dane dostępne w piśmiennictwie nie wykazują jednak statystycznie istotnych różnic między monitorowaniem nocycepcji a monitorowaniem standardowym w odniesieniu do śródoperacyjnych zdarzeń niepożądanych, zużycia analgetyków oraz nasilenia bólu i częstości powikłań po operacji [462-464]. Może to wynikać z niedoskonałości stosowanych metod monitorowania nocycepcji oraz trudności metodologicznych związanych z ich walidacją [224, 247, 265]. Stąd opracowanie metodologii śródoperacyjnego monitorowania nocycepcji jest kluczowym krokiem w rozwoju anestezjologii spersonalizowanej i zorientowanej na pacjenta. Optymalizacja analgezji śródoperacyjnej wymaga obiektywnej oceny nocycepcji u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, co zwiększa stabilność znieczulenia i zmniejsza ryzyko przedawkowania leków przeciwbólowych. Zatem, tak ważna jest ocena dostępnych metod monitorowania nocycepcji.

Kolejnym istotnym zagadnieniem jest koncepcja analgezji multimodalnej, wykorzystującej leki o różnych właściwościach farmakologicznych. Ocena zasadności stosowania analgetyków i/lub koanalgetyków na podstawie śródoperacyjnego monitorowania aktywności układu współczulnego może stanowić metodę projektowania schematów terapeutycznych w okresie okołooperacyjnym. Projektowanie schematów terapeutycznych powinno opierać się na badaniach klinicznych, oceniających skuteczność i ryzyko stosowania poszczególnych leków. Zatem implementacja metod monitorowania nocycepcji w okresie okołooperacyjnym stanowi istotny element projektowania optymalnej analgezji, umożliwiając minimalizację ryzyka okołooperacyjnego.

Dane pochodzące z piśmiennictwa, opisujące wykorzystanie metod monitorowania nocycepcji, w większości dotyczą oceny profili dawkowania leków

opiodowych [336, 337, 339]. Wcześniejsze prace wskazują na korzyści z monitorowania nocycepcji w celu personalizacji podaży tych leków, jednak najnowsze dane dowodzą, że rozwiązanie to nie redukuje bólu pooperacyjnego, ani ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [336, 339, 464]. Monitorowanie nocycepcji śródoperacyjnej oraz jego wpływ na dawkowanie opioidów jest obecnie intensywnie badanym zagadnieniem, choć dostępne dane pozostają nadal ograniczone i często sprzeczne.

Z kolei ocena skuteczności metamizolu i innych analgetyków nieopiodowych w schematach analgezji wyprzedzającej przy użyciu monitorowania nocycepcji była dotąd poruszana w nielicznych pracach [29, 438-440]. Przegląd dostępnego piśmiennictwa nie wykazał istnienia badań klinicznych dotyczących analgezji wyprzedzającej z zastosowaniem metamizolu w operacjach zatoki szczękowej.

W prezentowanym badaniu podjęto po raz pierwszy próbę oceny wpływu analgetyku prostego – metamizolu na parametry śródoperacyjne, oceniające nocycepcję.

Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności metamizolu w analgezji bólu ostrego oraz dostarczenie dowodów potwierdzających zasadność jego stosowania w schemacie analgezji wyprzedzającej w okresie śródoperacyjnym i we wczesnym okresie pooperacyjnym. W związku z powyższym sformułowano dwie hipotezy badawcze: po pierwsze, że zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej prowadzi do redukcji poziomu nocycepcji śródoperacyjnej, a po drugie, że zmniejsza nasilenie bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Weryfikacja tych hipotez pozwoliła na ocenę zarówno skuteczności, jak i praktycznych implikacji zastosowania metamizolu w terapii bólu pooperacyjnego. Z wymienionych powyżej powodów zaplanowanie i przeprowadzenie przedstawianego badania klinicznego, wykorzystującego monitorowanie parametru ANI, było w pełni uzasadnione i umożliwiło ocenę wyprzedzającego podawania metamizolu w tym typie operacji.

Ocena analgezji z zastosowaniem metamizolu jest istotna ze względu na potencjalne poważne działania niepożądane związane z podawaniem tego analgetyku [29, 426-429, 431, 432]. Kolejnym argumentem wskazującym na ryzyko stosowania metamizolu przed zabiegiem jest hipotensja po podaniu dożylnym, kolidująca w czasie z indukcją znieczulenia wywołującą podobny efekt [420].

Zgodnie z założeniami i celami przedstawianego badania do oceny wpływu metamizolu na stan pacjenta podczas operacji i znieczulenia wykorzystano monitorowanie parametrów hemodynamicznych (HR, SBP, DBP, MAP), pośrednie monitorowanie nocycepcji za pomocą monitora ANI oraz monitorowanie głębokości znieczulenia na podstawie indeksu bispektralnego (BIS). W przeprowadzonej analizie uwzględniono całkowite zużycie remifentanylu i propofolu podczas znieczulenia. Ponadto dokonano oceny stopnia natężenia bólu z zastosowaniem skal NRS i VAS w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Przeprowadzono również analizę korelacji pomiędzy wybranymi parametrami.

W badaniu przeanalizowano dane pochodzące od 29 kobiet i 29 mężczyzn przydzielonych losowo do dwóch grup: badanej (G1, $n = 30$) oraz kontrolnej (G2, $n = 28$) (Rycina 15). W próbie klinicznej uwzględniono zestaw zmiennych służących ujednoliceniu charakterystyk populacyjnych obu grup badanych. Obejmowały one zarówno czynniki zależne od pacjenta, takie jak wiek, płeć, wzrost, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz ocena stanu ogólnego według klasyfikacji ASA (ASA PS), jak i czynniki związane ze znieczuleniem i przebiegiem zabiegu operacyjnego, w tym rodzaj operacji oraz czas trwania operacji (t_o) i znieczulenia (t_A). Nie stwierdzono różnic pod względem danych demograficznych, antropometrycznych oraz klinicznych w badanych grupach (Tabela 16.). Rodzaje zabiegów operacyjnych zostały dobrane tak, aby uwzględnić jednorodną impulsację bólową u operowanych pacjentów, co umożliwiło otrzymanie powtarzalnych wyników w badanych grupach. Do tego typu zabiegów kwalifikowani są pacjenci zazwyczaj zdrowi lub z łagodnymi chorobami układowymi, według klasyfikacji ASA PS należący do klasy I i II (Tabele 4 i 5.) [125]. Tak zaprojektowany model badania klinicznego pozwolił na wyeliminowanie typowych ograniczeń związanych z monitorowaniem nocycepcji przy użyciu wskaźnika ANI, co znacząco podniosło rzetelność uzyskanych wyników.

W celu odpowiedzi na problemy badawcze nr 1-3 wykonano analizę międzygrupową i wewnątrzgrupową parametrów badanych śródoperacyjnie: HR, SBP, DBP, MAP, ANI i BIS. Przeprowadzono analizę statystyczną uśrednionych wartości mierzonych podczas znieczulenia i operacji, a także uśrednionych wartości mierzonych

w określonych punktach czasowych (PreIND, PostIND, PostLiDO, PostINC, PostOP, PostEXT).

W celu weryfikacji hipotezy badawczej nr 1, w której założono, że podanie metamizolu w schemacie analgezji z wyprzedzeniem zmniejsza poziom nocycepcji śródoperacyjnej oraz rozwiązania problemu badawczego nr 1, dotyczącego oceny wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na poziom analgezji mierzonej pośrednio za pomocą parametru ANI podczas zabiegu operacyjnego i znieczulenia, przeprowadzono analizę statystyczną uśrednionych wartości ANI mierzonych podczas znieczulenia i operacji, a także uśrednionych wartości mierzonych w określonych punktach czasowych.

Zaobserwowane niższe wartości mediany wskaźnika ANI w grupie G1 podczas znieczulenia (6 jednostek) i operacji (7 jednostek) mogą sugerować istnienie zależności między metamizolem a parametrem ANI o charakterze odwrotnym, niż przewidywano. Uzyskane wyniki są sprzeczne z hipotezą, która zakładała obniżenie poziomu nocycepcji śródoperacyjnej, odpowiadającej wyższym wartościom wskaźnika ANI, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [305, 306]. Uzyskane wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ nie były one istotne statystycznie ($p_{ANI1} = 0,29$; $p_{ANI2} = 0,129$) a siła efektu była mała ($r_{ANI1} = -0,139$; $r_{ANI2} = -0,199$).

Wyniki uzyskane podczas porównań wartości tendencji centralnych w poszczególnych punktach czasowych znieczulenia dla parametru ANI były niższe w grupie G1 dla punktów czasowych: postLiDO, postINC, postOP co wskazuje także na wpływ metamizolu na parametr ANI. Różnice wynosiły odpowiednio: 6,64; 5,53 i 5,03. Wyniki te należy także interpretować ostrożnie, ponieważ nie były istotne statystycznie (odpowiednio: $p = 0,165$; $p = 0,180$; $p = 0,224$), a wielkość efektu była mała (odpowiednio: $d = -0,378$; $d = -0,363$ i $d = -0,323$). Omawiane dane przedstawiono w tabeli 18.

Obserwowane niższe wartości parametru ANI w grupie G1 sugerują, że metamizol nie zmniejsza poziomu nocycepcji śródoperacyjnej mierzonego metodą ANI. Należy jednak uwzględnić również alternatywne wyjaśnienie, że metamizol może zakłócać prawidłowy odczyt wskaźnika ANI. W badaniu przeprowadzonym przez Vinagre A.M. i wsp. [416] wykazano, że metamizol opóźnia opróżnianie żołądka u

szczurów, a działanie to odbywa się za pośrednictwem aktywacji receptora β_2 -adrenergicznego przez neuroprzekaźnik niezależny od kompleksu trzewnego i zwoju kręzkowego górnego. Wyniki te sugerują bezpośrednie działanie leku na współczulny układ nerwowy. Jeśli metamizol wykazuje takie działanie, może on również powodować zmiany parametru ANI przeciwne do oczekiwanych. Jednakże powyższe twierdzenie nie znajduje potwierdzenia w piśmiennictwie i wymaga dalszych badań. W podsumowaniu uzyskanych wyników należy stwierdzić, że ocena efektu analgetycznego metamizolu na podstawie zmian parametru ANI może być utrudniona ze względu na wywoływany efekt hipotensyjny oraz wpływ leku na autonomiczny układ nerwowy [415, 416, 420, 465-470].

Opisane wyniki wskazują na istnienie negatywnej zależności pomiędzy poziomem analgezji a podaniem metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej. Wobec powyżej przedstawionych danych należy wysunąć wniosek, że w przeprowadzonym badaniu zastosowanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej nie zmniejszyło poziomu nocycencji, na co wskazują wartości uzyskane podczas jej monitorowania przy pomocy ANI. Nie można również wykluczyć, że metamizol mógł zaburzać odczyty wskaźnika ANI.

W celu rozwiązania problemu badawczego nr 2, dotyczącego oceny wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na parametry hemodynamiczne podczas zabiegu operacyjnego i znieczulenia, przeprowadzono analizę statystyczną uśrednionych wartości HR, SBP, DBP i MAP mierzonych podczas znieczulenia i operacji, a także uśrednionych wartości mierzonych w określonych punktach czasowych.

Podstawowym parametrem mierzonym podczas każdego znieczulenia jest częstość rytmu serca (HR) oceniana na podstawie analizy ciągłego zapisu elektrokardiograficznego (ECG) podczas zabiegu operacyjnego i znieczulenia [174]. Zmiany tego parametru odzwierciedlają aktywność układu współczulnego. W sytuacji stresowej w odpowiedzi na bodziec chirurgiczny, dochodzi do zwiększenia HR. Należy jednak ten parametr uważać za nieswoisty, ponieważ jego wzrost może wystąpić również w wyniku innych okoliczności klinicznych, np. podczas masywnej utraty płynów krążących lub zastosowania leków o właściwościach sympatykomimetycznych bądź cholinolitycznych.

Porównanie uśrednionych wartości częstości rytmu serca podczas znieczulenia i operacji wykazało niższe średnie wartości HR1 i HR2 w grupie G1 (Tabela 16). Różnica międzygrupowa dla HR1 wynosiła 1,5'/min, zaś dla operacji 1,8'/min. Różnice te nie były istotne statystycznie, co wskazuje na podobieństwo badanego parametru między grupami, a dodatkowo potwierdza to obserwowana mała siła efektu. W badaniu wykazano niewielkie różnice międzygrupowe uśrednionych wartości HR mierzonych w określonych punktach czasowych. W grupie kontrolnej (G2) bezpośrednio po intubacji (postIND), nacięciu skóry (postINC), po operacji (postOP) i podczas ekstubacji (postEXT) były wyższe niż w grupie badanej (G1). Różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej (Tabele 16, 17).

Wyższa częstość akcji serca (3'/min) obserwowana przed indukcją znieczulenia w grupie G1 może stanowić odzwierciedlenie odruchowej reakcji serca na hipotensję wywołaną metamizolem. Należy jednak wynik ten interpretować z dużą ostrożnością, gdyż nie był on istotny statystycznie, a efekt był bardzo mały. Zaobserwowane niższe wartości HR w grupie G1 w porównaniu z grupą G2 w punktach czasowych podczas znieczulenia, gdzie różnica mieściła się w zakresie między 1,8 a 3,94'/min, były zgodne z przewidywaniami badawczymi i potwierdzone w dostępnym piśmiennictwie [305]. Wartości HR wzrastają przy wyższym poziomie nocycepcji i obniżają się przy wyższym poziomie analgezji [471]. Ze względu na brak istotności statystycznej i małą siłę efektu, wyniki te należy interpretować ostrożnie (Tabela 17). Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów znieczulanych metodą TIVA z zastosowaniem remifentanylu i propofolu istnieje tendencja do występowania bradykardii podczas znieczulenia [145, 147]. Może to wyjaśniać brak wyraźnie zaznaczonej różnicy między grupami. W przeprowadzonym badaniu klinicznym uzyskane wyniki, odnoszące się do zmian wartości HR, są niewielkie. Pomimo tego, może wydawać się zasadnym stosowanie dodatkowej analgezji w celu zmniejszenia aktywacji układu współczulnego. Jednakże, powyżej opisany potencjalny wpływ metamizolu na układ współczulny utrudnia interpretację uzyskanych wyników [415, 416, 470].

Porównanie uśrednionych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) podczas znieczulenia i operacji wykazało niższe o 2 mmHg średnie wartości SBP w grupie G1. Różnica ta była nieistotna statystycznie, a obserwowana siła efektu mała.

Średnie rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego (DBP i MAP) nie różniły się między grupami zarówno podczas znieczulenia, jak i operacji.

Porównanie wartości SBP, MAP oraz DBP w punktach czasowych znieczulenia wykazało niższe wartości ich median po indukcji znieczulenia oraz wyższe wartości po nacięciu skóry w grupie G1. Różnice median dla poszczególnych parametrów wynosiły: $\delta_{\text{SBPpostIND}} = 5,5$; $\delta_{\text{MAPpostIND}} = 7,5$; $\delta_{\text{DBPpostIND}} = 8,5$ oraz $\delta_{\text{MAPpostINC}} = 3$; $\delta_{\text{DBPpostINC}} = 4,5$. Wyniki te należy interpretować ostrożnie, ponieważ nie były istotne statystycznie, a siła efektu była mała. Obniżenie ciśnienia tętniczego po indukcji znieczulenia może wskazywać na opisywany w piśmiennictwie efekt hipotensyjny metamizolu po podaniu dożylnym [420, 465-467]. Wzrost ciśnienia tętniczego po ekspozycji na bodziec nocyceptywny w grupie G1 jest trudny do interpretacji. Z jednej strony może odzwierciedlać następcze obniżenie głębokości znieczulenia prowadzonego ręcznie na podstawie parametrów hemodynamicznych, z drugiej strony wskazywać na krótkotrwały efekt hipotensyjny metamizolu podanego dożylnie. Podczas oceny parametrów w punktach czasowych efekt hipotensyjny był najbardziej zaznaczony względem DBP, a najslabiej względem SBP, co może sugerować typowo wazodylatacyjny efekt działania metamizolu.

W serii prac dotyczących monitorowania analgezji u pacjentów poddawanych operacji witrektomii Stasiowski M.J. i wsp. także oceniali efekt działania metamizolu w analgezji z wyprzedzeniem, jednakże podczas znieczulenia ogólnego do analgezji badacze używali fentanylu, różniącego się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi od remifentanylu stosowanego w przedstawianym badaniu [438-440]. W jednej z cytowanych prac autorzy nie uzyskali różnic między stosowaniem metamizolem i paracetamolem w odniesieniu do częstości rytmu serca i wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą nieinwazyjną [438]. Baddal N. i wsp. przeprowadzili badanie porównawcze remifentanylu i fentanylu u pacjentów z niską frakcją wyrzutową, poddawanych operacjom kardiochirurgicznym. Leki opioidowe stosowano w celu stabilizacji układu krążenia. Autorzy dokonali porównań HR, SBP, DBP i MAP w punktach czasowych podczas indukcji znieczulenia: przed indukcją, po indukcji i po intubacji i stwierdzili, że stosowanie remifentanylu wiązało się ze zmniejszeniem rzutu serca i większymi wahaniami zarówno częstości akcji serca, jak i

średnich wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z fentanylem [472]. Bezpośrednie porównanie badań Stasiowskiego z prezentowanym badaniem klinicznym jest ograniczone, gdyż obejmowały one różne populacje pacjentów, miały odmienne cele i porównywały różne leki. Różnice między badaniami mogą zatem wynikać nie tylko z działania leków, lecz także z charakterystyki badanych grup pacjentów, zastosowanej metodologii oraz warunków przeprowadzania obserwacji.

Podczas prezentowanego badania klinicznego ciśnienie tętnicze było mierzone metodą pośrednią, za pomocą mankietu, w równych 5-minutowych odstępach czasu przez cały okres operacji i znieczulenia oraz po zdarzeniach określonych przez punkty czasowe. Ta metoda pomiarowa ma pewne ograniczenia ze względu na krótkie odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami, szczególnie na początku znieczulenia. Dokładniejsze wyniki mogłyby zapewnić bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego. Jednakże, ze względu na krótki czas zabiegu i brak wskazań do rozszerzenia monitorowania metoda ta nie mogła być zastosowana z uwagi na inwazyjność i ryzyko powikłań, a także ze względów etycznych. W konsekwencji należy wziąć pod uwagę wpływ powtarzanych pomiarów ciśnienia tętniczego na uzyskane wyniki.

Bezpośrednio po rozpoczęciu znieczulenia działanie hipotensyjne indukcyjnych dawek anestetyku (propofolu) oraz analgetyku (remifentanylu) mogło przyczynić się do zmniejszenia różnicy pomiędzy pomiarami ciśnienia tętniczego w grupach. W przeprowadzonym badaniu obserwowano jednak spadek ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na intubację. Spadek ten był większy w grupie G1. Obserwacje te są zgodne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie opisującymi efekt hipotensyjny metamizolu po podaniu dożylnym (Ryciny 17, 21-23) [413, 420].

W celu rozwiązania problemu badawczego nr 3, dotyczącego oceny wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na stopień głębokości znieczulenia, przeprowadzono analizę statystyczną uśrednionych wartości BIS mierzonych podczas znieczulenia i operacji, a także uśrednionych wartości mierzonych w określonych punktach czasowych. Wyniki nie wykazały statystycznie istotnych różnic między średnimi grup w porównaniach międzygrupowych (Tabela 17). Analiza międzygrupowa wykazała istotną statystycznie różnicę w średnich wartościach BIS po indukcji znieczulenia ($p = 0,008$). Średnia w grupie G1 była wyższa o 7,96 przy dużej sile efektu

($d = 0,724$). Mniej zaznaczony spadek wartości parametru BIS po indukcji znieczulenia w grupie G1 może wskazywać na potencjalny wpływ metamizolu na dokładność tego pomiaru. Z piśmiennictwa wynika, że indukcja znieczulenia prowadzi do obniżenia wartości BIS [473], co zaobserwowano w przeprowadzonym badaniu w obu grupach. Dawkowanie leków zastosowanych do indukcji znieczulenia nie różniło się między grupami ($p_{PROP} = 0,353$; $p_{RFTN} = 0,955$; $p_{cisATR} = 0,394$), jednakże uzyskane wyniki wykazały, że wartość parametru BIS po indukcji znieczulenia była istotnie wyższa w grupie G1, u pacjentów otrzymujących metamizol w schemacie analgezji wyprzedzającej.

W badaniu szczurzego modelu rozwoju mózgu stwierdzono zwiększenie prędkości propagacji rozszerzającej się depresji korowej (ang. *cortical spreading depression*, CSD) pod wpływem metamizolu ($p < 0,05$) [475]. W badaniu wpływu metamizolu na potencjały wywołane wykazano wyraźną tendencję spadkową ich amplitudy, co może pośrednio świadczyć o występowaniu CSD po zastosowaniu metamizolu także u ludzi [476]. Rozchodząca się fala CSD nie ma jedynie cech fali o zmniejszonej aktywności bioelektrycznej, ale może także mieć zmienną amplitudę (od depresji po gwałtowne wzrosty) zarówno na powierzchni kory mózgowej, jak i w jej głębszych warstwach. Nasilenie tego zjawiska zależy od głębokości penetracji fali CSD [477]. W badaniu pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym (ang. *subarachnoid haemorrhage*, SAH) i złośliwym udarem półkulowym (ang. *malignant hemispheric stroke*, MHS), u których CSD jest typową aktywnością fal mózgowych powstającą w wyniku uszkodzeń, Drenckhahn C. i wsp. zaobserwowali, że rozprzestrzeniające się depolaryzacje i depresje aktywności spontanicznej kory mózgowej wykazują korelacje z zapisem elektroencefalograficznym [478]. Dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące wpływu metamizolu na zapis EEG podczas zabiegów operacyjnych i znieczulenia, są ograniczone. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczących tego zagadnienia.

Kolejnym etapem analizy statystycznej, służącym rozwiązaniu problemów badawczych nr 1-3, było wykonanie analizy wewnątrzgrupowej w celu oceny dynamiki zmian parametrów śródoperacyjnych określonych przez powtarzane pomiary w grupach. Porównano wewnątrzgrupowo uśrednione wartości parametrów między

znieczuleniem a operacją za pomocą testów dla prób zależnych (Tabela 19). Testy były istotne statystycznie w obu grupach, co wskazuje na różnice pomiędzy dynamiką badanych parametrów podczas kolejnych faz znieczulenia. Porównania międzygrupowe zmian parametrów (δ) badanych między operacją a znieczuleniem wykazały statystycznie istotną różnicę wartości parametru ANI ($p = 0,031$) z umiarkowaną siłą efektu ($d = 0,582$) oraz nieistotną statystycznie różnicę średnich ($p = 0,107$), bardzo bliską poziomowi tendencji ($0,05 < p < 0,1$) dla różnic wartości HR przy umiarkowanej wielkości efektu ($d = 0,43$) (Tabela 20.). Wyniki te mogą sugerować istnienie zmian wartości ANI i HR, powstałych pod wpływem metamizolu. Analiza wewnątrzgrupowa wyliczonych różnic ($\Delta P = P_n - P_0$) pomiędzy badanymi parametrami w poszczególnych punktach czasowych wykazała istotną statystycznie zmianę między grupami w zakresie różnicy parametru BIS przed i po indukcji znieczulenia ($\Delta BIS1$: $U=570,5$, $p = 0,019$, $r = 0,307$), potwierdzając wynik analizy międzygrupowej dla tego parametru (Tabele 18 i 24).

Analiza wewnątrzgrupowa wykonana testem Friedmana wykazała istotne różnice między punktami czasowymi w grupach, co potwierdziło, że parametry zmieniają się w trakcie obserwacji (Tabela 25). Porównania par z zastosowaniem testu Dunn z poprawką Bonferroniego przeprowadzone post-hoc umożliwiły określenie, w których momentach czasowych zmiany te są najbardziej wyraźne, wskazując na typową zmienność badanych parametrów podczas kolejnych etapów znieczulenia TIVA (Tabele nr 26-31) [149-152, 320-322]. Wyliczenie znormalizowanego czasem pola pod krzywą (AUCt-norm) pozwoliło na uwzględnienie skumulowanej wartości badanego parametru w całym oknie czasowym obserwacji, co jest metodą bardziej czułą na wychwycenie różnic międzygrupowych niż porównania punktowe, zwłaszcza przy nieregularnych odstępach między pomiarami. Mimo obserwowanych różnic w poszczególnych punktach czasowych, analiza AUCt-norm nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, co może sugerować brak lub nieznaczny wpływ interwencji z zastosowaniem metamizolu w analgezji wyprzedzającej na przebieg badanych zmiennych w czasie (Tabela 32, Ryciny 32-37).

Zestawienie hipotez statystycznych dotyczących problemów badawczych 1-3 przedstawiono w tabelach 43-49.

W celu rozwiązania problemu badawczego nr 4, dotyczącego oceny korelacji między badanymi parametrami w grupach podczas operacji i znieczulenia, przeprowadzono analizę korelacji rang Spearmana, aby zbadać związek pomiędzy parami parametrów mierzonymi śródoperacyjnie: HR/MAP, HR/ANI, HR/BIS, MAP/ANI, MAP/BIS oraz ANI/BIS. Wyniki badania parametrów podczas znieczulenia wykazały wysoką, istotną statystycznie ujemną korelację między HR i ANI ($\rho = -0,621$, $p < 0,001$) w grupie G2. Natomiast w grupie G1 zaobserwowano przeciętną, ujemną korelację między HR i ANI ($\rho = -0,333$). Korelacja ta znajdowała się w zakresie tendencji statystycznej ($p = 0,072$). Chociaż obserwowana różnica między współczynnikami korelacji Spearmana wynosiła 0,29, test Z z użyciem transformacji Fishera wykazał, że nie była ona istotna statystycznie ($z = 1,37$, $p = 0,17$). Oznacza to, że nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić, że korelacje w grupach różnią się w badanej populacji. Wyniki z okresu operacji wykazały ujemne istotne statystycznie korelacje między parametrami HR i ANI: przeciętną ($\rho = -0,395$) w G1 oraz wysoką ($\rho = -0,668$) w G2. Obie zależności były istotne statystycznie (odpowiednio: $p = 0,031$ i $p < 0,001$). Obserwowana różnica między współczynnikami korelacji Spearmana pomiędzy grupami wynosiła 0,27. Analiza przy użyciu transformacji Fishera wykazała, że różnica ta również nie jest istotna statystycznie ($z = 1,41$, $p = 0,16$). Oznacza to, że nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić, że siła korelacji różni się między badanymi grupami, mimo że liczbowo druga korelacja jest nieco silniejsza. Ponadto zaobserwowano ujemną umiarkowaną istotną statystycznie korelację pomiędzy ANI i MAP podczas operacji w grupie G2 ($\rho = -0,461$, $p = 0,014$) oraz ujemną, nieistotną statystycznie, bardzo słabą korelację w grupie G1 ($\rho = -0,088$, $p = 0,644$). Różnica między tymi korelacjami wynosiła 0,37. Jednak test z użyciem transformacji Fishera wykazał, że nie jest ona istotna statystycznie ($z = 1,48$, $p = 0,14$). Oznacza to, że mimo różnicy liczbowej, nie można stwierdzić, że siła korelacji różni się w populacji. Podsumowując, porównania międzygrupowe nie wykazały istotnych statystycznie różnic między korelacjami HR i ANI podczas znieczulenia i operacji (HR1/ANI1, HR2/ANI2), ani między korelacjami MAP i ANI podczas operacji (MAP2/ANI2). Wyniki wskazują na nieistotne statystycznie osłabienie korelacji pomiędzy parametrami ANI i HR oraz ANI i MAP w grupie badanej (G1). Sugeruje to, że metamizol może

modyfikować naturalne powiązania pomiędzy badanymi parametrami w okresie śródoperacyjnym, co prawdopodobnie ma znaczenie dla jego efektu terapeutycznego i może wynikać z mechanizmu działania leku. Precyzyjna ocena przyczyn tego zjawiska wymaga jednak dalszych badań, które pozwolą dokładniej poznać złożony mechanizm działania metamizolu.

W celu rozwiązania problemu badawczego nr 5, dotyczącego porównania dawkowania remifentanylu i propofolu w grupach, dokonano analizy międzygrupowej (Tabela 37). Wyniki dotyczące oceny śródoperacyjnego dawkowania propofolu i remifentanylu nie potwierdziły niższego zużycia leków u pacjentów otrzymujących metamizol w analgezji wyprzedzającej w badanej populacji. Brak różnicy w wynikach wskazuje, że w badanej populacji zastosowana metoda analgezji wyprzedzającej nie miała wpływu na dawkowanie leków. W piśmiennictwie nie zidentyfikowano wyraźnie sformułowanych dużych randomizowanych badań, które bezpośrednio oceniają wpływ analgezji wyprzedzającej na śródoperacyjne zużycie remifentanylu w TIVA u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu. Istnieją badania pośrednie, które pokazują, że techniki wyprzedzające oparte na anestezji regionalnej (np. blokady obwodowe nerwów, znieczulenie nasiękowe) lub zastosowaniu analgetyków dożylnych (paracetamol, lidokaina) mogą zmniejszać zapotrzebowanie na remifentanyl podczas TIVA [479-482]. W przeglądzie piśmiennictwa nie odnotowano badań, dotyczących wpływu analgezji wyprzedzającej z użyciem metamizolu na śródoperacyjne zapotrzebowanie na remifentanyl. Dostępne dane sugerują, że metamizol wykazuje efekt oszczędzający opioidy (ang. *opioid-sparing effect*) w okresie pooperacyjnym. Jego stosowanie, jako elementu protokołów multimodalnych, wiąże się z redukcją całkowitego zużycia opioidów, w tym również śródoperacyjnego, co wykazano w niektórych analizach retrospektywnych [29, 439, 483].

W celu rozwiązania problemu badawczego nr 6 zbadano związek między parametrem ANI, mierzonym po operacji i znieczuleniu, a stopniem natężenia bólu, określanym na podstawie skal NRS i VAS w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Do oceny zależności wykorzystano nieparametryczną metodę korelacji rang Spearmana. Wyniki badania korelacji między ANI, mierzonym przed ekstubacją (ANIpstOP) a NRS i VAS, mierzonymi bezpośrednio po operacji (NRS0, VAS0) wskazały na ujemne

słabe i bardzo słabe korelacje w grupach. Wyniki były nieistotne statystycznie (Tabela 38). Uzyskane dane pozostają w zgodzie z dostępnym piśmiennictwem [316, 319, 320, 341]. Ponadto zaobserwowano przeciętną, dodatnią korelację między wskaźnikiem ANI, zmierzonym po ekstubacji (ANIpostEXT), a wartością NRS, zmierzoną bezpośrednio po operacji (NRS0) ($\rho = 0,355$) w grupie G1. Zależność ta osiągnęła poziom zbliżony do istotności statystycznej ($p = 0,088$). W grupie G2 korelacja była słaba i nie osiągnęła istotności statystycznej ($\rho = 0,198$; $p = 0,365$). Słabe dodatnie korelacje między ANI, mierzonym po ekstubacji, a VAS, mierzonym bezpośrednio po operacji także obserwowano w grupach (Tabela 38). Dane różnią się od wyników przedstawianych w dostępnym piśmiennictwie [316, 319, 320, 341].

Powyższe obserwacje wskazują, że zastosowana interwencja (metamizol w analgezji wyprzedzającej), może modyfikować zależności pomiędzy analizowanymi parametrami. Z kolei, zmiany kierunku współczynników korelacji przed i po ekstubacji sugerują wpływ komponenty emocjonalnej na poziom nocycencji mierzonej metodą ANI. Mimo obserwowanych różnic w sile korelacji między grupami, porównania międzygrupowe nie wykazały istotnych statystycznie różnic (Tabela 39). Stąd obserwowane rozbieżności mogą także być przypadkowe lub wynikają z ograniczeń badania, takich jak liczebność próby.

Uzyskane wyniki nie mają potwierdzenia w piśmiennictwie, w którym badania związków między ANI a subiektywnymi skalami bólu są niejednoznaczne [316, 319, 320, 341]. Według dostępnych danych, ANI wykazuje słabą, negatywną korelację ze skalami oceny bólu (NRS i VAS), zarówno u pacjentów pooperacyjnych, jak i u ochotników. Przegląd systematyczny, dotyczący badań przeprowadzonych u przytomnych pacjentów, potwierdził, że ANI częściowo odzwierciedla subiektywną percepcję bólu, ale nie może być traktowany jako jej jednoznaczny substytut. W związku z tym wskaźnik ANI ma ograniczoną przydatność do bezpośredniego pomiaru odczuwanego bólu w różnych kontekstach klinicznych [319, 320].

W kolejnym etapie badania klinicznego, aby rozstrzygnąć problemy badawcze nr 7 i 8, dokonano porównania natężenia bólu w okresie pooperacyjnym, ocenianego za pomocą skal NRS i VAS. Główne wnioski badania oparto na wynikach uzyskanych w skali NRS, natomiast pomiary wykonane przy użyciu skali VAS miały charakter

uzupełniający i służyły do oceny zgodności obu metod pomiarowych. Chociaż nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie natężenia bólu ocenianego za pomocą skal NRS i VAS w ciągu pierwszych ośmiu godzin po operacji, zaobserwowano niewielki wzrost średniego natężenia bólu w grupie G1. Różnica ta była najbardziej wyraźna w pomiarze NRS0 bezpośrednio po operacji. Choć mediany w obu grupach były identyczne ($Me = 2$), średnia wartość w G1 była wyższa ($M = 2,54$) niż w G2 ($M = 1,95$), co wynika z wyraźnej dodatniej skośności rozkładu ($Sk = 1,26$) w G1. Pomimo ogólnie obserwowanego niskiego poziomu bólu, u niektórych pacjentów wystąpiły dolegliwości o znacznie większym nasileniu. Ze względu na tę asymetrię, porównania oparte wyłącznie na średnich arytmetycznych należy interpretować ostrożnie. Wobec powyższego różnice międzygrupowe najtrafniej uwidoczniono na skategoryzowanych histogramach wskazujących na wyższe wartości NRS i VAS w grupie badanej G1 bezpośrednio po operacji (Ryciny 44, 45). Średnie wartości natężenia bólu mierzone za pomocą skali VAS nie różniły się istotnie między grupami w pierwszych godzinach po operacji. W dwunastej godzinie pooperacyjnej odnotowano różnice w wartościach skali VAS między grupami, osiągające poziom tendencji statystycznej ($p = 0,069$) przy umiarkowanej sile efektu ($r = -0,417$), jednak ze względu na bardzo małą liczebność pomiarów ($n_{G1} = 10$, $n_{G2} = 9$) wynik ten może być przypadkowy.

Obecnie standardem opieki w okresie pooperacyjnym jest ocena natężenia bólu z wykorzystaniem skal NRS i VAS wykonywana przez personel pielęgniarski podczas wizyt u pacjenta w pierwszych dobach po operacji. W przeprowadzonym badaniu oceny bólu w skali VAS zostały zaokrąglone do najbliższej wartości całkowitej, co mogło wpłynąć na precyzję uzyskanych wyników. Interpretacja danych jest również utrudniona z powodu ich niekompletności, co może obniżać wiarygodność wnioskowania. Podczas spoczynku nocnego pacjenci nie byli budzeni w celu oceny stopnia odczuwania bólu. Ponadto komentując te wyniki, należy wskazać, że pooperacyjna terapia bólu nie różniła się między grupami i ujednoliciła w czasie. Ze względu na charakter wykonywanych zabiegów warto podkreślić ich małą inwazyjność, dlatego ból odczuwany w okresie pooperacyjnym miał umiarkowane nasilenie, co znajdowało odzwierciedlenie w wynikach oceny bólu w dedykowanych skalach.

Prospektywna analiza 124 pacjentów po operacji FESS wykazała, że chorzy zgłaszali średni poziom bólu, oceniany w skali VAS, na poziomie 1,2 w dniu operacji oraz 1,05 w pierwszej dobie po operacji [484]. W innym badaniu retrospektywnym, dotyczącym oceny bólu po zabiegu podniesienia dna zatoki szczękowej z wykorzystaniem skali VAS, pacjenci określali natężenie bólu jako umiarkowane, osiągające wartości około 4-5 pkt w pierwszej i drugiej dobie po operacji [485]. Wyniki uzyskane u pacjentów włączonych do niniejszego badania klinicznego plasują się pośrednio pomiędzy przedstawionymi wartościami, co odpowiada stopniowi urazu tkanek, charakterystycznemu dla tego typu zabiegów chirurgicznych.

Przeprowadzona analiza korelacji rang Spearmana, wykonana w celu zbadania związku pomiędzy skalami oceny bólu NRS i VAS w okresie pooperacyjnym, wykazała silne, istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy badanymi parametrami w grupach. Porównanie współczynników korelacji pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazało statystycznie istotnych różnic, co wskazuje na porównywalną siłę zależności badanych zmiennych w obu grupach.

W piśmiennictwie specjalistycznym, dotyczącym chirurgii zatok szczękowych, dostępne badania, opisujące natężenie bólu, wykorzystują wyłącznie jedną z wyżej wymienionych skal i nie obejmują bezpośredniego porównania tych narzędzi w tej samej populacji pacjentów. Prace dotyczące innych zabiegów chirurgicznych wskazują na wysoką zgodność skal i ich silną korelację (0,78-0,94), co sugeruje, że zarówno NRS, jak i VAS umożliwiają podobną ocenę ostrego bólu w okresie pooperacyjnym, co uzasadnia ich równoległe stosowanie w praktyce klinicznej [486, 487, 375]. W dwóch pracach analiza korelacji została przeprowadzona metodą Pearsona, co nie jest zalecane ze względu na porządkowy charakter skal NRS i VAS [486, 487].

Uzyskane i przedstawione powyżej obserwacje mają istotne znaczenie w kontekście dotychczasowych badań nad oceną analgezji w okresie okołoperacyjnym.

W przedstawianej pracy, w celu dokładniejszej oceny poziomu analgezji i anestezji w okresie śródoperacyjnym monitorowanie rozszerzono o dodatkowe parametry: wskaźniki ANI oraz BIS. Według dostępnych danych z piśmiennictwa ANI w sytuacjach stresowych i w odpowiedzi na bodźce bólowe ulega obniżeniu, wskazując na przewagę układu współczulnego nad przywspółczulnym [222, 304, 305, 309, 320].

Ponadto zaobserwowano, że zmiany wartości ANI wyprzedzają w czasie odpowiedź hemodynamiczną [304, 309]. W prezentowanej pracy odnotowano spadek wartości ANI w odpowiedzi na intubację oraz spadek HR i ciśnienia tętniczego w badanych grupach, co jest częściowo zgodne z danymi z piśmiennictwa, w których wystąpił wzrost HR i ciśnienia tętniczego po intubacji (Rycina 24) [304]. Wyniki otrzymane w pracy są związane z zastosowaną metodą znieczulenia TIVA, która pozwala na precyzyjne sterowanie głębokością znieczulenia oraz stabilizuje stan hemodynamiczny.

Analiza danych uzyskanych z zapisów monitorowania ANI pokazała, że uśrednione wartości podczas znieczulenia i operacji były wyższe w grupie kontrolnej, co jest sprzeczne z wstępnie założoną hipotezą sugerującą, że wyższe wartości ANI wskazują na wyższy poziom analgezji. Uzyskane dane, jak opisano powyżej, wskazują na zakłócające działanie metamizolu na wartości parametru ANI. Być może nieznanymi mechanizmami działania leku wpłynął na uzyskane wyniki. Brak istotności otrzymanych wyników wskazuje na konieczność przeprowadzenia badania w szerszej populacji a także ocenę innych monitorów nocyciepcji. Warte uwagi jest istotna statystycznie różnica w wartości BIS po indukcji znieczulenia, która może wskazywać także na zakłócający wpływ metamizolu na ten parametr.

Percepcja bólu pooperacyjnego jest zjawiskiem subiektywnym, trudnym do kwantyfikacji. Zaburzona świadomość po operacji związana z resztkowym działaniem leków anestetycznych wpływa na ocenę bólu przez pacjentów. Po obudzeniu u pacjentów nie kontynuowano monitorowania ANI, ze względu na opisywane w piśmiennictwie zakłócenia w odczytach skorelowane z powrotem świadomości oraz spontanicznej czynności oddechowej [320, 340]. Emocjonalna komponenta oraz nieregularność oddechu w znacznym stopniu zaburzają monitorowanie z zastosowaniem tego parametru. W związku z tym w okresie pooperacyjnym, po odzyskaniu świadomości przez pacjentów, ocenę natężenia odczuwanego bólu przeprowadzono za pomocą skal NRS i VAS.

Nie można odnieść uzyskanych wyników do publikacji innych autorów, ponieważ w żadnym z dostępnych opracowań nie badano wpływu metamizolu na wartość parametru ANI. Otrzymane wyniki, nie pozwalają na potwierdzenie hipotezy o zasadności stosowania metamizolu w analgezji wyprzedzającej, ale wskazują na

prawdopodobieństwo istnienia złożonego mechanizmu działania leku, który zakłóca odczyty ANI. Na podstawie przeprowadzonego badania nie można ustalić, czy powyższa obserwacja jest spowodowana modulacją aktywności szlaków współczulnych za pośrednictwem metamizolu, jednakże stanowi ona punkt wyjścia do podjęcia dalszych badań nad tym zagadnieniem w przyszłości [415,416]. Częściowo wyniki prezentowanej pracy są porównywalne do wyników uzyskanych w publikacji Stasiowskiego M.J. i wsp., gdzie stosowano inny monitor nocycepcji (SPI) [438].

W odniesieniu do oceny korelacji parametru ANI dostępne badania są porównywalne, ale nie tożsame [317, 341]. Uzyskana zgodność korelacji między parametrami NRS i VAS jest podobna do wyników opisywanych w innych pracach [486, 487].

Podobnie jak większość badań klinicznych, przedstawione badanie obarczone jest pewnymi ograniczeniami, które mogą wpływać na interpretację uzyskanych wyników. Badanie zostało przeprowadzone w pojedynczym ośrodku klinicznym, co może ograniczać możliwość uogólnienia uzyskanych wyników na inne populacje pacjentów oraz na odmienne schematy znieczulenia. Kolejne ograniczenie badania dotyczyło charakterystyki analizowanej populacji. Badanie obejmowało wyłącznie dorosłych pacjentów poddawanych zabiegom w obrębie zatoki szczękowej, co może ograniczać możliwość uogólnienia uzyskanych wyników na inne grupy pacjentów. Istotnym ograniczeniem badania jest również niewielka liczebność analizowanej kohorty pacjentów ($N = 58$), która może wpływać na moc statystyczną uzyskanych wyników. Przy tak małej liczebności grup ($n_{G1} = 30$, $n_{G2} = 28$) nawet zmiany wartości analizowanych parametrów u pojedynczego pacjenta mogą istotnie oddziaływać na końcowe rezultaty badania. Relatywnie niewielka liczebność próby mogła ograniczyć moc statystyczną badania, szczególnie w odniesieniu do wykrywania subtelnych różnic między grupami w zakresie parametrów nocycepcji i bólu pooperacyjnego. Należy zaznaczyć, że problem z liczebnością grupy w przeprowadzonym badaniu nie jest odosobniony. Większość ujętych w piśmiennictwie badań prospektywnych, dotyczących zastosowania monitorowania ANI, była przeprowadzana w małolicznych grupach.

Z badania wykluczono pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy oraz chorych z zaburzeniami rytmu serca lub z wszczepionymi

urządzeniami stymulującymi, które mogły zakłócać monitorowanie hemodynamiczne oraz ocenę nocycepcji. Kryteria te należy uwzględnić przy interpretacji wyników, gdyż ograniczają one możliwość uogólnienia zastosowania urządzeń do monitorowania nocycepcji na populację pacjentów z chorobami układu krążenia. Jednym z ograniczeń badania była metoda prowadzenia znieczulenia TIVA. Wlewy propofolu i remifentanyl realizowano metodą sterowania ręcznego (MCI) z powodu braku odpowiednich systemów infuzyjnych. Technika ta uniemożliwia utrzymanie stałych stężeń anestetyku i analgetyku, co wiąże się z ryzykiem błędu metody. Korekty szybkości infuzji opierały się na zmianach ciśnienia tętniczego, co mogło prowadzić do opóźnionej reakcji personelu i wpływać na stabilność znieczulenia. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, TIVA w znieczuleniu ogólnym powinna być prowadzona z wykorzystaniem infuzji kontrolowanej docelowo (TCI). Nocycepcję śródoperacyjną oceniano pośrednio z wykorzystaniem parametru ANI, który nie stanowi bezpośredniego miernika bólu i może być modyfikowany przez czynniki niezwiązane wyłącznie z bodźcami nocyceptywnymi. Zastosowanie znieczulenia nasiękowego lidokainą w miejscu operowanym mogło wpłynąć na ograniczenie intensywności bodźców bólowych, potencjalnie maskując różnice wynikające z zastosowania analgezji wyprzedzającej metamizolem. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena natężenia bólu pooperacyjnego za pomocą skal NRS i VAS. Skale te mają charakter subiektywny i nie powinny być stosowane do porównywania stopni natężenia bólu między pacjentami w badaniach naukowych, niemniej są powszechnie wykorzystywane ze względu na rutynowe zastosowanie w praktyce klinicznej. Ponadto ocena natężenia bólu pooperacyjnego została ograniczona do bezpośredniego okresu po zabiegu, co nie pozwala wnioskować o długoterminowym wpływie metamizolu na kontrolę bólu pooperacyjnego.

Pomimo rozwoju ocenianej w badaniu metody monitorowania ANI i dostępnych prac uwzględniających jej wykorzystanie w badaniach nad optymalizacją analgezji opioidowej, w dostępnych źródłach naukowych brakuje badań oceniających skuteczność analgetyków nieopiodowych w schemacie analgezji wyprzedzającej. W trakcie stosowania analgezji multimodalnej, wykorzystującej różne leki przeciwbólowe

oraz koanalgetyki, pojawia się pytanie, czy dany lek podany w schemacie analgezji wyprzedzającej okaże się korzystny, neutralny czy potencjalnie szkodliwy dla pacjenta.

Przedstawione badanie wskazuje na możliwe kierunki modyfikacji obecnych strategii terapeutycznych oraz podejmowania decyzji klinicznych w zakresie stosowania metamizolu w analgezji śródoperacyjnej. Uzyskane wyniki sugerują, że rutynowe stosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym nie przynosi istotnych korzyści klinicznych w zakresie redukcji nocycepcji śródoperacyjnej, ani bólu pooperacyjnego. Podanie metamizolu po zakończeniu znieczulenia ogólnego wydaje się porównywalne pod względem skuteczności analgetycznej do jego zastosowania przed rozpoczęciem zabiegu, co może upraszczać schematy postępowania przeciwbólowego. Metamizol stosowany w schematach multimodalnej analgezji prewencyjnej może pełnić rolę leku wspomagającego, jednak nie jej kluczowego elementu, co potwierdza aktualne piśmiennictwo [29, 458].

Parametru ANI, mimo jego użyteczności jako narzędzia monitorowania odpowiedzi autonomicznej, nie należy stosować jako jedyne go wskaźnika intensywności bólu pooperacyjnego, a jego interpretacja powinna być uzupełniona subiektywną oceną pacjenta. Obecnie istnieją wciąż kontrowersje wskazujące na niedoskonałość tej metody monitorowania nocycepcji oraz trudności metodologiczne związane z jej walidacją [320, 488].

W celu potwierdzenia uzyskanych wyników, zwiększenia ich mocy statystycznej oraz możliwości uogólnienia na populację, wskazane są dalsze badania, obejmujące większe grupy pacjentów, różne rodzaje zabiegów chirurgicznych oraz dłuższe okresy obserwacji pooperacyjnej. Takie badania są uzasadnione w kontekście jednoznacznej oceny potencjalnych korzyści analgezji wyprzedzającej z zastosowaniem metamizolu.

Uzyskane wyniki wskazują również, że istnieje konieczność przeprowadzania dalszych badań oceniających poszczególne analgetyki i koanalgetyki w celu opracowania skutecznych i bezpiecznych schematów terapeutycznych, a optymalizacja i walidacja metod monitorowania bólu nie wydają się być jeszcze ukończone.

7. WNIOSKI

Na podstawie wyników badania sformułowano następujące wnioski:

1. Podanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym wiązało się z obniżeniem wartości parametru ANI, jednak brak istotnych różnic między grupami wskazuje, że lek nie miał znaczącego wpływu na poziom nocyciepcji śródoperacyjnej. Nie można wykluczyć, że metamizol wywierał efekt zakłócający odczyty parametru ANI.
2. Podanie metamizolu w ramach analgezji wyprzedzającej obniżyło średnie wartości częstości rytmu serca w okresie operacji i znieczulenia oraz ciśnienie tętnicze po indukcji znieczulenia, jednak brak istotnych różnic między grupami wskazuje, że schemat ten nie miał znaczącego wpływu na stabilność hemodynamiczną pacjentów.
3. Stwierdzone różnice w wartościach parametru BIS po indukcji znieczulenia mogą sugerować wpływ metamizolu na zapotrzebowanie anestetyczne w początkowej fazie znieczulenia, jednak obserwacja ta nie przełożyła się na różnice w całkowitym dawkowaniu leków anestetycznych. Nie można wykluczyć, że metamizol wywierał efekt zakłócający odczyty parametru BIS
4. Zastosowanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej nie wpływało istotnie na przebieg znieczulenia, oceniany na podstawie powtarzanych pomiarów badanych parametrów śródoperacyjnych (AUCt-norm) między grupami.
5. W obu grupach objętych badaniem wykazano zależności między parametrami hemodynamicznymi a wskaźnikiem ANI, co sugeruje istnienie złożonego charakteru relacji między nocyciepcją a odpowiedzią ze strony autonomicznego układu nerwowego przy braku istotnych różnic między strategiami analgezji.
6. Zastosowanie metamizolu w schemacie analgezji wyprzedzającej nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie zapotrzebowania na propofol i remifentanyl w trakcie znieczulenia ogólnego.
7. Parametr ANI mierzony bezpośrednio po zabiegu ma ograniczoną przydatność kliniczną jako wskaźnik intensywności bólu pooperacyjnego.

8. Analgezia wyprzedzająca z użyciem metamizolu nie zmniejszyła natężenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, ocenianego subiektywnymi skalami bólu (NRS i VAS).
9. Zmniejszenie stopnia nasilenia bólu, obserwowane u pacjentów otrzymujących metamizol bezpośrednio po operacji, może wskazywać na potencjalne korzyści tego schematu terapeutycznego.
10. Wykazano wysoką korelację między skalami NRS i VAS w okresie pooperacyjnym, co potwierdza ich wysoką zgodność w ocenie bólu pooperacyjnego i równoważną wartość kliniczną w badanej populacji.

Wniosek końcowy

Uzyskane wyniki nie potwierdzają postawionych hipotez, że metamizol stosowany w schemacie analgezji wyprzedzającej istotnie zmniejsza nocycepcję śródoperacyjną oraz nasilenie bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

8. PODSUMOWANIE

Projektowanie idealnego planu postępowania opartego na obiektywnych pomiarach analgezji podczas znieczulenia jest jednym z głównych wyzwań współczesnej medycyny okołoperacyjnej. Ze względu na trudności metodyczne monitorowania i mierzenia stopnia analgezji śródoperacyjnej opracowanie odpowiednich technik wymaga dalszych badań.

Optymalizacja analgezji śródoperacyjnej z wykorzystaniem monitorowania nocycepcji wykazuje potencjał w zakresie ograniczenia stosowania opioidów i poprawy wyników okołoperacyjnych. Do użytku klinicznego dostępne są różne systemy monitorowania nocycepcji, wśród nich także monitor ANI, który wykorzystuje algorytm oparty na zmienności rytmu serca (HRV). Badania sugerują jednak, że skuteczność ANI jest kontrowersyjna – niektóre z nich wykazują korzyści, takie jak zmniejszenie śródoperacyjnego stosowania opioidów i możliwość przewidywania zmian hemodynamicznych podczas operacji, podczas gdy inne nie wykazują istotnych różnic ani w ocenie bólu pooperacyjnego, ani w przewidywaniu odpowiedzi hemodynamicznej [22, 297, 305, 339]. Ponadto metoda monitorowania analgezji z zastosowaniem ANI jest związana z wieloma ograniczeniami i trudnościami stosowania jej w praktyce klinicznej [224, 270]. Ograniczenia stosowania ANI w ocenie nocycepcji obejmują m.in. czynniki zakłócające związane ze stanem świadomości i stanem emocjonalnym pacjenta, stosowanie określonych leków, zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego w przebiegu autoimmunologicznych i metabolicznych chorób układowych oraz chorób neurodegeneracyjnych, a także niestabilność hemodynamiczną, wynikającą z różnych przyczyn [222, 318, 341]. Ograniczeniem stosowania ANI jest również brak spójnych dowodów na skuteczność monitorowania u pacjentów przytomnych lub w stanie ciężkim [222, 314, 320]. Chociaż ANI jest urządzeniem przydatnym podczas niektórych procedur operacyjnych, nie jest niestety wiarygodnym narzędziem dla wszystkich pacjentów. Świadczy o tym chociażby długa lista kryteriów wyłączenia i wykluczenia w przedstawianej pracy.

Monitorowanie aktywności autonomicznego układu nerwowego podczas zabiegów operacyjnych, a także w opiece nad pacjentem w stanie krytycznym, jest

potrzebne jako uzupełnienie monitorowania hemodynamicznego. Utrzymanie równowagi autonomicznej serca w okresie okołoperacyjnym mogłoby zmniejszyć częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawiać wyniki leczenia. Jednakże opracowanie prawidłowej metodologii wymaga dalszych badań. Dotychczasowe doniesienia naukowe nie dostarczają wystarczających informacji na temat zastosowania metody monitorowania nocycepcji ANI, a jej skuteczność i przydatność w badanym kontekście pozostają niepewne [222, 305, 309, 320].

Opracowanie metodologii monitorowania nocycepcji w okresie śródoperacyjnym stanowi jeden z głównych etapów rozwoju anestezjologii zindywidualizowanej i ukierunkowanej na pacjenta. Dokładne monitorowanie pozwoliłoby na zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta podczas znieczulenia. Proces optymalizacji analgezji śródoperacyjnej jest uzależniony od możliwości uzyskania danych jak najbardziej obiektywnie oceniających nocycepcję u pacjentów nieprzytomnych, poddanych znieczuleniu ogólnemu. Adekwatna analgeza zwiększa stabilność znieczulenia oraz zmniejsza ryzyko przedawkowania analgetyków. Stąd ważna jest krytyczna ocena dostępnych metod monitorowania nocycepcji. Najprawdopodobniej modele wieloparametrowe okażą się skuteczniejsze i bardziej miarodajne. Ilościowa ocena nocycepcji i analgezji śródoperacyjnej może przyczyniać się do zwiększenia bezpieczeństwa procedur znieczulenia, optymalizacji analgezji w okresie okołoperacyjnym oraz zmniejszać zagrożenia wynikające ze stosowania opioidów (zespół tolerancji, zespół odstawienia, hiperalgezia związana z opioidami).

Aktualnie wdrażane projekty opierają się na opracowaniu metod złożonych uwzględniających monitorowanie nocycepcji połączone z monitorowaniem hemodynamicznym i elektroencefalograficznym [194, 489].

Równolegle prowadzone są również badania nad opracowaniem metod bezpośredniej analizy procesów nocyceptywnych. Wśród nich obiecującymi wydają się prace nad funkcjonalną spektroskopią bliskiej podczerwieni (ang. *functional near-infrared spectroscopy* – fNIRS), technologii umożliwiającej nieinwazyjny pomiar zmian hemodynamicznych w obrębie kory mózgowej. Technika ta jest szczególnie interesująca ze względu na możliwość wykrywania specyficznych zmian aktywności w

obrębie kory mózgowej, co może zostać wykorzystane w przyszłości w celu monitorowania równowagi nocyciepcji i analgezji podczas znieczulenia [21].

Bezpośrednie obserwacje procesów nocyciepcji z zastosowaniem metod funkcjonalnego neuroobrazowania [490, 491] oraz rozwój technologiczny metod monitorowania poprzez wprowadzanie bardziej czułych i specyficznych sensorów prawdopodobnie pozwolą na opracowanie narzędzi badających nocyciepcję bezpośrednio, ułatwiając monitorowanie śródoperacyjne i pooperacyjne procesów nocycieptywnych oraz bólu, prowadząc do dalszej optymalizacji postępowania okołoperacyjnego [24, 491-493]. W przyszłości także dynamiczny rozwój sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI) może znacząco zmienić postępowanie anestezyjologiczne, w tym metody monitorowania pacjentów, systemy podawania leków oraz przewidywania ryzyka okołoperacyjnego [218, 219, 298, 491, 493].

Wkład własny autorki rozprawy obejmował opracowanie koncepcji badania, sformułowanie hipotez oraz problemów badawczych, zaprojektowanie protokołu badania, jego realizację, a także zebranie i analizę danych klinicznych. Autorka przeprowadziła analizę statystyczną uzyskanych wyników, a następnie dokonała ich interpretacji w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy. Oryginalność rozprawy polega na próbie uzupełnienia luki badawczej poprzez analizę roli metamizolu w schematach analgezji wyprzedzającej oraz ocenę użyteczności systemu monitorowania nocyciepcji ANI. Badanie zostało zaprojektowane w okresie, gdy technologia ta była nowością w praktyce klinicznej.

9. PIŚMIENNICTWO

1. International Association for the Study of Pain. *IASP terminology and definitions of pain*. Washington (DC): International Association for the Study of Pain; 2020.
2. Park R, Mohiuddin M, Arellano R, Pogatzki-Zahn E, Klar G, Gilron I. Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. *Pain reports*. 2023 May 1;8(3):e1075. doi: 10.1097/PR9.0000000000001075.
3. Paladini A, Rawal N, Martinez MC, Trifa M, Montero A, Pergolizzi Jr J, Pasqualucci A, Tamayo MA, Varrassi G, Casasola OD, Tamayo Sr MA. Advances in the management of acute postsurgical pain: a review. *Cureus*. 2023 Aug 4;15(8). doi: 10.7759/cureus.42974.
4. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain. *Pain physician*. 2019;22(5):479.
5. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain—update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA education*. 2022 May 1;22(5):190-6. doi: 10.1016/j.bjae.2021.11.008.
6. O'Brien JA, Karrasch JF, Huang Y, Vine EE, Cunningham AL, Harman AN, Austin PJ. Nerve–myeloid cell interactions in persistent human pain: a reappraisal using updated cell subset classifications. *Pain*. 2024 Apr 1;165(4):753-71. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003106.
7. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International journal of molecular sciences*. 2018 Jul 24;19(8):2164. doi: 10.3390/ijms19082164.
8. Mauceri D. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain. *Cells*. 2022 Aug 22;11(16):2613. doi: 10.3390/cells11162613.
9. Hiraga SI, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflammation and regeneration*. 2022 May 3;42(1):15. doi: 10.1186/s41232-022-00199-6.

10. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. The surgical clinics of North America. 2015 Jan 24;95(2):301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002.
11. Bonica J.J. Bonica's management of pain. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
12. Cao B, Xu Q, Shi Y, Zhao R, Li H, Zheng J, Liu F, Wan Y, Wei B. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. Signal transduction and targeted therapy. 2024 Jun 8;9(1):155. doi: 10.1038/s41392-024-01845-w.
13. Karcz M, Abd-Elsayed A, Chakravarthy K, Aman MM, Strand N, Malinowski MN, Latif U, Dickerson D, Suvar T, Lubenow T, Peskin E. Pathophysiology of pain and mechanisms of neuromodulation: a narrative review (A Neuron Project). Journal of pain research. 2024 Dec 31:3757-90.doi: 10.2147/JPR.S475351.
14. Peng B, Jiao Y, Zhang Y, Li S, Chen S, Xu S, Gao P, Fan Y, Yu W. Bulbosplinal nociceptive ON and OFF cells related neural circuits and transmitters. Frontiers in Pharmacology. 2023 Apr 20;14:1159753. doi: 10.3389/fphar.2023.1159753.
15. Coghill RC. The distributed nociceptive system: a framework for understanding pain. Trends in neurosciences. 2020 Oct 1;43(10):780-94. doi: 10.1016/j.tins.2020.07.004.
16. Echeverria-Villalobos M, Tortorici V, Brito BE, Ryskamp D, Uribe A, Weaver T. The role of neuroinflammation in the transition of acute to chronic pain and the opioid-induced hyperalgesia and tolerance. Frontiers in pharmacology. 2023 Dec 15;14:1297931. doi: 10.3389/fphar.2023.1297931.
17. Casey KL. The introduction and current status of the multidimensional model of pain neurobiology. Frontiers in Pain Research. 2023 Apr 20;4:1161877. doi: 10.3389/fpain.2023.1161877.
18. Mercer Lindsay N, Chen C, Gilam G, Mackey S, Scherrer G. Brain circuits for pain and its treatment. Science translational medicine. 2021 Nov 10;13(619):eabj7360. doi: 10.1126/scitranslmed.abj7360.
19. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception–anti-nociception balance. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2013 Jun 1;27(2):235-47. doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.007. PMID: 24012235

20. Martinez-Vazquez P, Jensen EW. Different perspectives for monitoring nociception during general anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2022 Apr 1;75(2):112-23. doi: 10.4097/kja.22002.
21. Karunakaran KD, Peng K, Berry D, Green S, Labadie R, Kussman B, Borsook D. NIRS measures in pain and analgesia: fundamentals, features, and function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Jan 1;120:335-53. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.023.
22. Snoek MA, van den Berg VJ, Dahan A, Boon M. Comparison of different monitors for measurement of nociception during general anaesthesia: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2025 Jan 1;134(1):180-91. doi: 10.1016/j.bja.2024.09.020.
23. Addleman JS, Lackey NS, Tobin MA, Lara GA, Sinha S, Morse RM, Hajduczuk AG, Gharbo RS, Gevirtz RN. Heart Rate Variability Applications in Medical Specialties: A Narrative Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2025 Apr 28:1-23. doi: 10.1007/s10484-025-09708-y.
24. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *British journal of anaesthesia*. 2019 Aug 1;123(2):e312-21. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.024.
25. Logier R, Jeanne M, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* 2010 Aug 31 (pp. 1194-1197). IEEE. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5625971.
26. O'Neill A, Lirk P. Multimodal analgesia. *Anesthesiology clinics*. 2022 Sep 1;40(3):455-68. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.
27. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean?. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014 Oct 1;134(4S-2):85S-93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
28. Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and

- network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2023 Jun 1;130(6):719-28. doi: 10.1016/j.bja.2023.02.041.
29. Dizner-Gołąb A, Kosson D, Lisowska B. Metamizole (dipyrone) for multimodal analgesia in postoperative pain in adults. *Palliative Medicine in Practice*. 2025;19(3):216-38. doi: 10.5603/pmp.101971.
 30. Matheny KE, Duncavage JA. Contemporary indications for the Caldwell-Luc procedure. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2003 Feb 1;11(1):23-6.
 31. Xia M. General Anesthetic Techniques in Oral and Maxillofacial Surgery, *Anesthesia for Oral and Maxillofacial Surgery* 2023 Jan 1 (pp. 71-82). Singapore: Springer Nature Singapore. doi:10.1007/978-981-19-7287-4_6.
 32. Wang YH, Wang DR, Liu JY, Pan J. Local anesthesia in oral and maxillofacial surgery: a review of current opinion. *Journal of dental sciences*. 2021 Oct 1;16(4):1055-65. doi: 10.1016/j.jds.2020.12.003.
 33. Lascaratos JG, Trompoukis CC, Segas JV, Assimakopoulos DA. From the roots of rhinology: the reconstruction of nasal injuries by Hippocrates. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2003 Feb;112(2):159-62. doi: 10.1177/000348940311200209.
 34. Schuez I, Alt KW. Leonardo da Vinci and dental anatomy. *Journal of Anatomy*. 2022 Feb;240(2):183-96. doi: 10.1111/joa.13561.
 35. Parent A. Berengario da Carpi and the renaissance of brain anatomy. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2019 Feb 13;13:11. doi: 10.3389/fnana.2019.00011.
 36. Vesalius A. *De humani corporis fabrica libri septem*. 1543.
 37. Highmore N. *Corporis humani disquisitio anatomica*. Broun; 1651.
 38. Tange RA. Some historical aspects of the surgical treatment of the infected maxillary sinus. *Rhinology*. 1991 Jun 1;29(2):155-62.
 39. Mavrodi A, Paraskevas G. Evolution of the paranasal sinuses' anatomy through the ages. *Anatomy & cell biology*. 2013 Dec 24;46(4):235. doi: 10.5115/acb.2013.46.4.235.

40. Koehler U, Korbmacher-Steiner H, Seifert D. Warum der Wittenberger Anatom und Wissenschaftler Konrad Victor Schneider (1614–1680) auch für die Pneumologen bedeutsam ist. *Pneumologie*. 2023 Jan;77(01):50-3. doi: 10.1055/a-1966-0957.
41. Lasitschka F. Henle, Jacob (1809–1885). In *Pioneers in Pathology* 2017 (pp. 210-212). Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-41995-4_544.
42. Feldmann H. The maxillary sinus and its illness in the history of rhinology. Images from the history of otorhinolaryngology, highlighted by instruments from the collection of the German Medical History Museum in Ingolstadt. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1998 Oct 1;77(10):587-95. doi: 10.1055/s-2007-997031.
43. Stevenson LG. The Elder Spence, William Combe, and John Hunter: Sidelights on Eighteenth-Century Dentistry and Hunter's "Natural History of the Human Teeth". *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1955 Apr 1:182-96.
44. Blegvad NR. History of the treatment of maxillary sinusitis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1957 Dec;71(12):806-23. doi:10.1017/S0022215100052518.
45. Lund V. The evolution of surgery on the maxillary sinus for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2002 Mar;112(3):415-9. doi: 10.1097/00005537-200203000-00001.
46. Mikulitz J. Zur operativen Behandlung des Empyems der Highmorshöhle. *Lagenbeck Arch Klin Chir* 1887; 34:626-34.
47. Mion M, Zanon A, Marchese-Ragona R. The history of paranasal sinus surgery. *Medicina Historica*. 2018 Feb 14;1(3):139-46.
48. Caldwell GW. Diseases of the accessory sinuses of the nose and improved of treatment for suppuration of the maxillary antrum. *New York Med Jour a Med Record*. 1893;4: 526-528.
49. Becker SS, Roberts DM, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA. Comparison of maxillary sinus specimens removed during Caldwell-Luc procedures and traditional maxillary sinus antrostomies. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2011 Jun;90(6):262-6. doi: 10.1177/014556131109000607.

50. Kane KJ. The early history and development of functional endoscopic sinus surgery. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2020 Jan;134(1):8-13. doi: 10.1017/S0022215119002457.
51. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Wyd. 6. T. 1, Anatomia ogólna, kości, stawy i więzadła, mięśnie. Warszawa: PZWL; 1990.
52. Aleksandrowicz R, Ciszek B. Anatomia kliniczna głowy i szyi. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021.
53. Przysańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Lorkiewicz-Muszyńska D, Gawriolek K, Czajka-Jakubowska A. Introducing a simple method of maxillary sinus volume assessment based on linear dimensions. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2018 Jan 1;215:47-51. doi: 10.1016/j.aanat.2017.09.010.
54. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, Beale T, Bernal-Sprekelsen M, Eloy P, Georgalas C, Gerstenberger C, Hellings P, Herman P, Hosemann WG. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinology. Supplement*. 2014 Mar 1;24:1-34.
55. Iwanaga J, Wilson C, Lachkar S, Tomaszewski KA, Walocha JA, Tubbs RS. Clinical anatomy of the maxillary sinus: application to sinus floor augmentation. *Anatomy & cell biology*. 2019 Mar 1;52(1):17-24. doi: 10.5115/acb.2019.52.1.17.
56. Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Patelska-Banaszewska M, Przysańska A. Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015 Sep 1;79(9):1393-400. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.05.032.
57. Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR. American journal of roentgenology*. 1993 May;160(5):1101-4. doi: 10.2214/ajr.160.5.8470585.
58. Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2019 Dec 1;48(8):20190205. doi: 10.1259/dmfr.20190205.

59. Marszał K. The significance of selected anatomical details of maxillary sinuses in dental treatment planning—a literature review. In *Dental Forum* 2015 May 22 (Vol. 41, No. 1, pp. 69-74).
60. Walocha J, redaktor. *Anatomia prawidłowa człowieka: Szyja i głowa*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2013.
61. Ganesan K, Rathod N. Maxillary sinusitis. *Oral and maxillofacial surgery for the clinician* 2021 Feb 15 (pp. 475-489). Singapore: Springer Nature Singapore.
62. Varadharajan R, Sahithya S, Venkatesan R, Gunasekaran A, Suresh S. An endoscopic study on the prevalence of the accessory maxillary ostium in chronic sinusitis patients. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6(1):40-4. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20195211.
63. Singhal M, Singhal D. Anatomy of accessory maxillary sinus ostium with clinical application. *Int J Med Sci Public Health*. 2014 Mar 1;3(3):327-29. doi: 10.5455/ijmsph.2013.301220131.
64. Salgado-López L, Campos-Leonel LC, Pinheiro-Neto CD, Peris-Celda M. Orbital anatomy: anatomical relationships of surrounding structures. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2020 Aug;81(04):333-47. doi: 10.1055/s-0040-1713931.
65. Güngör G, Okur N, Okur E. Uncinate process variations and their relationship with ostiomeatal complex: a pictorial essay of multidetector computed tomography (MDCT) findings. *Polish journal of radiology*. 2016 Apr 20;81:173. doi: 10.12659/PJR.895885.
66. Massegur H, Garcia J. Anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery* 2010 (pp. 161-172). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-540-68940-9_8.
67. Chmielewski PP. Clinical anatomy of the paranasal sinuses and its terminology. *Anatomical Science International*. 2024 Sep;99(4):454-60. doi: 10.1007/s12565-023-00745-3.
68. Tong JY, Sung J, Chan W, Psaltis AJ, Selva D. Anatomy of the infraorbital artery and its orbital branch. *Eye*. 2025 Feb 6:1-4. doi: 10.1038/s41433-025-03671-y.

69. Tashi S, Purohit BS, Becker M, Mundada P. The pterygopalatine fossa: imaging anatomy, communications, and pathology revisited. *Insights into imaging*. 2016 Aug;7(4):589-99. doi: 10.1007/s13244-016-0498-1.
70. Papadopoulou AM, Chrysikos D, Samolis A, Tsakotos G, Troupis T. Anatomical variations of the nasal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus*. 2021 Jan 15;13(1). doi: 10.7759/cureus.12727.
71. Lawson W, Patel ZM, Lin FY. The development and pathologic processes that influence maxillary sinus pneumatization. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2008 Nov;291(11):1554-63. doi: 10.1002/ar.20774.
72. Stallman JS, Lobo JN, Som PM. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *American Journal of neuroradiology*. 2004 Oct 1;25(9):1613-8.
73. Malec M, Smektała T, Trybek G, Sporniak-Tutak K. Maxillary sinus septa: prevalence, morphology, diagnostics and implantological implications. Systematic review. *Folia morphologica*. 2014;73(3):259-66. doi: 10.5603/FM.2014.0041.
74. Pommer B, Ulm C, Lorenzoni M, Palmer R, Watzek G, Zechner W. Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2012 Aug;39(8):769-73.
75. Flanagan D. Arterial supply of maxillary sinus and potential for bleeding complication during lateral approach sinus elevation. *Implant Dentistry*. 2005 Dec 1;14(4):336-9. doi: 10.1097/01.id.0000188437.66363.7c.
76. Rysz M, Ciszek B, Rogowska M, Krajewski R. Arteries of the anterior wall of the maxilla in sinus lift surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014 Sep 1;43(9):1127-30. doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.018.
77. Davies A, Moores C. Structure of the respiratory system, related to function. *The respiratory system*. 2016 Dec 9;11. doi: 10.1016/B978-0-7020-3370-4.00002-5.
78. Zanin M, Baviskar P, Webster R, Webby R. The interaction between respiratory pathogens and mucus. *Cell host & microbe*. 2016 Feb 10;19(2):159-68. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.001.

79. Kalyvas D, Kapsalas A, Paikou S, Tsiklakis K. Thickness of the Schneiderian membrane and its correlation with anatomical structures and demographic parameters using CBCT tomography: a retrospective study. *International journal of implant dentistry*. 2018 Oct 19;4(1):32. doi: 10.1186/s40729-018-0143-5.
80. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017 Apr 1;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
81. Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiological Reviews*. 2022 Oct 1;102(4):1757-836. doi: 10.1152/physrev.00004.2021.
82. Tomazic PV, Darnhofer B, Birner-Gruenberger R. Nasal mucus proteome and its involvement in allergic rhinitis. *Expert review of proteomics*. 2020 Mar 3;17(3):191-9. doi: 10.1080/14789450.2020.1748502.
83. Wu D, Bleier B, Wei Y. Definition and characteristics of acute exacerbation in adult patients with chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2020 Jan;49(1):62. doi: 10.1186/s40463-020-00459-w.
84. Okifo O, Ray A, Gudis DA. The microbiology of acute exacerbations in chronic rhinosinusitis-a systematic review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 Mar 24;12:858196. doi: 10.3389/fcimb.2022.858196.
85. Rezende NC, Pinheiro-Neto CD, Leonel LC, Van Gompel JJ, Peris-Celda M, Choby G. Three-hundred and sixty degrees of surgical approaches to the maxillary sinus. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2022 Mar 30;8(01):42-53. doi: 10.1002/wjo2.12.
86. Nashef A, Joachim MV, Liubin N, Raziq MA, El-Naaj IA, Laviv A. The modified Caldwell-Luc approach for treating odontogenic maxillary sinusitis without need for functional endoscopic sinus surgery: A retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2025 Feb 1;83(2):199-207. doi: 10.1016/j.joms.2024.09.006.
87. Barzilai G, Greenberg E, Uri N. Indications for the Caldwell-Luc approach in the endoscopic era. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2005 Feb;132(2):219-20. doi: 10.1016/j.otohns.2004.09.014.

88. Seigneur M, Hascoet E, Chaux AG, Lesclois P, Hoornaert A, Cloitre A. Characteristics and management of dental implants displaced into the maxillary sinus: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023 Feb 1;52(2):245-54. doi: 10.1016/j.ijom.2022.06.009.
89. Hara Y, Shiratsuchi H, Tamagawa T, Koshi R, Miya C, Nagasaki M, Ohyama T, Oka S, Sakashita H, Kaneko T. A large-scale study of treatment methods for foreign bodies in the maxillary sinus. *Journal of oral science*. 2018;60(3):321-8. doi: 10.2334/josnusd.18-0109.
90. Pu JJ, Hakim SG, Melville JC, Su YX. Current trends in the reconstruction and rehabilitation of jaw following ablative surgery. *Cancers*. 2022 Jul 7;14(14):3308. doi: 10.3390/cancers14143308.
91. Luo X, Wan Q, Cheng L, Xu R. Mechanisms of bone remodeling and therapeutic strategies in chronic apical periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022 Jul 22;12:908859. doi: 10.3389/fcimb.2022.908859.
92. Omi M, Mishina Y. Role of osteoclasts in oral homeostasis and jawbone diseases. *Oral science international*. 2021 Jan;18(1):14-27. doi: 10.1002/osi2.1078.
93. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical oral implants research*. 2012 Feb;23:1-21. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x.
94. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Abu IF. Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: a review of its underlying mechanisms. *Biomedicines*. 2022 Oct 21;10(10):2659. doi: 10.3390/biomedicines10102659.
95. Kuc AE, Kotuła J, Nawrocki J, Kulgawczyk M, Kawala B, Lis J, Sarul M. Bone remodeling of maxilla after retraction of incisors during orthodontic treatment with extraction of premolars based on CBCT study: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Mar 5;13(5):1503. doi: 10.3390/jcm13051503.
96. Sanfilippo F, Bianchi AE. Osteoporosis: the effect on maxillary bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses--a literature review and clinical considerations. *Int J Periodontics & Restorative Dentistry*. 2003 Oct; 23(5):447-57.

97. Khandelwal P, Saluja H, Shah S, Dadhich A, Hajira N. Diabetic maxillary osteomyelitis: a worrisome vulnerability—our experience. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2022 Jun;21(2):590-8. doi: 10.1007/s12663-020-01371-6.
98. Nicolae CL, Pîrvulescu DC, Niculescu AG, Epistatu D, Mihaiescu DE, Antohi AM, Grumezescu AM, Croitoru GA. An up-to-date review of materials science advances in bone grafting for oral and maxillofacial pathology. *Materials*. 2024 Sep 28;17(19):4782. doi: 10.3390/ma17194782.
99. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology—is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *International journal of implant dentistry*. 2017 Jun 1;3(1):23. doi: 10.1186/s40729-017-0084-4.
100. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese dental science review*. 2019 Nov 1;55(1):26-32. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.09.003.
101. Sivoilella S, Brunello G, Castagna DA, Cavallin F, Consolo U. Tunnel Technique in Bone Augmentation Procedures for Dental Implant Rehabilitation: A Systematic Review. *Dentistry Journal*. 2024 Dec 11;12(12):405. doi: 10.3390/dj12120405.
102. Swennen G, Dujardin T, Goris A, De Mey A, Malevez C. Maxillary distraction osteogenesis: a method with skeletal anchorage. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2000 Mar 1;11(2):120-7. doi: 10.1097/00001665-200011020-00009.
103. Shao S, Wang W, Xu B, Liu Y, Zhang Z. Jaw reconstruction with vascularized fibular flap: The 11-year experience among 104 patients. *World journal of surgical oncology*. 2020 Feb 29;18(1):46. doi: 10.1186/s12957-020-01826-7.
104. Zarauza-Santos B, Redondo-Gonzalez LM. Common Bony-Free Flaps in Maxillofacial Reconstruction. In *Handbook of Oral and Maxillofacial Surgery and Implantology* 2025 Aug 29 (pp. 1-18). Cham: Springer Nature Switzerland. doi: 10.1007/978-3-031-36962-9_222-1.
105. Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen Jr RJ, Hernandez M, Ganly I, Boyle JO, Matros E, Nelson JA. Dental implant survival in vascularized bone flaps: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2020 Sep 1;146(3):637-48. doi: 10.1097/PRS.00000000000007077.

- 106.Sacco R, Sacco N, Hamid U, Ali SH, Singh M, Blythe JS. Microsurgical reconstruction of the jaws using vascularised free flap technique in patients with medication-related osteonecrosis: a systematic review. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):9858921. doi: 10.1155/2018/9858921.
- 107.Rosano G, Vacher C, Lazaroo B, Strappa EM, Gaudy JF. Anatomy of the Maxillary Sinus and the Role of CT Scans in Maxillary Sinus Augmentation Surgery. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2025 Apr;27(2):e70019. doi: 10.1111/cid.70019.
- 108.Dipalma G, Inchingolo AM, Trilli I, Di Noia A, De Vecchio G, Palermo A, Inchingolo F, Inchingolo AD. Accuracy of the surgical template used in the placement of implants and orthodontic miniscrews. *BMC oral health*. 2025 Jul 2;25(1):999. doi: 10.1186/s12903-025-06328-0.
- 109.Anand M, Panwar S. Role of navigation in oral and maxillofacial surgery: a surgeon's perspectives. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. 2021 Apr 15:127-39. doi: 10.2147/CCIDE.S299249.
- 110.Polizzi A, Serra S, Leonardi R. Use of CBCT in orthodontics: A scoping review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Nov 18;13(22):6941. doi: 10.3390/jcm13226941.
- 111.Barka M, Donta C, Damaskos S, Chatzipetros E, Angelopoulos C. Evaluation of anatomical variants and pathological findings of the maxillary sinus prior to sinus floor elevation: A Cone Beam CT retrospective study in 660 patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2024 Jun 1;16(6):e740-8. doi: 10.4317/jced.61624.
- 112.Khosravifard N, Hendi A, Nazifi M, Mihandoust S, Khaksari F, Ghaffari ME. Does the Anatomical Relationship Between Maxillary Molar Teeth and Maxillary Sinus Floor Differ Among Subjects with and Without Odontogenic Related Mucosal Thickening? A Cone-Beam Computed Tomographic Survey. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2025 Apr;77(4):1782-7 doi: 10.1007/s12070-025-05400-z.

- 113.Dogan ME, Uluışık N, Yuvarlakbaş SD. Retrospective analysis of pathological changes in the maxillary sinus with CBCT. Scientific reports. 2024 Jul 5;14(1):15529. doi: 10.1038/s41598-024-66527-7.
- 114.Redda R, Zanza A, Mazzoni A, Cicconetti A, Testarelli L, Di Nardo D. An update of the possible applications of magnetic resonance imaging (MRI) in dentistry: a literature review. Journal of imaging. 2021 Apr 21;7(5):75. doi: 10.3390/jimaging7050075.
- 115.Kim E, Duncavage JA. Prevention and management of complications in maxillary sinus surgery. Otolaryngologic Clinics of North America. 2010 Aug 1;43(4):865-73. doi: 10.1016/j.otc.2010.04.011.
- 116.Low WK. Complications of the Caldwell-Luc operation and how to avoid them. Australian and New Zealand journal of surgery. 1995 Aug;65(8):582-4. doi: 10.1111/j.1445-2197.1995.tb01700.x.
- 117.Defreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975–1985. The Laryngoscope. 1988 Dec;98(12):1297-300. doi:10.1288/00005537-198812000-00004.
- 118.Stefánsson P, Andreásson L, Jannert M. Caldwell—Luc Operation: Long Term Results and Sequelaes. Acta Oto-Laryngologica. 1988 Jan 1;105(sup449):97-100.
- 119.Di Ponio AP, Samad MN, Pellizzari R, Mackie H, Deeb RH, Craig JR. Outcomes after Functional Nasal Surgery in Patients with Versus without Rhinitis Medicamentosa. The Laryngoscope. 2025 Mar;135(3):1015-20. doi: 10.1002/lary.31839.
- 120.Kumar JN, Ravi P. Postoperative care of the maxillofacial surgery patient. Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician 2021 Feb 15 (pp. 239-255). Singapore: Springer Nature Singapore. doi: 10.1007/978-981-15-1346-6_12.
- 121.Lamperti M, Romero CS, Guarracino F, Cammarota G, Vetrugno L, Tufegdzic B, Lozsán F, Frias JJ, Duma A, Bock M, Ruetzler K. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. European Journal of AnaesthesiologyEJA. 2025 Jan 1;42(1):1-35. doi: 10.1097/EJA.0000000000002069.

- 122.Jung H. A comprehensive review of difficult airway management strategies for patient safety. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2023 Oct 31;18(4):331-9. doi: 10.17085/apm.23123.
- 123.Abouleish AE, Leib ML, Cohen NH. ASA provides examples to each ASA physical status class. *ASA Monitor*. 2015 Jun 1;79(6):38-49.
- 124.Abouleish AE, Vinta SR, Shabot SM, Patel NV, Hurwitz EE, Krishnamurthy P, Simon M. Improving agreement of ASA physical status class between pre-anesthesia screening and day of surgery by adding institutional-specific and ASA-approved examples: a quality improvement project. *Perioperative Medicine*. 2020 Nov 19;9(1):34. doi: 10.1186/s13741-020-00162-4.
- 125.Kurnick B, Madrigal J, Han AY, Benharash P, John MA, Aghaloo T. Does American Society of Anesthesiologist classification effect hospital course and postoperative complications following oral and maxillofacial surgical procedures?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2023 Aug 1;136(2):136-41.
- 126.Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesthesia & analgesia*. 2018 Nov 1;127(5):1246-58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
- 127.Sauro KM, Smith C, Ibadin S, Thomas A, Ganshorn H, Bakunda L, Bajgain B, Bisch SP, Nelson G. Enhanced recovery after surgery guidelines and hospital length of stay, readmission, complications, and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Network Open*. 2024 Jun 3;7(6):e2417310. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.28433.
- 128.Chung WL. Anesthesia equipment for the oral and maxillofacial surgery practice. *Anesthesia, An Issue of Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 2013 Aug 28;25(3). doi: 10.1016/j.coms.2013.03.002.
- 129.Gołofit-Szymczak M, Górny RL. Postępowanie z odpadami medycznymi. *Bezpieczeństwo Pracy: nauka i praktyka*. 2020:16-9.
- 130.Williams KA, Tariq M, Acharekar MV, Saldivia SE, Unnikrishnan S, Chavarria YY, Akindele AO, Jalkh AP, Eastmond AK, Shetty C, Rizvi SM. Submental intubation in maxillofacial procedures: A more desired approach than nasotracheal intubation and tracheostomy. *Cureus*. 2022 Jul 30;14(7). doi: 10.7759/cureus.27475.

- 131.Sakhariya SV, Waknis PP, Setiya S, Tidke SS. Effect of induced hypotensive anesthesia and normotensive anesthesia on intraoperative blood loss during orthognathic surgery: a systematic review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2024 Oct;23(5):1127-37. doi: 10.1007/s12663-023-02034-y.
- 132.Tewari A, Singh G, Mishra M, Gaur A, Mallan D. Comparative evaluation of hypotensive and normotensive anesthesia on LeFort I osteotomies: a randomized, double-blind, prospective clinical study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2020 Jun;19(2):240-5. doi: 10.1007/s12663-019-01325-7.
- 133.Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007 May;67(7):1053-76. doi: 10.2165/00003495-200767070-00007.
- 134.Dauterman L, Khan N, Tebbe C, Li J, Sun Y, Gunderman D, Liu Z, Adams DC, Sessler DI, Meng L. Efficacy and safety of intraoperative controlled hypotension: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British journal of anaesthesia*. 2024 Nov 1;133(5):940-54. doi: 10.1016/j.bja.2024.06.008.
- 135.Stamenkovic DM, Ahmad JG, Corso RM, Unic Stojanovic D, Radabaugh JP, Citardi MJ, Cattano D. Perioperative management and surgical field optimization in functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anestesiologica*. 2023 Feb 21;89(4):316-30. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16887-2.
- 136.Aijima R, Miura D, Takamori A, Kamohara A, Danjo A, Sakaguchi Y, Yamashita Y. Impact of general anesthesia on postoperative complications in orthognathic surgery: a retrospective comparison of total intravenous anesthesia versus volatile anesthesia. *Scientific Reports*. 2024 Jul 12;14(1):16075. doi: 10.1038/s41598-024-66926-w.
- 137.Euasobhon P, Dej-arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, Lumbiganon P. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(2). doi: 10.1002/14651858.CD007874.pub2.
- 138.Bakhtiari E, Mousavi SH, Gharavi Fard M. Pharmacological control of pain during propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021 Jul 3;14(7):889-99. doi: 10.1080/17512433.2021.1919084.

- 139.Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, Grimes S, Mulvey D, Shinde S, Whitehouse T, Wiles MD. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA) joint guidelines from the association of anaesthetists and the society for intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019 Feb;74(2):211-24. doi: 10.1111/anae.14428.
- 140.Bajwa SJ, Vinayagam S, Shinde S, Dalal S, Vennel J, Nanda S. Recent advancements in total intravenous anaesthesia and anaesthetic pharmacology. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2023 Jan 1;67(1):56-62. doi: 10.4103/ija.ija_1022_22.
- 141.Absalom AR, Glen JI, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MM. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesthesia & Analgesia*. 2016 Jan 1;122(1):70-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000001009.
- 142.Park JI, Na HS, Lee KO, Ryu JH, Shin HJ. Comparing the safety and efficacy of remimazolam-based total intravenous anesthesia versus volatile agent-based anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2025 Feb 1;78(1):48-60. doi: 10.4097/kja.24444.
- 143.Hughes LM, Irwin MG, Nestor CC. Alternatives to remifentanyl for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023 May;78(5):620-5. doi: 10.1111/anae.15952.
- 144.James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *Journal of medicinal chemistry*. 1980 Dec;23(12):1350-7. doi: 10.1021/jm00186a013.
- 145.Sahinovic MM, Struys MM, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clinical pharmacokinetics*. 2018 Dec;57(12):1539-58. doi: 10.1007/s40262-018-0672-3.
- 146.Michelsen LG, Hug Jr CC. The pharmacokinetics of remifentanyl. *Journal of clinical anesthesia*. 1996 Dec 1;8(8):679-82. doi: 10.1016/s0952-8180(96)00179-1.
- 147.Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005 Sep;65(13):1793-823. doi: 10.2165/00003495-200565130-00007.

148. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004 Jun 1;100(6):1353-72. doi: 10.1097/00000542-200406000-00006.
149. Scott HB, Choi SW, Wong GT, Irwin MG. The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain. *Anaesthesia*. 2017 Apr;72(4):479-87. doi: 10.1111/anae.13781. Epub 2017 Jan 17.
150. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *British journal of anaesthesia*. 2009 Jul 1;103(1):26-37. doi: 10.1093/bja/aep143.
151. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *Bja Education*. 2016 Mar 1;16(3):92-7.
152. Marsh BM, White M, Morton N, Kenny G. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1991 Jul 1;67(1):41-8. doi: 10.1093/bja/67.1.41.
153. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1170-82. doi: 10.1097/00000542-199805000-00006.
154. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999 Jun 1;90(6):1502-16. doi: 10.1097/00000542-199906000-00003.
155. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MM. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *British journal of anaesthesia*. 2018 May 1;120(5):942-59. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.018.
156. Linassi F, Zanatta P, Spano L, Burelli P, Farnia A, Carron M. Schnider and eleveld models for propofol target-controlled infusion anesthesia: a clinical comparison. *Life*. 2023 Oct 16;13(10):2065. doi: 10.3390/life13102065.
157. Van Hese L, Theys T, Absalom AR, Rex S, Cuypers E. Comparison of predicted and real propofol and remifentanyl concentrations in plasma and brain tissue during

- target-controlled infusion: a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2020 Dec;75(12):1626-34. doi: 10.1111/anae.15125.
- 158.Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. Model development. *Anesthesiology*. 1997 Jan 1;86(1):10-23. doi: 10.1097/00000542-199701000-00004.
 - 159.Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: II. Model application. *Anesthesiology*. 1997 Jan 1;86(1):24-33. doi: 10.1097/00000542-199701000-00005.
 - 160.Vellinga R, Eleveld DJ, Struys MM, van den Berg JP. General purpose models for intravenous anesthetics, the next generation for target-controlled infusion and total intravenous anesthesia?. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2023 Oct 1;36(5):602-7. doi: 10.1097/ACO.0000000000001300.
 - 161.Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MM. Target-controlled-infusion models for remifentanyl dosing consistent with approved recommendations. *British Journal of Anaesthesia*. 2020 Oct 1;125(4):483-91. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.051.
 - 162.Kim TK, Obara S, Egan TD, Minto CF, LaColla L, Drover DR, Vuyk J, Mertens M. Disposition of Remifentanyl in Obesity. *Anesthesiology*. 2017 Jun 1;126(6):1019-32. doi: 10.1097/ALN.0000000000001635.
 - 163.Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia: a manual infusion scheme. *Anaesthesia*. 1988 Mar;43:14-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.1988.tb09061.x.
 - 164.Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The role of intravenous anesthetics for neuro: protection or toxicity?. *Neuroscience Bulletin*. 2025 Jan;41(1):107-30. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4.
 - 165.Mirrahimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Critical care research and practice*. 2015;2015(1):260385. doi: 10.1155/2015/260385.
 - 166.Aayushi S, Anjankar AP. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*. 2022;14(10). doi: 10.7759/cureus.30383.

- 167.Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British journal of anaesthesia*. 2019 Apr 1;122(4):448-59. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025.
- 168.Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Frontiers in pharmacology*. 2014 May 8;5:108. doi: 10.3389/fphar.2014.00108.
- 169.Vitin AA, Egan TD. Remifentanil-induced hyperalgesia: the current state of affairs. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2024 Aug 1;37(4):371-8. doi: 10.1097/ACO.0000000000001400.
- 170.Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:160-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029.
- 171.Wu EB, Wu KL, Hsu WT, Yuan WC, Chen KB. Pharmacological Efficacy of Intravenous Magnesium in Attenuating Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceuticals*. 2025 Apr 1;18(4):518. doi: 10.3390/ph18040518.
- 172.Absalom AR, Schnider TW. The future of target-controlled infusion and new pharmacokinetic models. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2025 May 26:10-97. doi: 10.1097/ACO.0000000000001529.
- 173.Xiaohu SU, Wei ZH, Yufeng TI, Lei TA, Hao WU, Lei WU. Regulatory effects of propofol on high-dose remifentanil-induced hyperalgesia. *Physiological Research*. 2019 Dec 19;69(1):157. doi: 10.33549/physiolres.934133.
- 174.Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, Nimmo AF, Pandit JJ, Pawa A, Rodney G, Sheraton T. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021 Sep;76(9):1212-23. doi: 10.1111/anae.15501.
- 175.Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults.

- Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9). doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4.
176. Gu Y, Hao J, Wang J, Liang P, Peng X, Qin X, Zhang Y, He D. Effectiveness Assessment of Bispectral Index Monitoring Compared with Conventional Monitoring in General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesiology research and practice*. 2024;2024(1):5555481. doi: 10.1155/2024/5555481.
 177. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):274-9. doi: 10.1097/00000542-200508000-00010.
 178. Schnider TW, Minto CF, Egan TD, Filipovic M. Relationship between propofol target concentrations, bispectral index, and patient covariates during anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2021 Mar 1;132(3):735-42. doi: 10.1213/ANE.00000000000005125.
 179. Zaunick R. Early history of cocaine isolation: Domitzer pharmacist Friedrich Gaedcke (1828-1890); contribution to Mecklenburg pharmaceutical history. *Beiträge zur Geschichte der Pharmazie und ihrer Nachbarggebiete*. 1956 Jan 1;7(2):5-15.
 180. Koller K. The Application of Cocaine to the Eye as an Anæsthetic. *The Chicago Medical Journal and Examiner*. 1885 Feb;50(2):91.
 181. Bezerra MM, Leão RA, Miranda LS, de Souza RO. A brief history behind the most used local anesthetics. *Tetrahedron*. 2020 Nov 20;76(47):131628.
 182. Wildsmith JA, Jansson JR. From cocaine to lidocaine: Great progress with a tragic ending. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*. 2015 Mar 1;32(3):143-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000000168.
 183. Silva A, Mourão J, Vale N. A Review of the Lidocaine in the Perioperative Period. *Journal of personalized medicine*. 2023 Dec 11;13(12):1699. doi: 10.3390/jpm13121699.

- 184.Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous lidocaine for acute pain: a systematic review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018 Dec;38(12):1250-9. doi: 10.1002/phar.2189.
- 185.Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2017 Dec 1;31(4):513-21. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.005.
- 186.Lee IW, Schraag S. The use of intravenous lidocaine in perioperative medicine: anaesthetic, analgesic and immune-modulatory aspects. *Journal of clinical medicine*. 2022 Jun 20;11(12):3543. doi: 10.3390/jcm11123543.
- 187.Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education*. 2020 Feb 1;20(2):34-41. doi: 10.1016/j.bjae.2019.10.002.
- 188.Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin. *Anaesthesia*. 2007 Feb;62(2):146-50. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04901.x.
- 189.Bill TJ, Clayman MA, Morgan RF, Gampper TJ. Lidocaine metabolism pathophysiology, drug interactions, and surgical implications. *Aesthetic Surgery Journal*. 2004 Jul 1;24(4):307-11. doi: 10.1016/j.asj.2004.05.001.
- 190.Liu S, Carpenter RL, Chiu AA, McGill TJ, Mantell SA. Epinephrine prolongs duration of subcutaneous infiltration of local anesthesia in a dose-related manner:: Correlation with magnitude of vasoconstriction. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1995 Sep 1;20(5):378-84.
- 191.Moore PA, Cuddy MA, Cooke MR, Sokolowski CJ. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques: alternatives to mandibular nerve blocks. *The Journal of the American Dental Association*. 2011 Sep 1;142:13S-8S. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0342
- 192.Saugel B, Buhre W, Chew MS, Cholley B, Coburn M, Cohen B, De Hert S, Duranteau J, Fellahi JL, Flick M, Guarracino F. Intra-operative haemodynamic monitoring and management of adults having noncardiac surgery: A statement from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*. 2025 Jun 1;42(6):543-56. doi: 10.1097/EJA.0000000000002174.

- 193.Campbell JN. APS 1995 Presidential address. InPain Forum 1996 Mar 1 (Vol. 5, No. 1, pp. 85-88). Churchill Livingstone.
- 194.Laferrière-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richebé P. Depth of anesthesia and nociception monitoring: current state and vision for 2050. *Anesthesia & Analgesia*. 2024 Feb 1;138(2):295-307. doi: 10.1213/ANE.0000000000006860.
- 195.Pan WT, Ji MH, Ma D, Yang JJ. Effect of perioperative autonomic nervous system imbalance on surgical outcomes: a systematic literature review. *British Journal of Anaesthesia*. 2025 Jul 4. doi: 10.1016/j.bja.2025.06.004.
- 196.Fernandez Rojas R, Brown N, Waddington G, Goecke R. A systematic review of neurophysiological sensing for the assessment of acute pain. *NPJ digital medicine*. 2023 Apr 26;6(1):76. doi: 10.1038/s41746-023-00810-1.
- 197.Kouz K, Thiele R, Michard F, Saugel B. Haemodynamic monitoring during noncardiac surgery: past, present, and future. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2024 Jun;38(3):565-80. doi: 10.1007/s10877-024-01161-2.
- 198.Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World journal of cardiology*. 2015 Apr 26;7(4):204. doi: 10.4330/wjc.v7.i4.204.
- 199.Hafez OA, Chang RB. Regulation of cardiac function by the autonomic nervous system. *Physiology*. 2025 May 1;40(3):258-70. doi: 10.1152/physiol.00018.2024.
- 200.Grossman P. Respiratory sinus arrhythmia (RSA), vagal tone and biobehavioral integration: Beyond parasympathetic function. *Biological Psychology*. 2024 Feb 1;186:108739. doi: 10.1016/j.biopsycho.2023.108739.
- 201.Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current cardiology reviews*. 2021 Sep 1;17(5):74-83. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854.
- 202.Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987 Feb 1;59(4):256-62. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8.

203. So V, Balanaser M, Klar G, Leitch J, McGillion M, Devereaux PJ, Arellano R, Parlow J, Gilron I. Scoping review of the association between postsurgical pain and heart rate variability parameters. *Pain Reports*. 2021 Nov 1;6(4):e977. doi: 10.1097/PR9.0000000000000977.
204. Anderson TA. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2017 Dec 1;30(6):691-7. doi: 10.1097/ACO.0000000000000530.
205. Ardissino M, Nicolaou N, Vizcaychipi M. Non-invasive real-time autonomic function characterization during surgery via continuous Poincaré quantification of heart rate variability. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2019 Aug 15;33(4):627-35. doi: 10.1007/s10877-018-0206-4.
206. Espejo-Antunez L, Fernandez-Morales C, Albornoz-Cabello M, de los Ángeles Cardero-Durán M. Does pain location influence heart rate variability? A comparative analysis of patients with neck or low back pain, and healthy controls. *Behavioural Brain Research*. 2025 Sep 9;115811. doi: 10.1016/j.bbr.2025.115811.
207. Forte G, Troisi G, Pazzaglia M, Pascalis VD, Casagrande M. Heart rate variability and pain: a systematic review. *Brain sciences*. 2022 Jan 24;12(2):153. doi: 10.3390/brainsci12020153.
208. Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *Journal of the Intensive Care Society*. 2020 May;21(2):148-57. doi: 10.1177/1751143719853744.
209. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*. 2006 Dec;44(12):1031-51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
210. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Comprehensive physiology*. 2015 Jan 17;5(1):439-73. doi: 10.1002/cphy.c140014.
211. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2021 Apr;68(4):566-78. doi: 10.1007/s12630-020-01905-z.

- 212.Greaney JL, Alexander LM, Kenney WL. Sympathetic control of reflex cutaneous vasoconstriction in human aging. *Journal of applied physiology*. 2015 Oct 1;119(7):771-82. doi: 10.1152/japplphysiol.00527.2015.
- 213.Posada-Quintero HF, Chon KH. Innovations in electrodermal activity data collection and signal processing: A systematic review. *Sensors*. 2020 Jan 15;20(2):479. doi: 10.3390/s20020479.
- 214.Hossain MB, Kong Y, Posada-Quintero HF, Chon KH. Comparison of electrodermal activity from multiple body locations based on standard EDA indices' quality and robustness against motion artifact. *Sensors*. 2022 Apr 21;22(9):3177. doi: 10.3390/s22093177.
- 215.Linde LD, Duarte FC, Esmaili H, Hamad A, Masani K, Kumbhare DA. The nociceptive flexion reflex: a scoping review and proposed standardized methodology for acquisition in those affected by chronic pain. *British Journal of Pain*. 2021 Feb;15(1):102-13. doi: 10.1177/2049463720913289.
- 216.Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans—review article. *Pain*. 2002 Mar 1;96(1-2):3-8. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00018-0.
- 217.Cascella M, Ponsiglione AM, Santoriello V, Romano M, Cerrone V, Esposito D, Montedoro M, Pellecchia R, Savoia G, Lo Bianco G, Innamorato M. Expert consensus on feasibility and application of automatic pain assessment in routine clinical use. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2025 Jun 2;5(1):29. doi: 10.1186/s44158-025-00249-8.
- 218.Connor CW. Artificial intelligence and machine learning in anesthesiology. *Anesthesiology*. 2019 Dec;131(6):1346. doi: 10.1097/ALN.0000000000002694.
- 219.Agrawal S, Rupavath RV, Jalaja PP, Ushmani A, Mishra A, Bodapati NV, BODAPATI NV. Artificial Intelligence (AI)-Driven Approaches to Manage Postoperative Pain, Anxiety, and Psychological Outcomes in Surgical Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2025 May 16;17(5). doi: 10.7759/cureus.84226.
- 220.Jaworska N, Hezam A, Poulin T, Kromm JA, Burry LD, Niven DJ, Fiest KM. Evaluation of Objective Sedation Monitoring Practices in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*. 2025 Aug 1;7(8):e1297. doi: 10.1097/CCE.0000000000001297.

- 221.Xu X, Zhang XF, Yu ZH, Liu J, Nie L, Song JL. Comparison of surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia technique in general anesthesia surgeries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2025 Apr 1;103:111800. doi: 10.1016/j.jclinane.2025.111800.
- 222.Kim MK, Lee OH, Choi GJ, Kang H. Pain assessment using the Analgesia Nociception Index in patients undergoing sedation: a systematic review and meta-analysis. *The Korean Journal of Pain*. 2025 Jul 1;38(3):341. doi: 10.3344/kjp.25105.
- 223.Gilron I, Carr DB, Desjardins PJ, Kehlet H. Current methods and challenges for acute pain clinical trials. *Pain reports*. 2019 May 1;4(3):e647. doi: 10.1097/PR9.0000000000000647.
- 224.Van Santvliet H, Vereecke HE. Progress in the validation of nociception monitoring in guiding intraoperative analgesic therapy. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2024 Aug 1;37(4):352-61. doi: 10.1097/ACO.0000000000001390.
- 225.Ser MH, Yılmaz B, Sulu C, Gönen MS, Gunduz A. Nociceptive flexion reflex in small fibers neuropathy and pain assessments. *Pain Medicine*. 2023 Oct 1;24(10):1161-8. doi: 10.1093/pm/pnad077.
- 226.Mylius V, Baars JH, Witt K, Benninger D, de Andrade DC, Kägi G, Bally JF, Brugger F. Deep brain stimulation improves Parkinson's disease-associated pain by decreasing spinal nociception. *Movement Disorders*. 2024 Feb;39(2):447-9. doi: 10.1002/mds.29666.
- 227.Umeda M, Corbin LW, Maluf KS. Preliminary investigation of absent nociceptive flexion reflex responses among more symptomatic women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2013 Sep;33(9):2365-72. doi: 10.1007/s00296-013-2725-0.
- 228.Velioglu O, Yildizgoren MT, Ogut H, Guler H, Turhanoglu AD. Short-term effects of pregabalin plus exercise therapy on pain, emotional status, physical function and nociceptive responses in patients with fibromyalgia. *Medicine International*. 2023 Aug 9;3(4):41. doi: 10.3892/mi.2023.101.
- 229.Jurth C, Lichtner G, Bienert T, von Dincklage F. The variability in nociceptive flexion reflex threshold measurement is mostly caused by probabilistic effects of the

- estimation algorithms: a simulation study. *International Journal of Neuroscience*. 2025 May 4;135(5):553-62. doi: 10.1080/00207454.2024.2312991.
- 230.Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007 Apr 1;128(3):244-53. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.024.
- 231.Choi J, Díaz-Baamonde A, Roldán MD, Pescador AM, Kim JS, Téllez MJ, Park KS, Deletis V. Advancing intraoperative neurophysiological monitoring with human reflexes. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2024 Feb 14;20(2):119. doi: 10.3988/jcn.2023.0416.
- 232.Seitsonen ER, Korhonen IK, Van Gils MJ, Huiku M, Lötjönen JM, Korttila KT, Yli-Hankala AM. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005 Mar;49(3):284-92. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00654.x.
- 233.Linassi F, Zanatta P, Tellaroli P, Ori C, Carron M. Isolated forearm technique: a meta-analysis of connected consciousness during different general anaesthesia regimens. *British Journal of Anaesthesia*. 2018 Jul 1;121(1):198-209. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.019.
- 234.Pandit JJ. Absence of Movement to Command With a Pseudo-“Isolated Forearm Technique” in Nonparalyzed, Spontaneously Breathing Patients Monitored With Bispectral Index. *Anesthesia & Analgesia*. 2022 Mar 18;10:213. doi: 10.1213/ANE.0000000000007442.
- 235.Asbury AJ. Pupil response to alfentanil and fentanyl: a study in patients anaesthetised with halothane. *Anaesthesia*. 1986 Jul;41(7):717-20. doi: 10.1111/j.1365-2044.1986.tb12838.x.
- 236.Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clinical Neurophysiology*. 2008 Jun 1;119(6):1358-64. doi: 10.1016/j.clinph.2008.01.106.
- 237.Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesthesia & Analgesia*. 2013 May 1;116(5):1057-62. doi: 10.1213/ANE.0b013e31828a7218.

- 238.Kantor E, Montravers P, Longrois D, Guglielminotti J. Pain assessment in the postanaesthesia care unit using pupillometry: a cross-sectional study after standard anaesthetic care. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*. 2014 Feb 1;31(2):91-7. doi: 10.1097/01.EJA.0000434966.96165.c9.
- 239.Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, Constant I. Pupillometry-guided intraoperative remifentanyl administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):284-92. doi: 10.1097/ALN.0000000000001705.
- 240.Larson MD, Berry PD. Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2000 Jan 1;25(1):60-6. doi: 10.1016/s1098-7339(00)80012-7.
- 241.Larson MD, Singh V. Portable infrared pupillometry in critical care. *Critical Care*. 2016 Jun 22;20(1):161. doi: 10.1186/s13054-016-1349-7.
- 242.Aqajari SA, Cao R, Kasaeyan Naeini E, Calderon MD, Zheng K, Dutt N, Liljeberg P, Salanterä S, Nelson AM, Rahmani AM. Pain assessment tool with electrodermal activity for postoperative patients: method validation study. *JMIR mHealth and uHealth*. 2021 May 5;9(5):e25258. doi: 10.2196/25258.
- 243.Nardelli M, Greco A, Sebastiani L, Scilingo EP. ComEDA: A new tool for stress assessment based on electrodermal activity. *Computers in Biology and Medicine*. 2022 Nov 1;150:106144. doi: 10.1016/j.combiomed.2022.106144.
- 244.Fernandez Rojas R, Hirachan N, Brown N, Waddington G, Murtagh L, Seymour B, Goecke R. Multimodal physiological sensing for the assessment of acute pain. *Frontiers in Pain Research*. 2023 Jun 19;4:1150264. doi: 10.3389/fpain.2023.1150264.
- 245.Neckebroek M, Ghita M, Ghita M, Copot D, Ionescu CM. Pain detection with bioimpedance methodology from 3-dimensional exploration of nociception in a postoperative observational trial. *Journal of clinical medicine*. 2020 Mar 4;9(3):684. doi: 10.3390/jcm9030684.
- 246.Ghita M, Ghita M, Copot D, Birs I, Muresan CI, Ionescu CM. Lumped parametric model for skin impedance data in patients with postoperative pain. In 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology

- Society (EMBC) 2022 Jul 11 (pp. 4708-4711). IEEE. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871666.
247. Ionescu CM, Copot D, Yumuk E, De Keyser R, Muresan C, Birs IR, Ben Othman G, Farbakhsh H, Ynineb AR, Neckebroek M. Development, validation, and comparison of a novel nociception/anti-nociception monitor against two commercial monitors in general anesthesia. *Sensors*. 2024 Mar 22;24(7):2031. doi: 10.3390/s24072031.
 248. Ikuta Y, Shimoda O, Ushijima K, Terasaki H. Skin vasomotor reflex as an objective indicator to assess the level of regional anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1998 Feb 1;86(2):336-40. doi: 10.1097/00000539-199802000-00023.
 249. Shimoda O, Ikuta Y, Nishi M, Uneda C. Magnitude of skin vasomotor reflex represents the intensity of nociception under general anesthesia. *Journal of the autonomic nervous system*. 1998 Jul 15;71(2-3):183-9. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00081-2.
 250. Shimoda O, Ikuta Y, Sakamoto M, Terasaki H. Skin vasomotor reflex predicts circulatory responses to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology*. 1998 Feb 1;88(2):297-304. doi: 10.1097/00000542-199802000-00005.
 251. Luginbu M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Peterson-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *British journal of anaesthesia*. 2002 Sep 1;89(3):389-97. doi: 10.1093/bja/89.3.389.
 252. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *British journal of anaesthesia*. 2014 May 1;112(5):898-905. doi: 10.1093/bja/aet485.
 253. Won YJ, Lim BG, Lee SH, Park S, Kim H, Lee IO, Kong MH. Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia: a randomized controlled trial. *Medicine*. 2016 Aug 1;95(35):e4743. doi: 10.1097/MD.0000000000004743.

- 254.Oh SK, Won YJ, Lim BG. Surgical pleth index monitoring in perioperative pain management: usefulness and limitations. *Korean journal of anesthesiology*. 2024 Feb 1;77(1):31-45. doi: 10.4097/kja.23158.
- 255.Park J, Seok HS, Kim SS, Shin H. Photoplethysmogram analysis and applications: an integrative review. *Frontiers in physiology*. 2022 Mar 1;12:808451. doi: 10.3389/fphys.2021.808451.
- 256.Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *British journal of anaesthesia*. 2012 May 1;108(5):838-44. doi: 10.1093/bja/aes001.
- 257.Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2013 Apr 1;110(4):622-8. doi: 10.1093/bja/aes426.
- 258.Huiku M, Uutela K, Van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2007 Apr 1;98(4):447-55. doi: 10.1093/bja/aem004.
- 259.Wey PF, Loheas D, Lamblin A, Riche B, Rabilloud M, Escarment J, Puidupin M, Quintin L, Martinez JY, Cividjian A. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN, to titrate opioid administration in the setting of orthopaedic surgery: a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2021 Dec;35(6):1311-24. doi: 10.1007/s10877-020-00597-6.
- 260.Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, Oddoux ME, Carcey J, Halle C, Frost M, Gardellin M, Payen JF, Quintin L. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012 Dec;26(6):441-9. doi: 10.1007/s10877-012-9372-y.
- 261.Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, Precloux P, Beraud AM, Rochette Y, Cler M, Bourdon L, Escarment J, Quintin L. Beat-by-beat cardiovascular index to predict

- unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2007 Apr;21(2):91-101. doi: 10.1007/s10877-006-9061-9.
- 262.Martinez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, Bourdon L, Puidupin M, Escarment J, Quintin L. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*. 2010 Mar 1;110(3):765-72. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cc9ebe.
- 263.van der Wal I, Meijer F, Fuica R, Silman Z, Boon M, Martini C, van Velzen M, Dahan A, Niesters M, Gozal Y. Intraoperative use of the machine learning-derived nociception level monitor results in less pain in the first 90 min after surgery. *Frontiers in Pain Research*. 2023 Jan 9;3:1086862. doi: 10.3389/fpain.2022.1086862.
- 264.Morisson L, Nadeau-Vallée M, Espitalier F, Laferrière-Langlois P, Idrissi M, Lahrichi N, Gélinas C, Verdonck O, Richebé P. Prediction of acute postoperative pain based on intraoperative nociception level (NoL) index values: the impact of machine learning-based analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2023 Feb;37(1):337-44. doi: 10.1007/s10877-022-00897-z.
- 265.Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index. *Anesthesiology*. 2016 Jul 1;125(1):193-203. doi: 10.1097/ALN.0000000000001130.
- 266.Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2013 Dec;27(6):659-68. doi: 10.1007/s10877-013-9487-9. Epub 2013 Jul 9.
- 267.Fuica R, Krochek C, Weissbrod R, Greenman D, Freundlich A, Gozal Y. Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2023 Apr;37(2):481-91. doi: 10.1007/s10877-022-00906-1.
- 268.Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, Drolet P, Tanoubi I, Issa R, Verdonck O, Fortier LP. Correlation between incremental

- remifentanyl doses and the Nociception Level (NoL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2019 Sep 15;66(9):1049-61. doi: 10.1007/s12630-019-01372-1.
- 269.Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, Dahan A. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2015 Sep 1;123(3):524-34. doi: 10.1097/ALN.0000000000000757.
- 270.Shahiri TS, Richebé P, Richard-Lalonde M, Gélinas C. Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NoL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2022 Jun;36(3):623-35. doi: 10.1007/s10877-021-00772-3.
- 271.Weissbrod R, Blake C. Initial Validation of the NoL Nociception Level Index® Monitoring System in Black and Multiracial People. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2024 Dec 31;465-9. doi: 10.2147/MDER.S492561.
- 272.Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, Martini C, van Velzen M, Aarts L, Niesters M, Boon M. Reduced postoperative pain using nociception level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2020 Dec 1;125(6):1070-8. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.057.
- 273.Bergeron C, Brulotte V, Pelen F, Clairoux A, Bélanger ME, Issa R, Urbanowicz R, Tanoubi I, Drolet P, Fortier LP, Verdonck O. Impact of chronic treatment by β 1-adrenergic antagonists on Nociceptive-Level (NoL) index variation after a standardized noxious stimulus under general anesthesia: a cohort study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2022 Feb;36(1):109-20. doi: 10.1007/s10877-020-00626-4.
- 274.Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL. Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain*. 2006 Dec 15;126(1-3):221-33. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.027.
- 275.Gullett N, Zajkowska Z, Walsh A, Harper R, Mondelli V. Heart rate variability (HRV) as a way to understand associations between the autonomic nervous system

- (ANS) and affective states: A critical review of the literature. *International Journal of Psychophysiology*. 2023 Oct 1;192:35-42. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2023.08.001.
- 276.Wang H, Wang Q, He Q, Li S, Zhao Y, Zuo Y. Current perioperative nociception monitoring and potential directions. *Asian Journal of Surgery*. 2024 Mar 27:S1015-9584. doi: 10.1016/j.asjsur.2024.03.090.
- 277.Ji W, Sang C, Zhang X, Zhu K, Bo L. Personality, preoperative anxiety, and postoperative outcomes: a review. *International journal of environmental research and public health*. 2022 Sep 26;19(19):12162. doi: 10.3390/ijerph191912162.
- 278.Bauer M. Cardiovascular anatomy and pharmacology. *Basic Sciences in Anesthesia*. 2017 Aug 12:195-228. doi: 10.1007/978-3-319-62067-1_11.
- 279.Höcker J, Broch O, Gräsner JT, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, Bein B. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *British journal of anaesthesia*. 2010 Aug 1;105(2):150-4. doi: 10.1093/bja/aeq114.
280. de Courson H, Chadeaux G, Abel B, Georges D, Verchere E, Biais M. Ability of the Analgesia Nociception Index variations to identify a response to a volume expansion of 250 mL of crystalloids in the operating room (REVANI): a prospective observational study. *BMC anesthesiology*. 2023 Jun 21;23(1):218. doi: 10.1186/s12871-023-02181-2.
- 281.Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2012 Jul;56(6):787-96. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02639.x.
- 282.Muthukalai S, Bansal S, Chakrabarti D, Rao GU. Reliability of analgesia nociception index (ANI) and surgical pleth index (SPI) during episodes of bleeding—A pilot study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2022 Jul 1;66(7):505-10. doi: 10.4103/ija.ija_20_22.
- 283.Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, Takao Y, Tatara T. Intraoperative assessment of surgical stress response using nociception monitor under general anesthesia and postoperative complications: a narrative review. *Journal of clinical medicine*. 2022 Oct 14;11(20):6080. doi: 10.3390/jcm11206080.

- 284.Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 May 20;13(10):3017. doi: 10.3390/jcm13103017.
- 285.Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies. *Geroscience*. 2024 Feb;46(1):113-27. doi: 10.1007/s11357-023-00947-7.
- 286.Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *Geroscience*. 2022 Dec;44(6):2655-70. doi: 10.1007/s11357-022-00616-1.
- 287.Daibes M, Almarie B, Andrade MF, Vidigal GD, Aranís N, Gianlorenco A, Monteiro CB, Grover P, Sparrow D, Fregni F. Do Pain and Autonomic Regulation Share a Common Central Compensatory Pathway? A Meta-Analysis of HRV Metrics in Pain Trials. *NeuroSci*. 2025 Jul 5;6(3):62. doi: 10.3390/neurosci6030062.
- 288.Kursawe M, Ehrlichmann H, Weber W, Krabbe J, Kraus T. Pain-induced effects on the pupillary light response under high and low illumination conditions. *Frontiers in Neurology*. 2024 Jul 9;15:1432638. doi: 10.3389/fneur.2024.1432638.
- 289.Logier R, Jeanne M, Tavernier B. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2006 Aug 30; 2006:4303-4306. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260494
- 290.Logier R, Jeanne M, Tavernier B. Method and device for assessing pain in human being. European patent N° 04370029.3, University Hospital of Lille, University of Lille II, 20/09/2004.
- 291.De Jonckheere J, Rommel D, Nandrino JL, Jeanne M, Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*.2012;2012:3432-5. doi:10.1109/EMBC.2012.6346703.
- 292.Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for RR intervals series filtering. *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2004 Sep 2:3937-3940. doi: 10.1109/IEMBS.2004.1404100.

293. Logier R, Jeanne M, Tavernier B. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2006 Aug 30; 2006:4303-4306. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260494.
294. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic neuroscience*. 2009 May 11;147(1-2):91-6. doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.005.
295. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009 Sep 3; 2009:1840-1843. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332598.
296. Jean WH, Sutikno P, Fan SZ, Abbod MF, Shieh JS. Comparison of deep learning algorithms in predicting expert assessments of pain scores during surgical operations using analgesia nociception index. *Sensors*. 2022 Jul 23;22(15):5496. doi: 10.3390/s22155496.
297. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *Journal of clinical monitoring and computing*. 2016 Dec;30(6):977-84. doi: 10.1007/s10877-015-9802-8.
298. Hureau M, Caillau E, Labreuche J, Herbet M, Tavernier B, De Jonckheere J, Jeanne M. Clinical efficacy and safety of automatic remifentanyl administration based on Analgesia Nociception Index monitoring during burn surgery under propofol anesthesia: A randomized controlled clinical trial. *PloS one*. 2025 May 5;20(5):e0322384. doi: 10.1371/journal.pone.0322384.
299. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin AL, Skhiri A, Brasher C, Michelet D, Dahmani S. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *British Journal of Anaesthesia*. 2018 Aug 1;121(2):462-8. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.034.
300. Teng WN, Lin YS, Sung CS, Tseng LM, Chang WK, Ting CK. Analgesia-nociception index accurately predicts inadequate pectoralis muscle fascia block (PECS) in patients undergoing breast surgery: A prospective observational study.

- Journal of the Formosan Medical Association. 2025 Jan 1;124(1):38-43. doi: 10.1016/j.jfma.2024.02.019.
- 301.Logier R, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, Tavernier B. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2011 Aug 30; 2011: 3776-3779. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090645.
 - 302.Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. Journal of clinical monitoring and computing. 2012 Aug;26(4):289-94. doi: 10.1007/s10877-012-9354-0.
 - 303.Kommula LK, Bansal S, Rao GS. Analgesia nociception index monitoring during supratentorial craniotomy. Journal of Neurosurgical Anesthesiology. 2019 Jan 1;31(1):57-61. doi: 10.1097/ANA.0000000000000464.
 - 304.Sriganesh K, Theerth KA, Reddy M, Chakrabarti D, Rao GS. Analgesia nociception index and systemic haemodynamics during anaesthetic induction and tracheal intubation: A secondary analysis of a randomised controlled trial. Indian Journal of Anaesthesia. 2019 Feb 1;63(2):100-5. doi: 10.4103/ija.IJA_656_18.
 - 305.Kim MK, Choi GJ, Oh KS, Lee SP, Kang H. Pain assessment using the analgesia nociception index (ANI) in patients undergoing general anesthesia: a systematic review and meta-analysis. Journal of personalized medicine. 2023 Oct 4;13(10):1461. doi: 10.3390/jpm13101461.
 - 306.Hung KC, Chang PC, Hsu CW, Lan KM, Liao SW, Lin YT, Huang PW, Sun CK. Usefulness of Analgesia Nociception Index for guiding intraoperative opioid administration: a systematic review and meta-analysis. Minerva Anestesiologica. 2022 Oct 25;89(1-2):74-84. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16697-6.
 - 307.Gazi M, Abitağaoğlu S, Turan G, Köksal C, Akgün FN, Arı DE. Evaluation of the effects of dexmedetomidine and remifentanyl on pain with the analgesia nociception index in the perioperative period in hysteroscopies under general anesthesia: A randomized prospective study. Saudi medical journal. 2018 Oct;39(10):1017. doi: 10.15537/smj.2018.10.23098.

- 308.Lee J, Yi JM, Joo Y. The Analgesia Nociception Index's Performance During Remimazolam-Based General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Medicina*. 2025 Apr 17;61(4):742. doi: 10.3390/medicina61040742.
- 309.Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014 Jan;58(1):74-9. doi: 10.1111/aas.12216.
- 310.Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Galluccio F, Yamak Altinpulluk E, Ergonenc T, El Sayed Allam A, Salazar C, Fajardo-Pérez M. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study. *PLoS One*. 2021 Mar 24;16(3):e0249128. doi: 10.1371/journal.pone.0249128.
- 311.Aragón-Benedí C, Caballero-Lozada AF, Perez-Calatayud AA, Marulanda-Yanten AM, Oliver-Fornies P, Boselli E, De Jonckheere J, Bergese SD. Prospective multicenter study of heart rate variability with ANI monitor as predictor of mortality in critically ill patients with COVID-19. *Scientific Reports*. 2022 Dec 16;12(1):21762. doi: 10.1038/s41598-022-25537-z.
- 312.Broucqsault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147720. doi: 10.1371/journal.pone.0147720.
- 313.Jendoubi A, Abbes A, Ghedira S, Houissa M. Pain measurement in mechanically ventilated patients with traumatic brain injury: behavioral pain tools versus analgesia nociception index. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017 Sep;21(9):585. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_419_16.
- 314.Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, Molinari N, Jaber S. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Oct 1;119(4):812-20. doi: 10.1093/bja/aex210.

- 315.Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *British journal of anaesthesia*. 2013 Oct 1;111(4):627-9. doi: 10.1093/bja/aet111.
- 316.Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, Rahali N, Zadam A, Allaouchiche B. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British journal of anaesthesia*. 2014 Apr 1;112(4):715-21. doi: 10.1093/bja/aet407.
- 317.Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Frieem CH. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: A randomised volunteer study. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*. 2016 Feb 1;33(2):118-25. doi: 10.1097/EJA.0000000000000304.
- 318.Issa R, Julien M, Decary E, Verdonck O, Fortier LP, Drolet P, Richebe P. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Canadian Journal of Anesthesia* 2017 Aug;64(8):828-35. doi: 10.1007/s12630-017-0887-z.
- 319.Yan Q, An HY, Feng Y. Pain assessment in conscious healthy volunteers: a crossover study evaluating the analgesia/nociception index. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Apr 1;118(4):635-6. doi: 10.1093/bja/aex061.
- 320.Baroni DA, Abreu LG, Paiva SM, Costa LR. Comparison between Analgesia Nociception Index (ANI) and self-reported measures for diagnosing pain in conscious individuals: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2022 Feb 21;12(1):2862. doi: 10.1038/s41598-022-06993-z.
- 321.Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, Orliaguet G. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015 Dec 1;115(6):890-5. doi: 10.1093/bja/aev361.
- 322.Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *Journal of Anesthesia*. 2023 Feb;37(1):130-7. doi: 10.1007/s00540-022-03126-8.
- 323.Boselli E, Musellec H, Martin L, Bernard F, Fusco N, Guillou N, Hugot P, Paqueron X, Yven T, Virot C. Effects of hypnosis on the relative parasympathetic tone assessed by ANI (Analgesia/Nociception Index) in healthy volunteers: a

- prospective observational study. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2018 Jun;32(3):487-92. doi: 10.1007/s10877-017-0056-5.
- 324.De Benedittis G. Hypnotic modulation of autonomic nervous system (ANS) activity. *Brain Sciences*. 2024 Mar 4;14(3):249. doi: 10.3390/brainsci14030249.
- 325.Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2013 Jun 1;110(6):1024-30. doi: 10.1093/bja/aet019.
- 326.Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *The Clinical journal of pain*. 2014 Dec 1;30(12):1084-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000083.
- 327.Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva anesthesiologica*. 2014 Jul 17;81(5):480-9.
- 328.Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar 1;81(3):288-97.
- 329.Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, Nitzschke R. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):272-83. doi: 10.1097/ALN.0000000000001670.
- 330.Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P. The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2015 Apr;29(2):291-5. doi: 10.1007/s10877-014-9600-8.
- 331.TL R, Kondavagilu Ramaprasannakumar S, Chakrabarti D, Sriganesh K, Bansal S. Comparison of analgesia nociception index, surgical pleth index and hemodynamic

- parameters between patients receiving fentanyl versus dexmedetomidine analgesia for supratentorial craniotomy-an open label active-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2025 Feb;39(1):25-33. doi: 10.1007/s10877-024-01197-4.
- 332.Susano MJ, Vide S, Ferreira AD, Amorim P. Effects of varying remifentanyl concentrations on Analgesia Nociception Index® under propofol: an observational study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2021 Feb;35(1):199-205. doi: 10.1007/s10877-020-00457-3.
- 333.Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2018 Jun;32(3):481-6. doi: 10.1007/s10877-017-0036-9.
- 334.Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleight JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”-guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: a randomized clinical trial. *Anesthesia & analgesia*. 2017 Jul 1;125(1):81-90. doi: 10.1213/ANE.0000000000001984.
- 335.Szentl JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015 Apr 1;114(4):640-5. doi: 10.1093/bja/aeu411.
- 336.Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiologica*. 2019 Feb 7;85(5):522-30. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13151-3.
- 337.Ma D, Ma J, Chen H, Mu D, Kong H, Yu L. Nociception monitors vs. standard practice for titration of opioid administration in general anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine*. 2022 Aug 25;9:963185. doi: 10.3389/fmed.2022.963185.

338. Yang DZ, Sin B, Beckhusen J, Xia D, Khaimova R, Iliev I. Opioid-induced hyperalgesia in the nonsurgical setting: a systematic review. *American journal of therapeutics*. 2019 May 1;26(3):e397-405. doi: 10.1097/MJT.0000000000000734.
339. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva anestesiologica*. 2016 Nov 3;83(2):200-13. doi: 10.23736/S0375-9393.16.11602-5.
340. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British journal of anaesthesia*. 2013 Sep 1;111(3):453-9. doi: 10.1093/bja/aet110.
341. Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Índice de Analgesia/Nocicepção: avaliação da dor aguda pós-operatória [Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain]. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2019 Jul 1;69(4):396-402. doi: 10.1016/j.bjan.2019.01.003.
342. Charier D, Vogler MC, Zantour D, Pichot V, Martins-Baltar A, Courbon M, Roche F, Vassal F, Molliex S. Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception Index™ versus pupillometry. *British journal of anaesthesia*. 2019 Aug 1;123(2):e322-7. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.031.
343. Lakshmi M D, Madhusudhana R, Naggaih SK, Naggaih SK. Awareness among the patients under general anesthesia: a cross-sectional study. *Cureus*. 2023 Jan 9;15(1). doi: 10.7759/cureus.33567.
344. Liu YH, Qiu DJ, Jia L, Tan JT, Kang JM, Xie T, Xu HM. Depth of anesthesia measured by bispectral index and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019 Sep 1;56:119-25. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.01.046.
345. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *New England Journal of Medicine*. 2010 Dec 30;363(27):2638-50. doi: 10.1056/NEJMr0808281.
346. Hight DF, Dadok VM, Szeri AJ, García PS, Voss L, Sleight JW. Emergence from general anesthesia and the sleep-manifold. *Frontiers in systems neuroscience*. 2014 Aug 13;8:146. doi: 10.3389/fnsys.2014.00146.

347. Bewernitz M, Derendorf H. Electroencephalogram-based pharmacodynamic measures: a review. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2012 Feb 3;50(3):162. doi: 10.5414/cp201484.
348. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of clinical monitoring*. 1994 Nov;10(6):392-404. doi: 10.1007/BF01618421.
349. Raccah O, Block N, Fox KC. Does the prefrontal cortex play an essential role in consciousness? Insights from intracranial electrical stimulation of the human brain. *Journal of Neuroscience*. 2021 Mar 10;41(10):2076-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1141-20.2020.
350. Panagiotaropoulos TI. An integrative view of the role of prefrontal cortex in consciousness. *Neuron*. 2024 May 15;112(10):1626-41. doi: 10.1016/j.neuron.2024.04.028.
351. Mashour GA, Pal D, Brown EN. Prefrontal cortex as a key node in arousal circuitry. *Trends in neurosciences*. 2022 Oct 1;45(10):722-32. doi: 10.1016/j.tins.2022.07.002.
352. Pal D, Dean JG, Liu T, Li D, Watson CJ, Hudetz AG, Mashour GA. Differential role of prefrontal and parietal cortices in controlling level of consciousness. *Current Biology*. 2018 Jul 9;28(13):2145-52. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.025.
353. Dean JG, Fields CW, Brito MA, Silverstein BH, Rybicki-Kler C, Fryzel AM, Groenhout T, Liu T, Mashour GA, Pal D. Inactivation of prefrontal cortex attenuates behavioral arousal induced by stimulation of basal forebrain during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2022 Jun 1;134(6):1140-52. doi: 10.1213/ANE.0000000000006011.
354. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature reviews neuroscience*. 2016 May;17(5):307-21. doi: 10.1038/nrn.2016.22.
355. van der Lande GJ, Casas-Torremocha D, Manasanch A, Dalla Porta L, Gosseries O, Alnagger N, Barra A, Mejías JF, Panda R, Riefolo F, Thibaut A. Brain state identification and neuromodulation to promote recovery of consciousness. *Brain Communications*. 2024;6(5):fcae362. doi: 10.1093/braincomms/fcae362.

- 356.McCulloch TJ, Sanders RD. Depth of anaesthesia monitoring: time to reject the index? *Br J Anaesth*. 2023 Aug;131(2):196-199. doi: 10.1016/j.bja.2023.04.016.
- 357.Hight D, Kreuzer M, Ugen G, Schuller P, Stüber F, Sleigh J, Kaiser HA. Five commercial ‘depth of anaesthesia’monitors provide discordant clinical recommendations in response to identical emergence-like EEG signals. *British Journal of Anaesthesia*. 2023 May 1;130(5):536-45. doi: 10.1016/j.bja.2022.12.026.
- 358.Kong H, Ma DD, Ma JH, Zhang YX, Zhang H, Wang DX. Qnox index for quantification of intraoperative nociception and analgesia: a prospective single-centre validation study. *British Journal of Anaesthesia*. 2025 Mar 1;134(3):736-45. doi: 10.1016/j.bja.2024.10.051.
- 359.Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023 Mar;78(3):356-70. doi: 10.1111/anae.15896.
- 360.Yang MM, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, Riva-Cambrin J. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019 Apr 1;9(4):e025091. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025091.
- 361.Jain Y, Lanjewar R, Lamture Y, Bawiskar D. Evaluation of different approaches for pain management in postoperative general surgery patients: a comprehensive review. *Cureus*. 2023 Nov 9;15(11). doi: 10.7759/cureus.48573.
- 362.Bhati D, Deogade MS, Kanyal D. Improving patient outcomes through effective hospital administration: a comprehensive review. *Cureus*. 2023 Oct 26;15(10):e47731. doi: 10.7759/cureus.47731.
- 363.Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management*. 2011 Jun 1;41(6):1073-93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.

364. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *British journal of anaesthesia*. 2008 Jul 1;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103. Epub 2008 May 16.
365. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Mar 1;118(3):424-9. doi: 10.1093/bja/aew466.
366. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesthesia & Analgesia*. 1998 Jan 1;86(1):102-6. doi: 10.1097/00000539-199801000-00020.
367. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale—Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001 Aug 1;93(2):173-83. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1.
368. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical care medicine*. 2001 Dec 1;29(12):2258-63. doi: 10.1097/00003246-200112000-00004.
369. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *American Journal of Critical Care*. 2006 Jul 1;15(4):420-7.
370. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Szydłowski Ł, Żukowski M, Ely E. Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients—Polish version of the CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2017;49(1):70-6. doi: 10.5603/AIT.2017.0010.
371. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Annals of the rheumatic diseases*. 1978 Aug 1;37(4):378-81. doi: 10.1136/ard.37.4.378.
372. Yeung AW, Wong NS. The historical roots of visual analog scale in psychology as revealed by reference publication year spectroscopy. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019 Mar 12;13:86. doi: 10.3389/fnhum.2019.00086.

- 373.Bjelkarøy MT, Benth JŠ, Simonsen TB, Siddiqui TG, Cheng S, Kristoffersen ES, Lundqvist C. Measuring pain intensity in older adults. Can the visual analogue scale and the numeric rating scale be used interchangeably?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024 Mar 2;130:110925. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110925.
- 374.Lee JJ, Lee MK, Kim JE, Kim HZ, Park SH, Tae JH, Choi SS. Pain relief scale is more highly correlated with numerical rating scale than with visual analogue scale in chronic pain patients. *Pain physician*. 2015;18(2):E195.
- 375.Hermie E, Boydens C, Van Damme A, De Loor J, Lapage K. Comparison of Pain Assessment Tools and Numeric Rating Scale Thresholds for Analgesic Administration in the Postanaesthetic Care Unit. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2025 Jan 16. doi: 10.1016/j.jopan.2024.10.003.
- 376.Baamer RM, Iqbal A, Lobo DN, Knaggs RD, Levy NA, Toh LS. Utility of unidimensional and functional pain assessment tools in adult postoperative patients: a systematic review. *British journal of anaesthesia*. 2022 May 1;128(5):874-88. doi: 10.1016/j.bja.2021.11.032.
- 377.Galloway S, Chimhanda M, Sloan J, Anderson C, Sinacore J, Brubaker L. Pain scores are not predictive of pain medication utilization. *Pain research and treatment*. 2011;2011(1):987468. doi: 10.1155/2011/987468.
- 378.Choi S, Yoon SH, Lee HJ. Beyond measurement: a deep dive into the commonly used pain scales for postoperative pain assessment. *The Korean Journal of Pain*. 2024 Jul 1;37(3):188-200. doi: 10.3344/kjp.24069.
- 379.Mularski RA, White-Chu F, Overbay D, Miller L, Asch SM, Ganzini L. Measuring pain as the 5th vital sign does not improve quality of pain management. *Journal of general internal medicine*. 2006 Jun;21(6):607-12. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00415.x.
- 380.Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: a comprehensive literature review. *Medicine*. 2019 May 1;98(20):e15425. doi: 10.1097/MD.00000000000015425.

381. Levy N, Sturges J, Mills P. "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: why?. *British journal of anaesthesia*. 2018 Mar 1;120(3):435-8. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.098.
382. Vila Jr H, Smith RA, Augustyniak MJ, Nagi PA, Soto RG, Ross TW, Cantor AB, Strickland JM, Miguel RV. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings?. *Anesthesia & Analgesia*. 2005 Aug 1;101(2):474-80. doi: 10.1213/01.ANE.0000155970.45321.A8.
383. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Current pain and headache reports*. 2017 Jan;21(1):3. doi: 10.1007/s11916-017-0607-y.
384. Drew JM, Neilio J, Kunze L. Contemporary perioperative analgesia in total knee arthroplasty: multimodal protocols, regional anesthesia, and peripheral nerve blockade. *The Journal of Knee Surgery*. 2018 Aug;31(07):600-4. doi: 10.1055/s-0038-1636835.
385. Joachim MV, Miloro M. Multimodal approaches to postoperative pain management in orthognathic surgery: a comprehensive review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2025 Oct;54(10):914-923. doi: 10.1016/j.ijom.2025.02.004.
386. Deckard E, Jain-Poster K, Rivero A. The Safety and Efficacy of Perioperative NSAIDs in Rhinoplasty—A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Laryngoscope*. 2025 Dec;135(12):4529-41. doi: 10.1002/lary.32413.
387. Gautam A, Pande C, Pande M. Postoperative Pain Management: Evaluating the Role of Multimodal Analgesia. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2025 May 1;17(Suppl 1):S314-6. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1949_24.
388. Kaye AD, Urman RD, Rappaport Y, Siddaiah H, Cornett EM, Belani K, Salinas OJ, Fox CJ. Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2019 Apr 1;35(Suppl 1):S40-5. doi: 10.4103/joacp.JOACP_51_18.

389. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN journal*. 2015 Jan 1;101(1):94-105. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.
390. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet*. 1913;185:7-16. doi:10.1016/S0140-6736(01)65552-1
391. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, Chin V, Houle TT, Wang J. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2022 Dec 1;129(6):946-58. doi: 10.1016/j.bja.2022.08.038.
392. Boccella S, De Filippis L, Giorgio C, Brandolini L, Jones M, Novelli R, Amorizzo E, Leoni ML, Terranova G, Maione S, Luongo L. Combination drug therapy for the management of chronic neuropathic pain. *Biomolecules*. 2023 Dec 16;13(12):1802. doi: 10.3390/biom13121802.
393. Guan J, Feng N, Yang K, Abudouaini H, Liu P. The efficacy and safety of ketorolac for postoperative pain management in lumbar spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*. 2024 Nov 5;13(1):275. doi: 10.1186/s13643-024-02685-z.
394. Cao L, Yang T, Hou Y, Yong S, Zhou N. Efficacy and Safety of Different Preemptive Analgesia Measures in Pain Management after Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain and Therapy*. 2024 Dec;13(6):1471-97. doi: 10.1007/s40122-024-00647-w.
395. Hinthner A, Nakoneshny SC, Chandarana SP, Matthews TW, Hart R, Schrag C, Matthews J, McKenzie CD, Fick GH, Dort JC. Efficacy of multimodal analgesia for postoperative pain management in head and neck cancer patients. *Cancers*. 2021 Mar 12;13(6):1266. doi: 10.3390/cancers13061266.
396. Wynne R, Jedwab RM, Gjeilo KH, Fredericks S, Magboo R, Phillips EK, Goudarzi Rad M, O'Keefe-Mccarthy S, Keeping-Burke L, Murfin J, Killackey T. A Systematic Review of Multimodal Analgesic Effectiveness on Acute Postoperative Pain After

- Adult Cardiac Surgery. *Journal of advanced nursing*. 2025 May;81(5):2757-92. doi: 10.1111/jan.16688.
- 397.Stormholt ER, Steiness J, Derby CB, Larsen ME, Maagaard M, Mathiesen O. Glucocorticoids added to paracetamol and NSAIDs for post-operative pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2023 Jul;67(6):688-702. doi: 10.1111/aas.14237.
- 398.Joshi GP. Rational multimodal analgesia for perioperative pain management. *Current pain and headache reports*. 2023 Aug;27(8):227-37. doi: 10.1007/s11916-023-01137-y.
- 399.Chen YY, Boden KA, Schreiber K. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021 Jan;76:8-17. doi: 10.1111/anae.15256.
- 400.Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, Cascio MG, Bisogno T, Di Marzo V, Nüsing R, Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol). *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2012 Jan 1;20(1):101-7. doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.
- 401.Jasiecka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*. 2014;17(1):207-14. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030.
- 402.Rouzer CA, Marnett LJ. Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chemical Reviews*. 2020 Jul 1;120(15):7592-641. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00215.
- 403.Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K1. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *British journal of pharmacology*. 2007 Jun;151(4):494-503. doi: 10.1038/sj.bjp.0707239.
- 404.Maione S, Radanova L, De Gregorio D, Luongo L, De Petrocellis L, Di Marzo V, Imming P. Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *European journal of pharmacology*. 2015 Feb 5;748:115-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.12.022. Epub 2014 Dec 31.

- 405.Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyron e licits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *The FASEB Journal*. 2007 Aug;21(10):2343-51. doi: 10.1096/fj.06-8061com.
- 406.Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyron) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *European Journal of Neuroscience*. 2000 Nov;12(11):4074-80. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x.
- 407.dos Santos GG, Vieira WF, Vendramini PH, da Silva BB, Magalhães SF, Tambeli CH, Parada CA. Dipyron is locally hydrolyzed to 4-methylaminoantipyrine and its antihyperalgesic effect depends on CB2 and kappa-opioid receptors activation. *European journal of pharmacology*. 2020 May 5;874:173005. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173005.
- 408.dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MC, Bonet IJ, Tambeli CH, Parada CA. The analgesic effect of dipyron in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal KATP channel opening and CB1 receptor activation. *European journal of pharmacology*. 2014 Oct 15;741:124-31. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.019. Epub 2014 Jul 21.
- 409.Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *European Journal of Pain*. 2012 May;16(5):676-89. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00057.x.
- 410.Gomes FI, Cunha FQ, Cunha TM. Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain. *Biochemical pharmacology*. 2020 Jun 1;176:113862. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113862. Epub 2020 Feb 18.
- 411.Siebel JS, Beirith A, Calixto JB. Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyron in mice. *Brain research*. 2004 Apr 2;1003(1-2):61-7. doi: 10.1016/j.brainres.2003.11.075.
- 412.Schenk SA, Dick F, Herzog C, Eberhardt MJ, Leffler A. Active metabolites of dipyron induce a redox-dependent activation of the ion channels TRPA1 and

- TRPV1. *Pain Reports*. 2019 May 1;4(3):e720. doi: 10.1097/PR9.0000000000000720.
413. Valenzuela F, García-Saisó S, Lemini C, Ramírez-Solares R, Vidrio H, Mendoza-Fernández V. Metamizol acts as an ATP sensitive potassium channel opener to inhibit the contracting response induced by angiotensin II but not to norepinephrine in rat thoracic aorta smooth muscle. *Vascular pharmacology*. 2005 Aug 1;43(2):120-7. *Vascul Pharmacol*. 2005 Aug;43(2):120-7. doi: 10.1016/j.vph.2005.05.003.
414. Gulmez SE, Gurdal H, Tulunay FC. Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrone. *Pharmacology*. 2006 Nov 30;78(4):202-8. doi: 10.1159/000096688.
415. Collares EF, Troncon LE. Effects of dipyrone on the digestive tract. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(2):e8103. doi: 10.1590/1414-431X20188103.
416. Vinagre AM, Collares EF. Effect of selective β -adrenoceptor blockade and surgical resection of the celiac-superior mesenteric ganglion complex on delayed liquid gastric emptying induced by dipyrone, 4-aminoantipyrine, and antipyrine in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016 Mar;49(3):e5011. doi: 10.1590/1414-431X20155011.
417. Zajackowska R, Kwiatkowski K, Pawlik K, Piotrowska A, Rojewska E, Makuch W, Wordliczek J, Mika J. Metamizole relieves pain by influencing cytokine levels in dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological Reports*. 2020 Oct;72(5):1310-22. doi: 10.1007/s43440-020-00137-8.
418. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlakovic G, Werdehausen R, Hohlfeld T. Dipyrone (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: a case-control study. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2017 May 1;34(5):288-96. doi: 10.1097/EJA.0000000000000581.
419. Pfrepper C, Deters S, Metze M, Siegemund R, Gockel I, Petros S. Metamizole inhibits arachidonic acid-induced platelet aggregation after surgery and impairs the effect of aspirin in hospitalized patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019 Jun 1;75(6):777-84. doi: 10.1007/s00228-019-02646-9.

- 420.Radkowski P, Kedziora B, Podhorodecka K. Intraoperative hypotension during general anaesthesia after metamizole administration: case report and literature review. *Medical Science Pulse*. 2023;17(2). doi: 10.5604/01.3001.0053.4187.
- 421.Ergun H, Frattarelli DA, Aranda JV. Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyron. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004 May 28;35(3):479-87. doi: 10.1016/j.jpba.2004.02.004.
- 422.Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clinical pharmacokinetics*. 1995 Mar;28(3):216-34. doi: 10.2165/00003088-199528030-00004.
- 423.Bachmann F, Meyer zu Schwabedissen HE, Duthaler U, Krähenbühl S. Cytochrome P450 1A2 is the most important enzyme for hepatic metabolism of the metamizole metabolite 4-methylaminoantipyrine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Apr;88(4):1885-96. doi: 10.1111/bcp.15108.
- 424.Watermeyer F, Gaebler AJ, Neuner I, Haen E, Hiemke C, Schoretsanitis G, Paulzen M. Discovering interactions in polypharmacy: Impact of metamizole on the metabolism of quetiapine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2024 Nov;90(11):2793-801. doi: 10.1111/bcp.16168.
- 425.Wordliczek J, Zajęzkowska R, Dziki A, Jackowski M, Richter P, Woroń J, Misiołek H, Dobrogowski J, Paśnik K, Wallner G, Malec-Milewska M. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego w chirurgii ogólnej–zalecenia Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu. *Polish Journal of Surgery*. 2019;91(1):47-68. doi: 10.5604/01.3001.0013.1088.
- 426.Mahapatra S, Duggal S, Botros M, Guzma J, Hakim N, Badillo R. Across the Border: A Metamizole Drug-Induced Liver Injury. *Cureus*. 2025 Mar 22;17(3). doi: 10.7759/cureus.81010.
427. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, Perkins JR, Miranda MA, Andreu I, Mayorga C, Canto G. Allergic reactions to metamizole: immediate and delayed responses. *International*

- Archives of Allergy and Immunology. 2016 May 26;169(4):223-30. doi: 10.1159/000444798.
- 428.Vieira J, Ferreira SC, Santos DF, Paulino M, Silva SL. Selective hypersensitivity to metamizole: role of specific IgE in the evaluation of immediate reactions. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2025 Apr 8. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.396.
- 429.Ariza A, García-Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, Andreu I, Perkins J, Blanca M, Agúndez JA, Torres MJ. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Scientific reports*. 2016 Mar 31;6(1):23845. doi: 10.1038/srep23845.
- 430.Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions: How pi transforms pharmacology into immunology. *Allergology International*. 2025;74(1):33-41. doi: 10.1016/j.alit.2024.08.006.
- 431.Lopes A, Paulino M, Spínola Santos A, Pedro E, Branco Ferreira M. Delayed postoperative reactions to metamizole: a diagnostic challenge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2025 Jul;57(4):176-183. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.317.
- 432.Ferreira SG, Fernandes L, Santos S, Ferreira S, Sequeira J. Dipyrone (metamizole)-induced Stevens-Johnson syndrome. *Cureus*. 2024 Jan 28;16(1):e53122. doi: 10.7759/cureus.53122.
- 433.Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Practice*. 2017 Mar;17(3):402-8. doi: 10.1111/papr.12467.
- 434.Metzner M, Behrendt-Wippermann M, Baumgartner C, Feist M, von Thaden A, Rieger A, Knubben-Schweizer G. Use of metamizole as an additional analgesic during umbilical surgery in calves. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2020 Sep 1;47(5):710-9. doi: 10.1016/j.vaa.2019.10.013.
- 435.Bauer C, Schillinger U, Brandl J, Meyer-Lindenberg A, Ott A, Baumgartner C. Comparison of pre-emptive butorphanol or metamizole with ketamine+ medetomidine and s-ketamine+ medetomidine anaesthesia in improving

- intraoperative analgesia in mice. *Laboratory Animals*. 2019 Oct;53(5):459-69. doi: 10.1177/0023677218815208.
- 436.Favarini VT, Lima CA, da Silva RA, Sato FR. Is dipyrone effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. *Oral and maxillofacial surgery*. 2018 Mar;22(1):71-5. doi: 10.1007/s10006-018-0669-y.
- 437.Suljević I, Hadživdić M, Šurković I, Suljević O, Turan M, Mušija E. The preemptive effect of tramadol and metamizole on the intensity of postoperative pain. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Aug 1;17(2):285-9. doi: 10.17392/1118-20.
- 438.Stasiowski MJ, Lyssek-Boroń A, Zmarzły N, Marczak K, Grabarek BO. The adequacy of anesthesia guidance for vitreoretinal surgeries with preemptive paracetamol/metamizole. *Pharmaceuticals*. 2024 Jan 18;17(1):129. doi: 10.3390/ph17010129.
- 439.Stasiowski MJ, Pluta A, Lyssek-Boroń A, Kawka M, Krawczyk L, Niewiadomska E, Dobrowolski D, Rejdak R, Król S, Żak J, Szumera I. Preventive analgesia, hemodynamic stability, and pain in vitreoretinal surgery. *Medicina*. 2021 Mar 12;57(3):262. doi: 10.3390/medicina57030262.
- 440.Stasiowski MJ, Pluta A, Lyssek-Boroń A, Niewiadomska E, Krawczyk L, Dobrowolski D, Grabarek BO, Kawka M, Rejdak R, Szumera I, Missir A. Adequacy of Anaesthesia for Nociception Detection during Vitreoretinal Surgery. *Life*. 2023 Feb 11;13(2):505. doi: 10.3390/life13020505.
- 441.Cetira-Filho EL, Martins-Filho PR, de Barros Silva PG, da Hora Sales PH, Vieira AF, Sindeaux LM, Dos Anjos MO, Leao JC, Costa FW. Is coadministration of preemptive medications an effective strategy for reducing inflammatory clinical events and the need for rescue medication after mandibular third molar surgery? A systematic review of randomized clinical trials. *Inflammopharmacology*. 2023 Aug;31(4):1561-75. doi: 10.1007/s10787-023-01258-1.
- 442.Węgorowski P, Stanisławek A, Domżał-Drzewicka R, Sysiak J, Rząca M, Milanowska J, Janiszewska M, Dziubińska A. The effect of pre-emptive analgesia on the level of postoperative pain in women undergoing surgery for breast neoplasm. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2016 Jun 14;20(2):158-64. doi: 10.5114/wo.2016.60071.

443. Peñuelas-Acuña J, Oriol-López SA, Hernández-Bernal CE, Castelazo-Arredondo JA. Ketorolac vs metamizol preemptive analgesia in children. *Cirugía y Cirujanos*. 2003;71(1):50-4.
444. Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T, Georgieff M, Seeling W. Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie I. Quantifizierung des analgetischen Effektes von Metamizol mittels der patientenkontrollierten Analgesie [Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia, I. Quantification of the analgesic effect of metamizole using patient-controlled analgesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1996 Apr;31(3):143-7. German. doi: 10.1055/s-2007-995890.
445. Steffen P, Seeling W, Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M. Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominalen Operationen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zur perioperativen Wirksamkeit von Metamizol [Postoperative analgesia after endoscopic abdominal operations. A randomized double-blind study of perioperative effectiveness of metamizole]. *Chirurg*. 1997 Aug;68(8):806-10. German. doi: 10.1007/s001040050275.
446. Srebrzyński A, Ziółkowski R, Płuzańska K, Kaczka K, Kuzdak K, Pomorski L. Analysis of the Analgesic Effect of Metamizole Sodium in Patients Operated on for Goitre. *Polish Journal of Surgery*. 2008;80(5):263-70. doi:10.2478/v10035-008-0034-1.
447. Lauretti GR, Righeti CC, Kitayama AT. Analgesia after epidural dexamethasone is further enhanced by IV dipyrone, but not IV parecoxibe following minor orthopedic surgery. *The Korean Journal of Pain*. 2014 Oct 31;27(4):345-52. doi: 10.3344/kjp.2014.27.4.345.
448. Ohnesorge H, Bein B, Hanss R, Francksen H, Mayer L, Scholz J, Tonner PH. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*. 2009 Aug 1;26(8):648-53. doi: 10.1097/EJA.0b013e328329b0fd.
449. Dilmen OK, Tunalı Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, Bahar M. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of*

- Anaesthesiology| EJA. 2010 May 1;27(5):428-32. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833731a4.
- 450.Neychev D, Chenchev I, Simitchiev K. Analysis of postoperative pain after extraction of impacted mandibular third molars and administration of preemptive analgesia. Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers. 2017 Sep 27;23(3):1697-701. doi: 10.5272/jimab.2017233.1697.
- 451.Stessel B, Lambrechts M, Evers S, Vanderstappen C, Callebaut I, Ory JP, Herbots J, Dreesen I, Vaninbroukx M, Van de Velde M. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: A randomised controlled superiority trial. European Journal of Anaesthesiology| EJA. 2023 Mar 1;40(3):171-8. doi: 10.1097/EJA.0000000000001792.
- 452.Stessel B, Boon M, Pelckmans C, Joosten EA, Ory JP, Wyckmans W, Evers S, van Kuijk SM, Van de Velde M, Buhre WF. Metamizole vs. ibuprofen at home after day case surgery: A double-blind randomised controlled noninferiority trial. European Journal of Anaesthesiology| EJA. 2019 May 1;36(5):351-9. doi: 10.1097/EJA.0000000000000972.
- 453.Striebel HW, Hackenberger J. A comparison of a tramadol/metamizole infusion with the combination tramadol infusion plus ibuprofen suppositories for postoperative pain management following hysterectomy. Der Anaesthesist. 1992 Jun 1;41(6):354-60.
- 454.Schneider T, Mauermann E, Ilgenstein B, Jaquier C, Ruppen W. Analgesic benefit of metamizole and ibuprofen vs. either medication alone: a randomized clinical trial. Minerva Anestesiologica. 2022 Apr 13;88(6):448-56. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16346-7.
- 455.Samulak D, Michalska M, Gaca M, Wilczak M, Mojs E, Chuchracki M. Efficiency of postoperative pain management after gynecologic oncological surgeries with the use of morphine+ acetaminophen+ ketoprofen versus morphine+ metamizol+ ketoprofen. Eur. J. Gynaec. Oncol.-ISSN. 2011 Jan 1;32(2):2011.
- 456.Uzun S, Aycan IO, Erden IA, Sahin A, Aypar U. The addition of metamizole to morphine and paracetamol improves early postoperative analgesia and patient

- satisfaction after lumbar disc surgery. *Turkish Neurosurgery* 2010 Jul;20(3):341-7. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3081-10.3.
457. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Jan 1;118(1):22-31. doi: 10.1093/bja/aew391.
458. Luz M, do Amaral Lopes SA, Barreto BB, da Silva Vieira J, Tavares-Pereira J, Novaes LP, Gusmao-Flores D. Effectiveness of Dipyrone (Metamizole) in Postoperative Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2025 Feb 27:101540.
459. Kim TK. T test as a parametric statistic. *Korean journal of anesthesiology*. 2015 Dec 1;68(6):540-6. doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.540.
460. West RM. Best practice in statistics: Use the Welch t-test when testing the difference between two groups. *Annals of clinical biochemistry*. 2021 Jul;58(4):267-9. doi: 10.1177/0004563221992088.
461. Myers L, Sirois MJ. Spearman correlation coefficients, differences between. *Encyclopedia of statistical sciences*. 2004 Jul 15;12. Doi: 10.1002/0471667196.ess5050.
462. Harfaoui W, Alilou M, El Adib AR, Zidouh S, Zentar A, Lekehal B, Belyamani L, Obtel M, HARFAOUI W, Zentar Jr A, Lahcen B. Patient safety in anesthesiology: progress, challenges, and prospects. *Cureus*. 2024 Sep 16;16(9). doi: 10.7759/cureus.69540.
463. Banerjee S, MacDougall D. Nociception monitoring for general anesthesia: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2018 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://coilink.org/20.500.12592/16ljn6c>.
464. Sunde PB, Rasmussen IH, Folkersen C, Saito A, Olsen MH, Laigaard J, Papadomanolakis-Pakis N, Lunn TH, Meyhoff CS, Mathiesen O, Karlsen AP. Decision Support Tools for Adjusting Perioperative Opioid Dosing as Individualised Postoperative Pain Management: A Systematic Review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2026 Jan;70(1):e70146. doi: 10.1111/aas.70146.

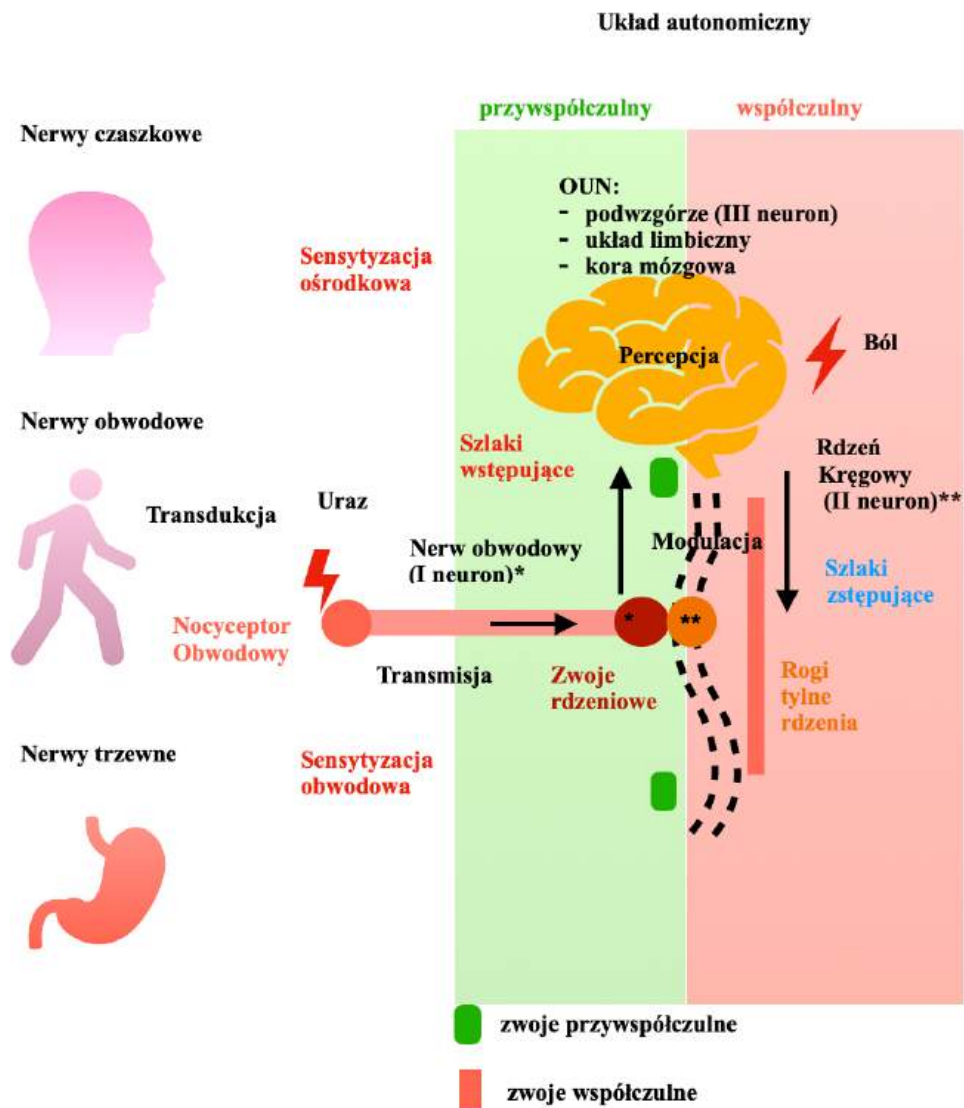
- 465.Hoenicka M, Gorki H, Traeger K, Liebold A. Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrone) in a human ex vivo model—implications for postoperative pain management. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2017 May;390(5):519-26.
- 466.Hoenicka M, Stahl L, Datzmann T, Mayer B, Omaj Q, Liebold A, Träger K. Effect of the analgesic metamizole (dipyrone) on volume balance and vasopressor use in cardiac surgery patients. *Minerva anesthesiologica*. 2022 Dec;88(12):1073-4. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16722-2.
- 467.Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, Hess T, Fritschy D. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents and actions. Supplements*. 1986 Jan 1;19:189-95.
- 468.Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, De la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European journal of anaesthesiology*. 2000 Feb;17(2):85-90. doi: 10.1046/j.1365-2346.2000.00607.x.
- 469.Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Betbesé AJ. Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos. *Medicina intensiva*. 2012 Dec 1;36(9):619-25. doi: 10.1016/j.medin.2012.02.003. Epub 2012 Mar 16.
- 470.Collares EF, Vinagre AM. Evidence of the effect of dipyrone on the central nervous system as a determinant of delayed gastric emptying observed in rats after its administration. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2003;36:1375-82.doi: 10.1590/s0100-879x2003001000014.
- 471.Terkelsen AJ, Mølgaard H, Hansen J, Andersen OK, Jensen TS. Acute pain increases heart rate: differential mechanisms during rest and mental stress. *Autonomic Neuroscience*. 2005 Aug 31;121(1-2):101-9. doi: 10.1016/j.autneu.2005.07.001. PMID: 16081322
- 472.Baddal N, Conkbayir C, Erdemli O, Karadeniz U, Tezcan B, Oztas DM, Beyaz MO, Ugurlucan M, Yildiz Y, Yavas S. Comparison of fentanil and remifentanil for

- coronary artery surgery with low ejection fraction. *Archives of Medical Science- Atherosclerotic Diseases*. 2020 Mar 6;5(1):20-6. doi: 10.5114/amsad.2020.93528.
- 473.Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschaikowsky AK. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesthesia & Analgesia*. 2003 Aug 1;97(2):488-91. doi: 10.1213/01.ANE.0000072741.78244.C0.
- 474.Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, Reichenbach S, Scherer M. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015 Apr 13;10(4):e0122918. doi: 10.1371/journal.pone.0122918.
- 475.do Amaral AP, da Silva Barbosa MS, de Souza VC, Ramos IL, Guedes RC. Drug/nutrition interaction in the developing brain: dipyrrone enhances spreading depression in rats. *Experimental neurology*. 2009 Oct 1;219(2):492-8. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.06.017.
- 476.Kobal G, Raab W. The effects of analgesics on pain-related somatosensory evoked potentials. *Agents and actions. Supplements*. 1986;19:75-88.
- 477.Nasretudinov A, Vinokurova D, Lemale CL, Burkhanova-Zakirova G, Chernova K, Makarova J, Herreras O, Dreier JP, Khazipov R. Diversity of cortical activity changes beyond depression during Spreading Depolarizations. *Nature Communications*. 2023 Nov 25;14(1):7729. doi: 10.1038/s41467-023-43509-3.
- 478.Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, Scheel M, Kang EJ, Pinczolits A, Grozea C, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain*. 2012 Mar 1;135(3):853-68. doi: 10.1093/brain/aww010.
- 479.Bakhet WZ, Wahba HA, El Fiky LM, Debis H. Preemptive local anesthetic infiltration reduces opioid requirements without attenuation of the intraoperative electrical stapedial reflex threshold in pediatric cochlear implant surgery. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2020 Jul 1;36(3):366-70. doi: 10.4103/joacp.JOACP_18_19.
- 480.Choi JJ, Jo YY, Kim SH, Jung WS, Lee D, Kim KY, Kwak HJ. Remifentanyl-sparing effect of pectoral nerve block type II in breast surgery under surgical pleth

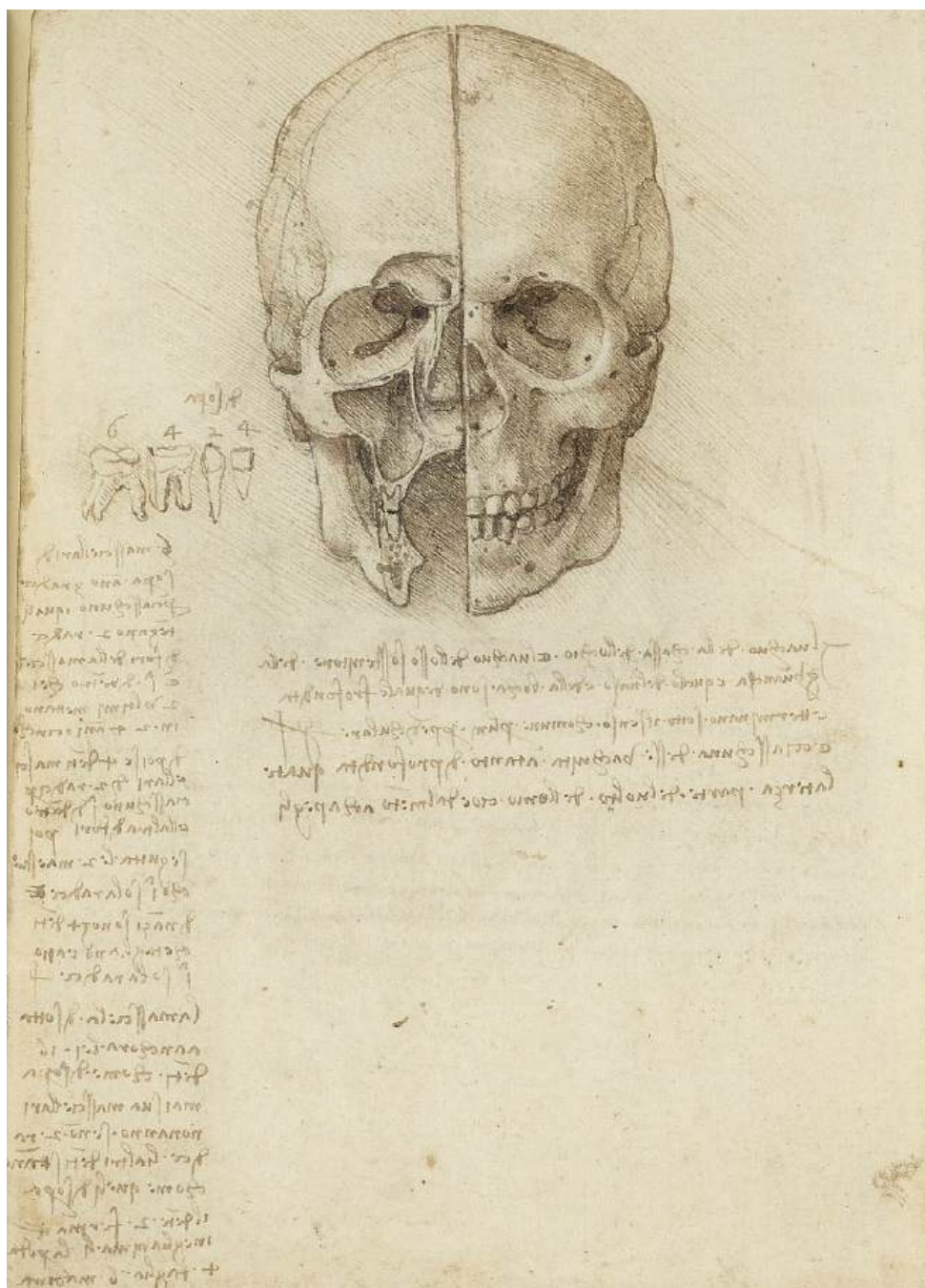
- index-guided analgesia during total intravenous anesthesia. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Aug 7;8(8):1181. doi: 10.3390/jcm8081181.
481. Alsaadi D, Low L, Ting J, Craughwell M, McDonnell J, Lowery A, Sweeney K. Pre-emptive paracetamol reduces intra-operative opioid use in patients undergoing day-case oncologic breast surgery. *EXCLI journal*. 2024 Feb 29;23:356. doi: 10.17179/excli2023-6804.
482. Bakhet WZ, El Fiky LM, Debis HA. Intravenous lidocaine reduces perioperative opioids without negatively affecting the electrical stapedial reflex threshold in pediatric cochlear implants. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2021 Apr 20;13(1). doi: 10.1186/s42077-021-00153-7.
483. Kaszyński M, Stankiewicz B, Kalicka A, Mikołaj K, Olszanecka M, Rybka Z, Witt P, Darowski M, Pągowska-Klimek I. Comparison of Opioid Consumption During Paediatric Anaesthesia with and Without a Mandatory Protocol: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025 Oct 22;14(21):7481. doi: 10.3390/jcm14217481.
484. Marjanović Kavangh M, Kružić S, Đurić Vuković K, Bumber B. Postoperative pain following functional endoscopic sinus surgery. *Acta clinica Croatica*. 2022 Oct 31;61(Supplement 4):56-62. doi: 10.20471/acc.2022.61.s4.7.
485. Rengo C, Fiorino A, Cucchi A, Nappo A, Randellini E, Calamai P, Ferrari M. Patient-reported outcomes and complication rates after lateral maxillary sinus floor elevation: a prospective study. *Clinical oral investigations*. 2021 Jul;25(7):4431-44.. doi: 10.1007/s00784-020-03755-x.
486. Trninić Z, Spahalić M, Galić G, Kozomara D, Lasić V, Bevanda D, Šutalo N. Pain intensity scales comparison in patient with abdominal pain. *Psychiatria Danubina*. 2017 Sep 13;29(suppl. 4):127-32.
487. Gajasinghe S, Wijayaratna M, Abayadeera A. Correlation between numerical rating scale (NRS) and visual analogue scale (VAS) in assessment of pain in post operative patients. *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*. 2010 Nov 29;18(2). doi: 10.4038/slja.v18i2.2445.

- 488.Hum B, Christophides A, Jin Z, Elias M, Taneja K, Bergese SD. The validity and applications of the analgesia nociception index: A narrative review. *Frontiers in Surgery*. 2023 Aug 10;10:1234246. doi: 10.3389/fsurg.2023.1234246.
- 489.Luo J, Zhu HQ, Gou B, Wang XQ. Neuroimaging assessment of pain. *Neurotherapeutics*. 2022 Sep 1;19(5):1467-88. doi: 10.1007/s13311-022-01274-z.
- 490.Reddan MC, Wager TD. Modeling pain using fMRI: from regions to biomarkers. *Neuroscience bulletin*. 2018 Feb;34(1):208-15. doi: 10.1007/s12264-017-0150-1.
- 491.Lopes S, Rocha G, Guimarães-Pereira L. Artificial intelligence and its clinical application in Anesthesiology: a systematic review. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2024 Apr;38(2):247-59. doi: 10.1007/s10877-023-01088-0.
- 492.Shanthanna, H., Uppal, V. and Joshi, G.P., 2021. Intraoperative nociception monitoring. *Anesthesiology clinics*, 39(3), pp.493-506. doi: 10.1016/j.anclin.2021.03.008.
- 493.Coeckelenbergh S, Boelefahr S, Alexander B, Perrin L, Rinehart J, Joosten A, Barvais L. Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2024 Apr;38(2):487-504. doi: 10.1007/s10877-023-01111-4.

10. ZESTAWIENIE RYCIN

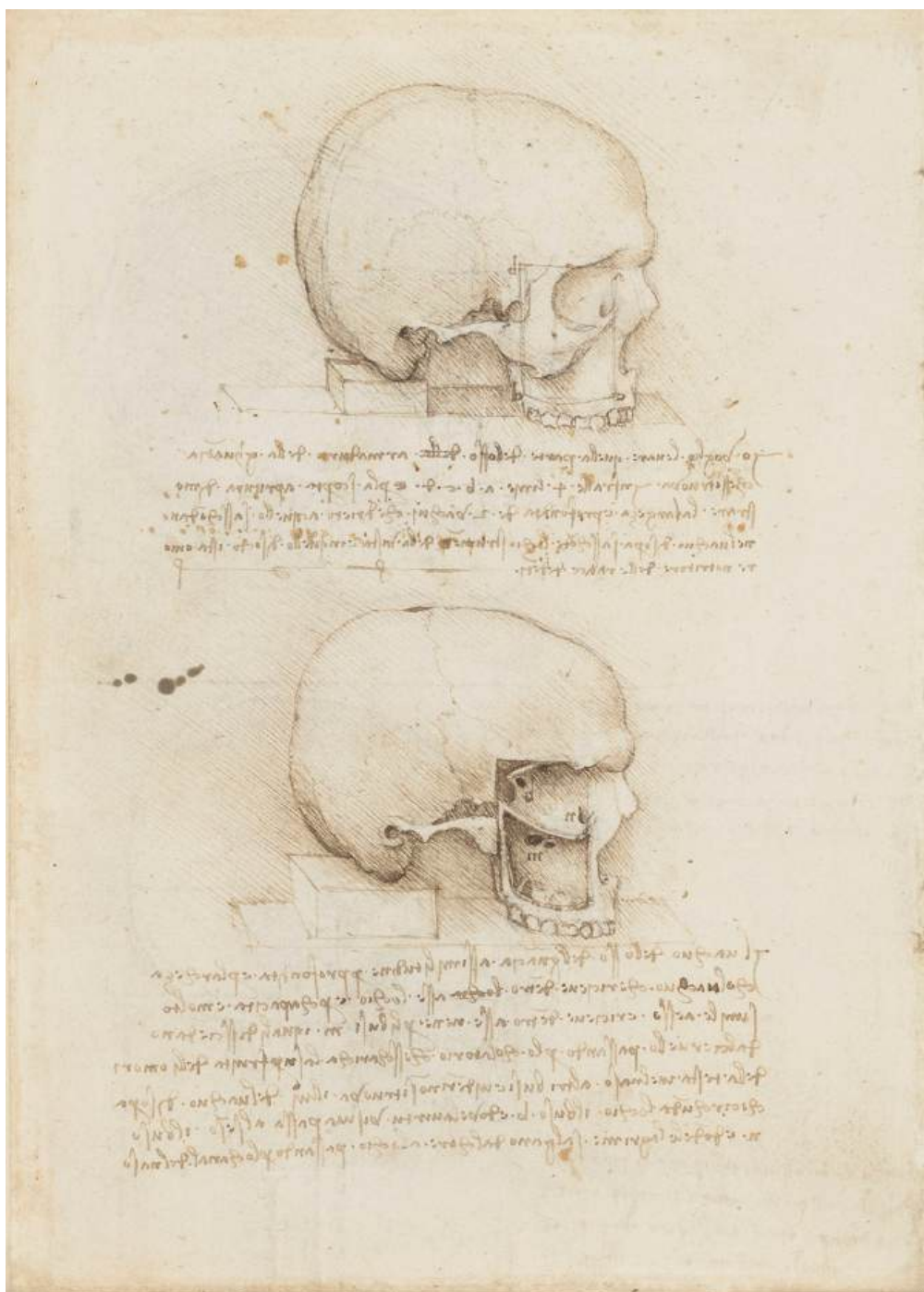


Rycina 1. Uproszczony schemat powstawania bólu ostrego



Rycina 2. RCIN 919058v. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.

[pióro i atrament na czarnej kredzie na papierze, 183 × 130 mm; Zbiory Zamku Windsor, Biblioteka Królewska. Royal Collection Trust/©, Jego Królewska Mość Król Karol III 2023, pozycja piśmiennictwa nr 34, CC BY-NC-ND 4.0]



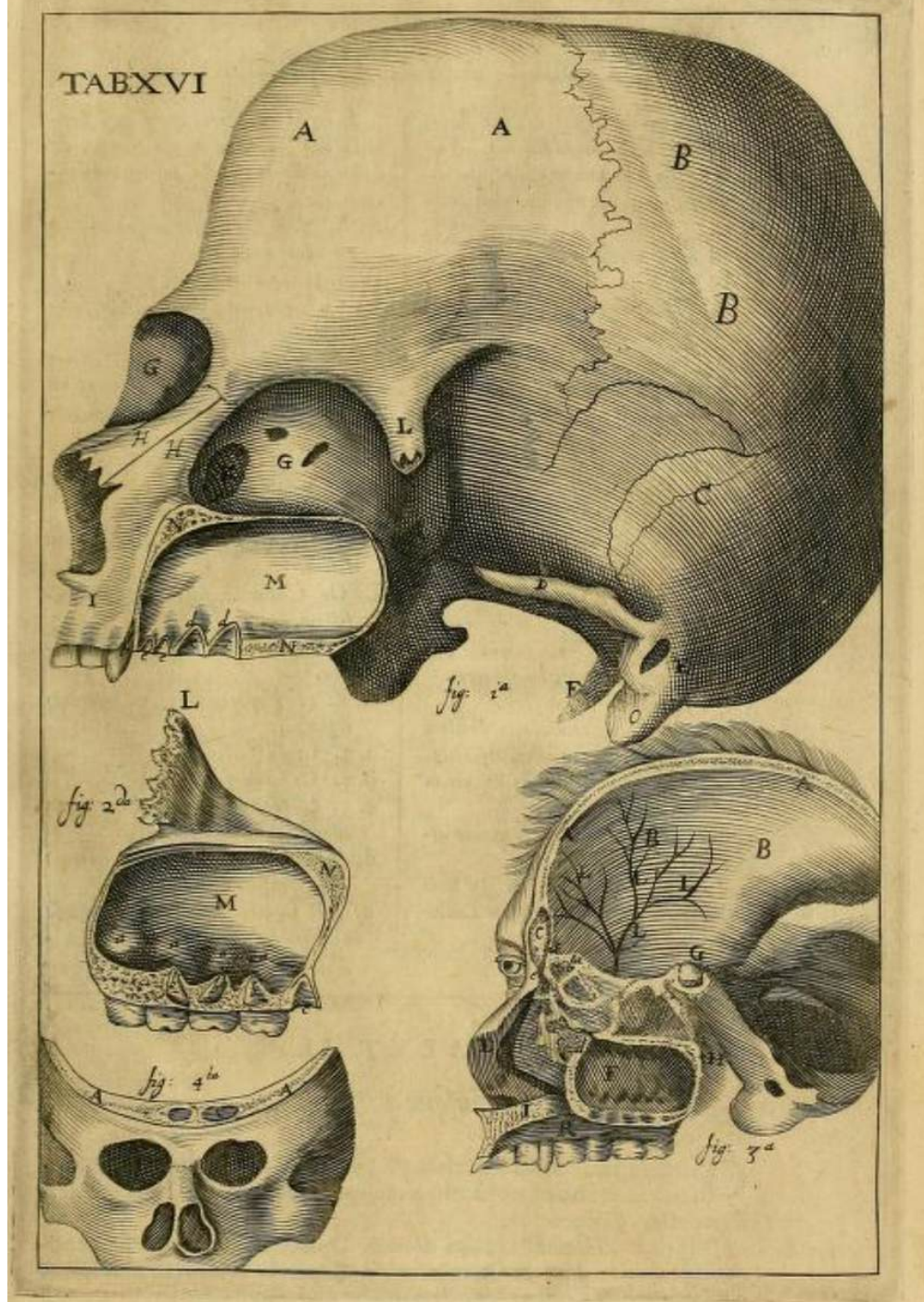
Rycina 3. RCIN 919057v. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.

[pióro i atrament na czarnej kredzie na papierze, 188 × 134 mm; Zbiory Zamku Windsor; Biblioteka Królewska. Royal Collection Trust/© Jego Królewska Mość Król Karol III 2023, pozycja piśmiennictwa nr 34, CC BY-NC-ND 4.0]



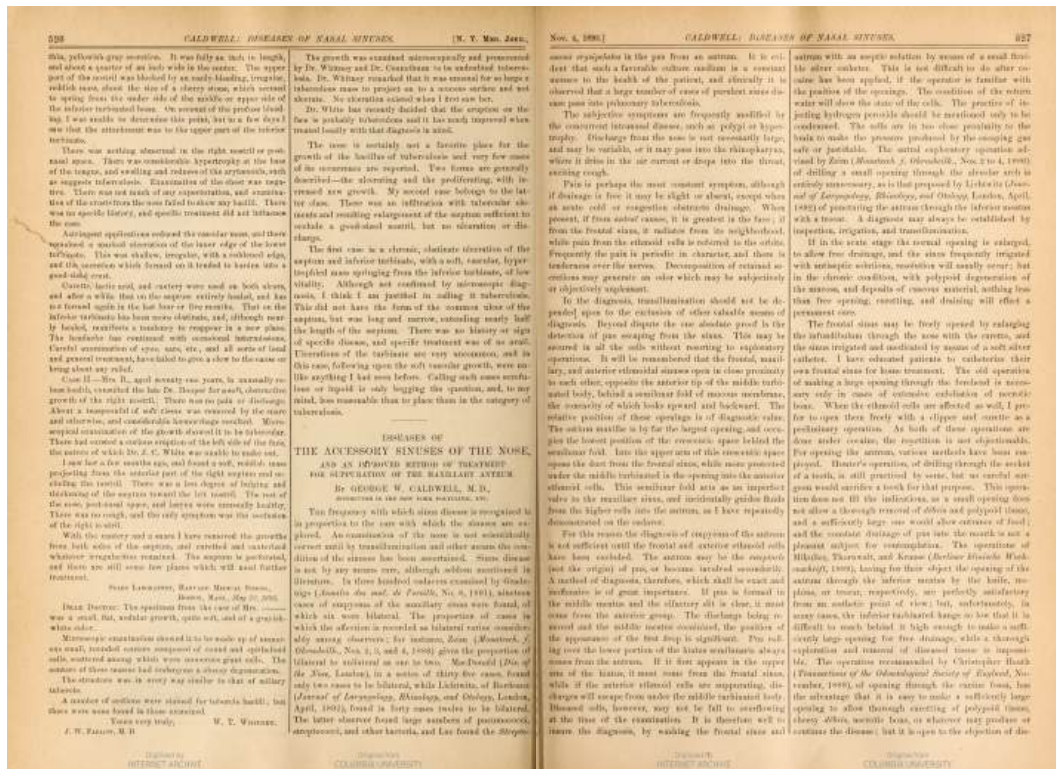
Rycina 4. RCIN 919057r. Leonardo da Vinci, Przekrój czaszki, 1489.

[pióro i atrament na czarnej kredzie na papierze, 188 × 134 mm; Zbiory Zamku Windsor, Biblioteka Królewska. Royal Collection Trust/© Jego Królewska Mość Król Karol III 2023, pozycja piśmiennictwa nr 34, CC BY-NC-ND 4.0]



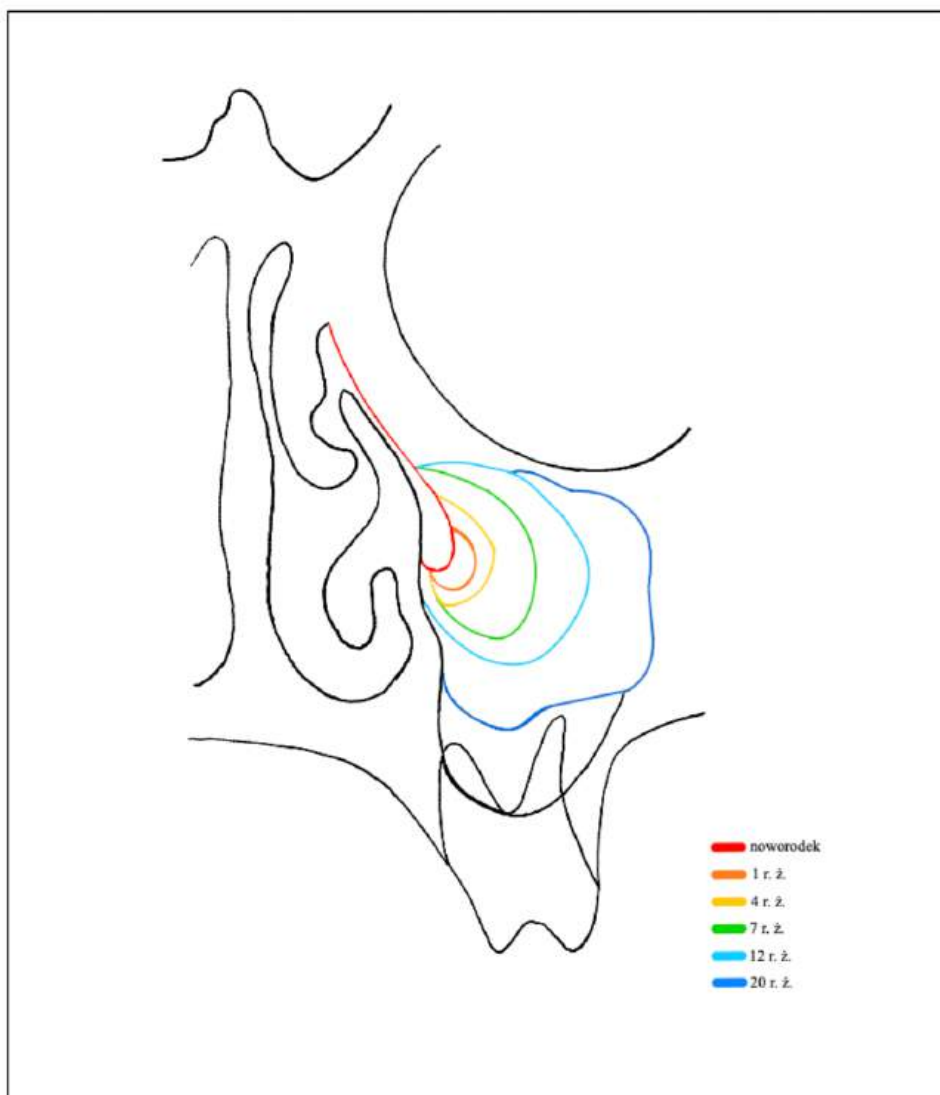
Rycina 5. Nathaniel Highmore, *Corporis Humani Disquisitio Anatomica*.

[Highmore N. *Corporis humani disquisitio anatomica*. The Hague: Samuel Brown, str.227; Wydanie I, druk 1651, Internet Archive, Free Digital Library]



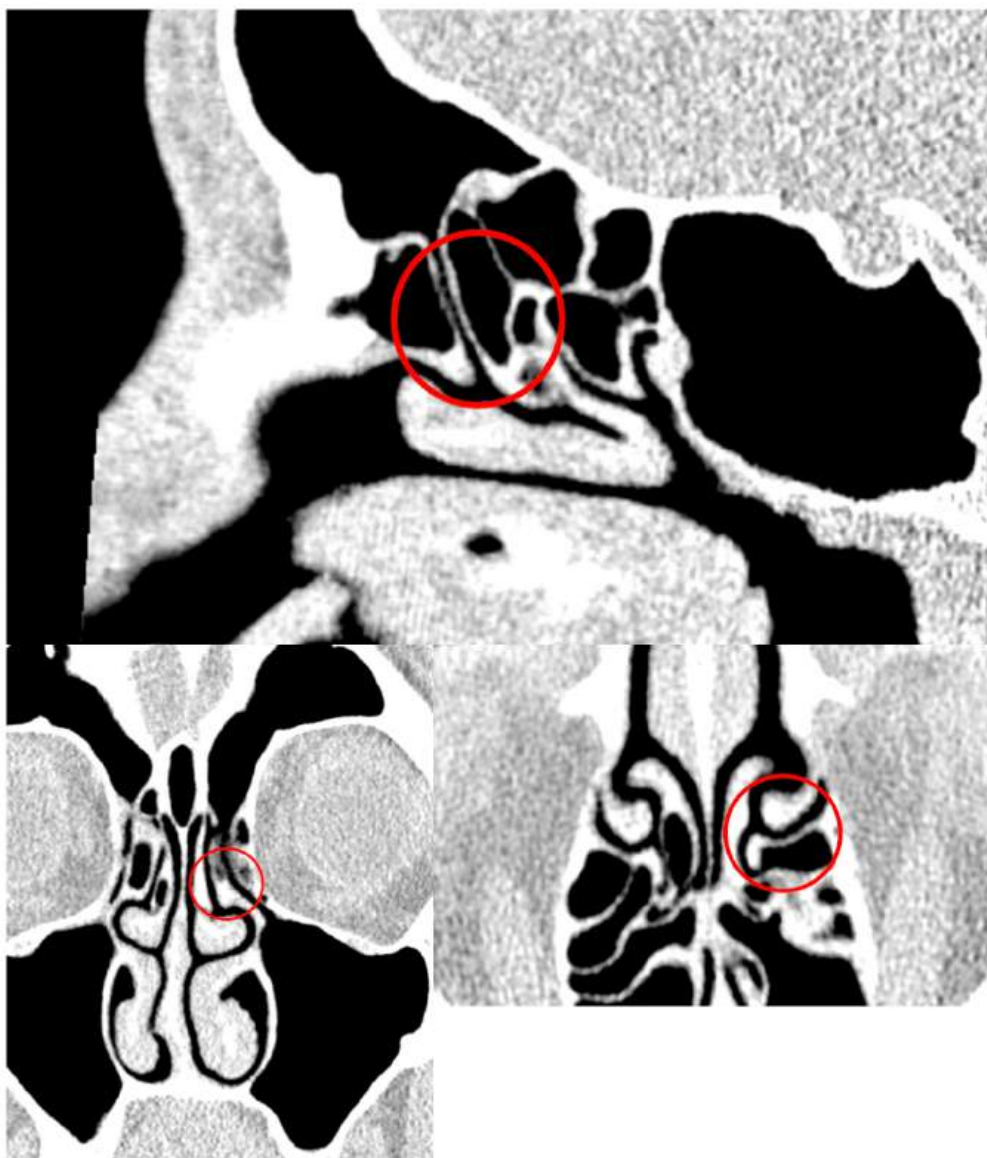
Rycina 6. Artykul George'a Caldwell'a

[The Accessory Sinuses of the Nose and an Improved Method of Treatment for Suppuration of the Maxillary Antrum G.W. Caldwell, N.Y.Med.Jour 1893 Nov. 4, p. 526-528, Internet Archive, Free Digital Library, zasoby Biblioteki Uniwersytetu Columbia]



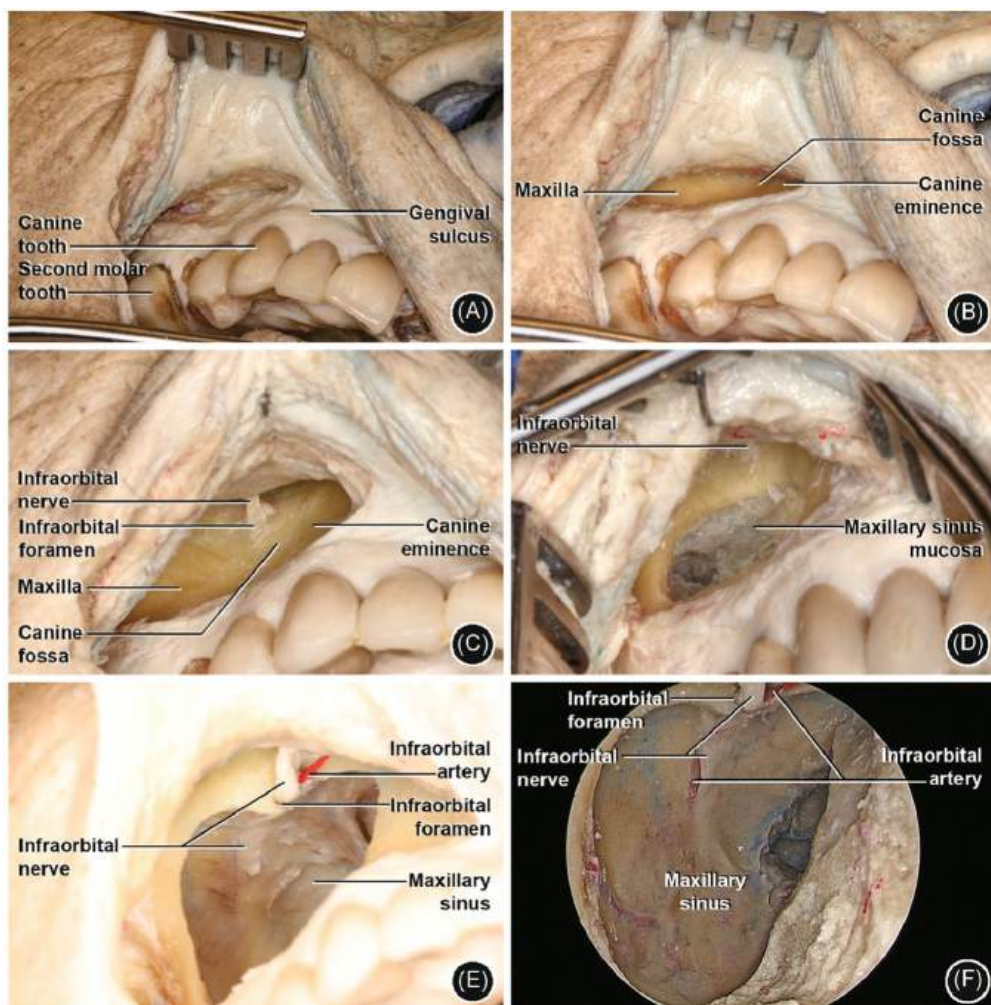
Rycina 7. Rozwój zatoki szczękowej

[schemat, przekrój czołowy, modyfikacja na podstawie: Dieulaufé L., Dieulaufé R.: *L'enfant. Morphologic-Evolution Anatomie médico-chirurgicale. Libraire J.-B. Baillière et Fils, Paris 1933, cytowane przez pozycję piśmiennictwa nr 52]*



Rycina 8. Kompleks ujściowo-przewodowy

[obrazy TK; materiał uzyskany dzięki uprzejmości Pana dr hab. med. Tomasza Gotliba, Klinika Otolaryngologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny]

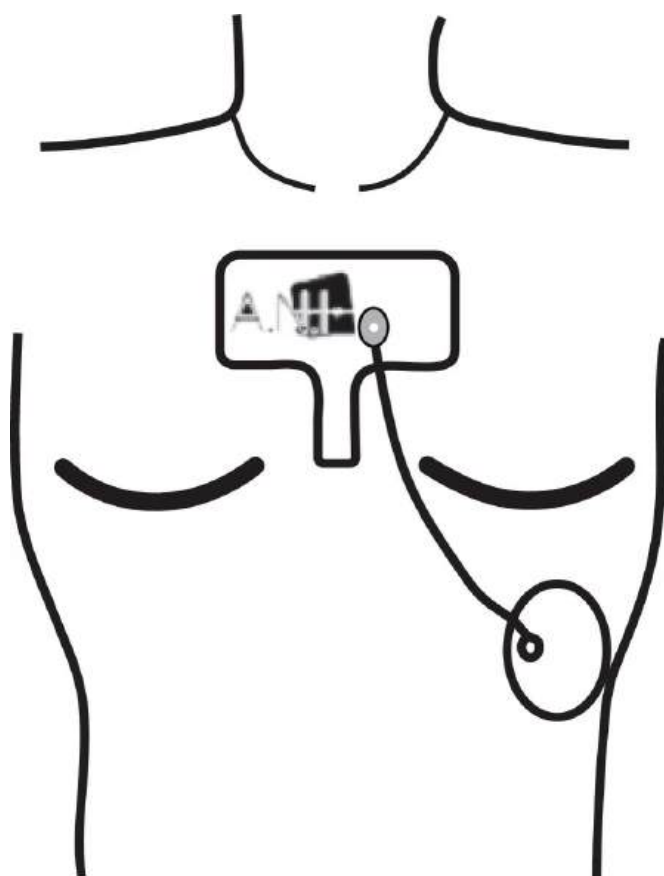


Rycina 9. Antrostomia przednia metodą Caldwell-Luca

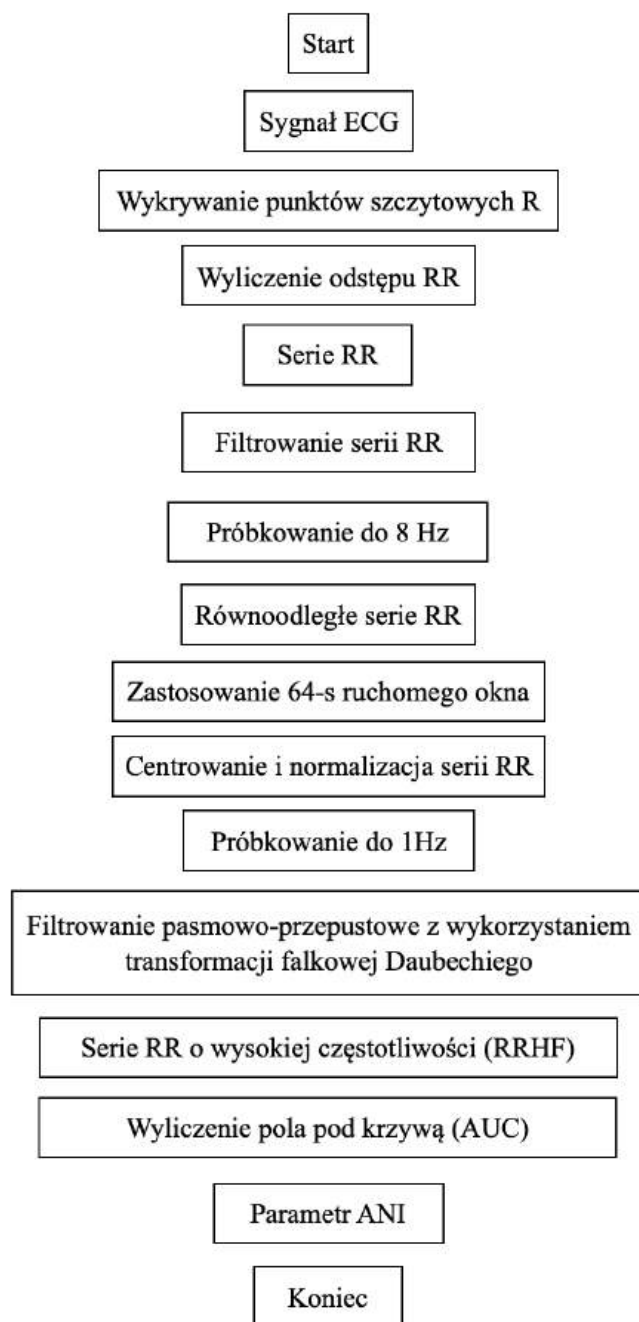
[(A) Prawa strona: nacięcie między kłami a drugim zębem trzonowym, około 5 mm nad bruzdą dziąsłową; (B) odwarstwienie okostnej szczęki i identyfikacja dołu kła i wyniosłości dolnej i przyśrodkowej; (C) identyfikacja IOF i ION w obszarze środkowo-górnym; (D) okienko w ścianie przedniej (3 cm średnicy) z wizualizacją błony śluzowej zatoki szczękowej. ION w obszarze środkowo-górnym; (E) usunięcie błony śluzowej zatoki i otwarcie do jamy MS. Wizualizacja ION i IOA; (F) 4 mm endoskop 0 stopni, widok przedni MS z ION i IOA w ścianie tylnej. Zastosowane skróty: IOA - tętnica podoczodołowa, IOF - otwór podoczodołowy, ION - nerw podoczodołowy, MS - zatoka szczękowa [pozycja piśmiennictwa: 85, CC BY-NC-ND 4.0]



Rycina 10. Monitor ANI

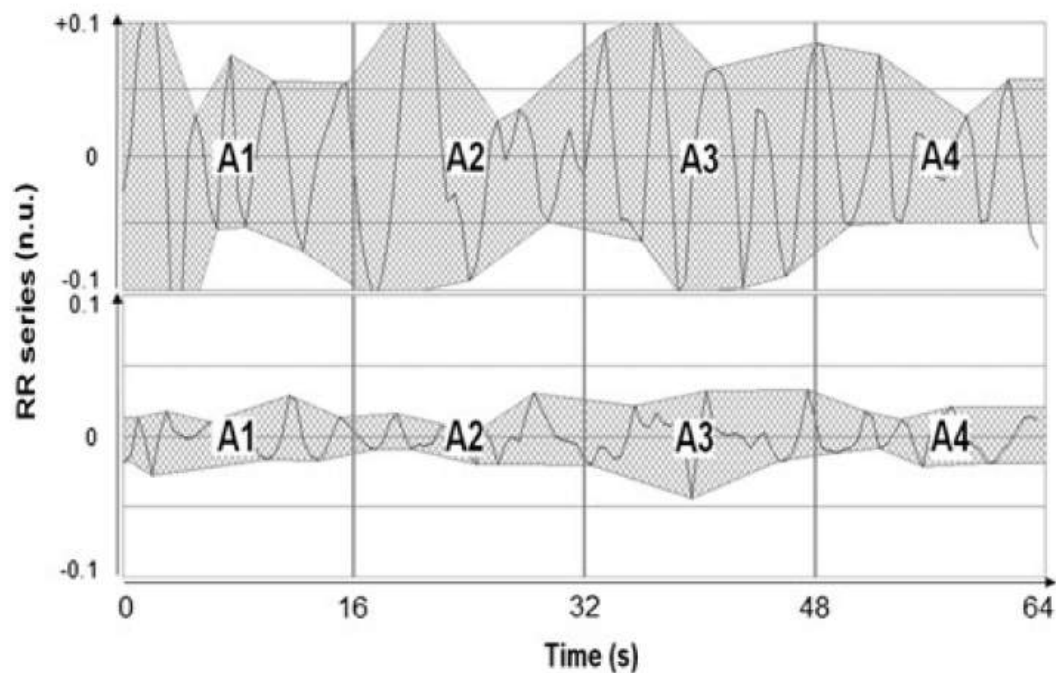


Rycina 11. Schemat prawidłowego podłączenia elektrod AN



Rycina 12. Schemat blokowy wyliczeń parametru ANI

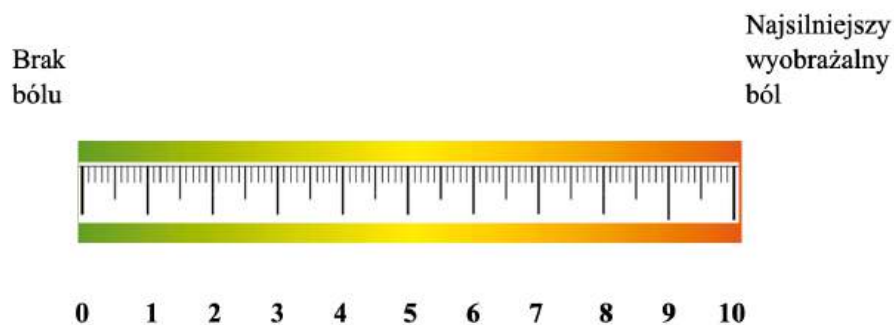
[na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 296].



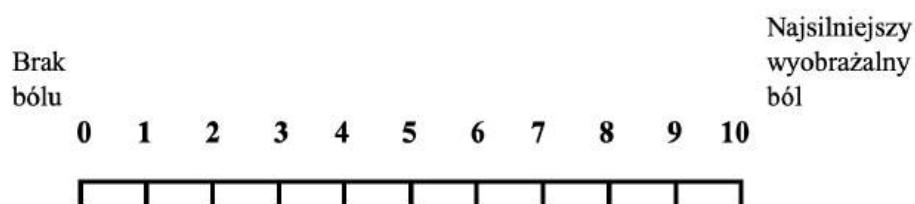
Rycina 13. Zapis serii R-R w dwóch różnych stanach równowagi analgezji/nocycepcji podczas znieczulenia ogólnego

[Znormalizowane i przefiltrowane serie R-R (linie ciągłe). A1, A2, A3 i A4 to obszary w których mierzono wpływ oddechu na serię R-R (szare pola). Górny panel przedstawia stan wysokiej aktywności układu przywspółczulnego z wysoką analgezią, a panel dolny przedstawia stan niskiej aktywności układu przywspółczulnego z niedostatecznym stanem analgezji, w którym tętno pacjenta i ciśnienie krwi są podwyższone. Cykl oddechowy ma większy wpływ na serię R-R w górnym panelu; na podstawie pozycji piśmiennictwa: 302]

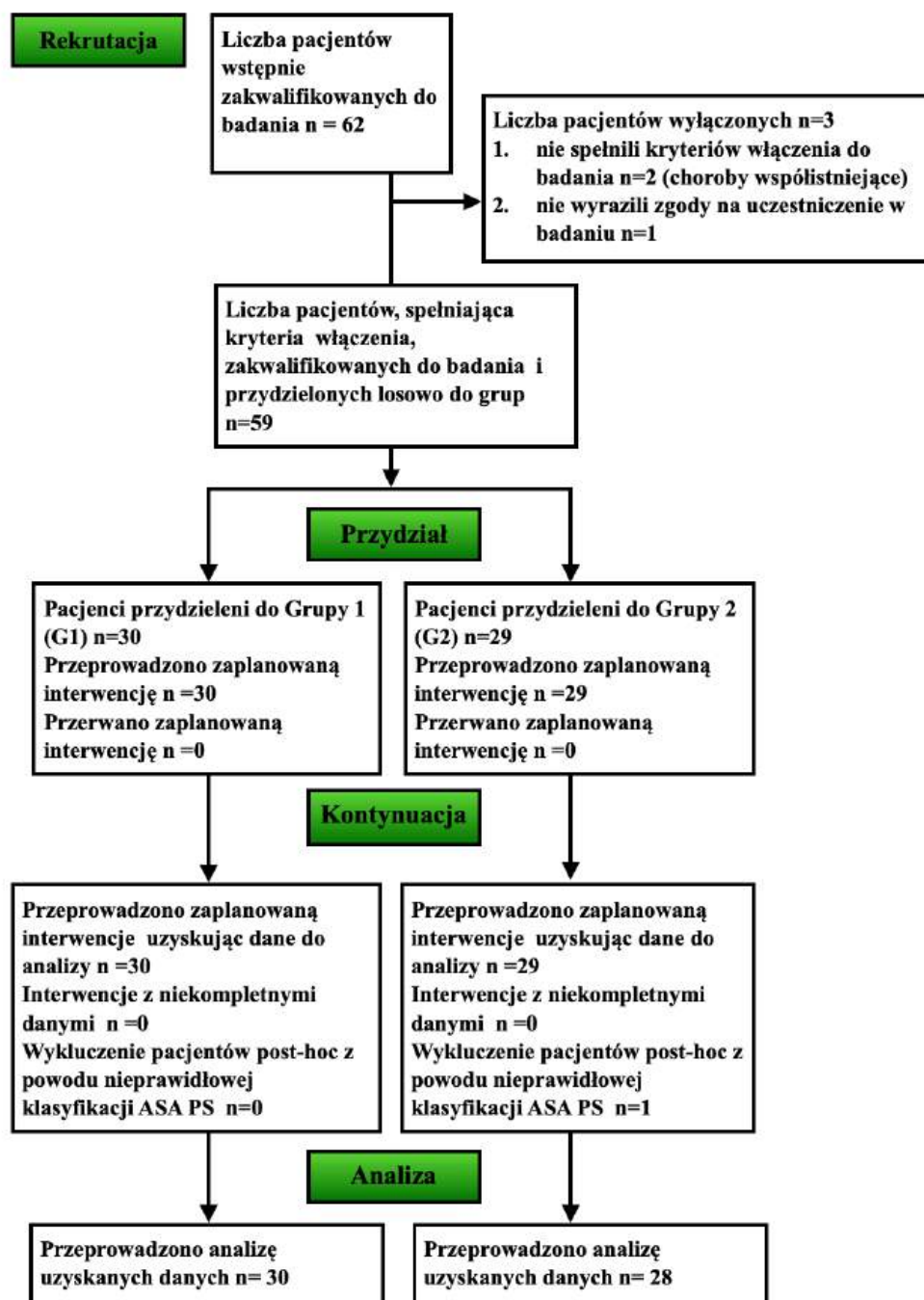
Skala wizualno-analogowa (ang. Visual Analogue Scale, VAS)



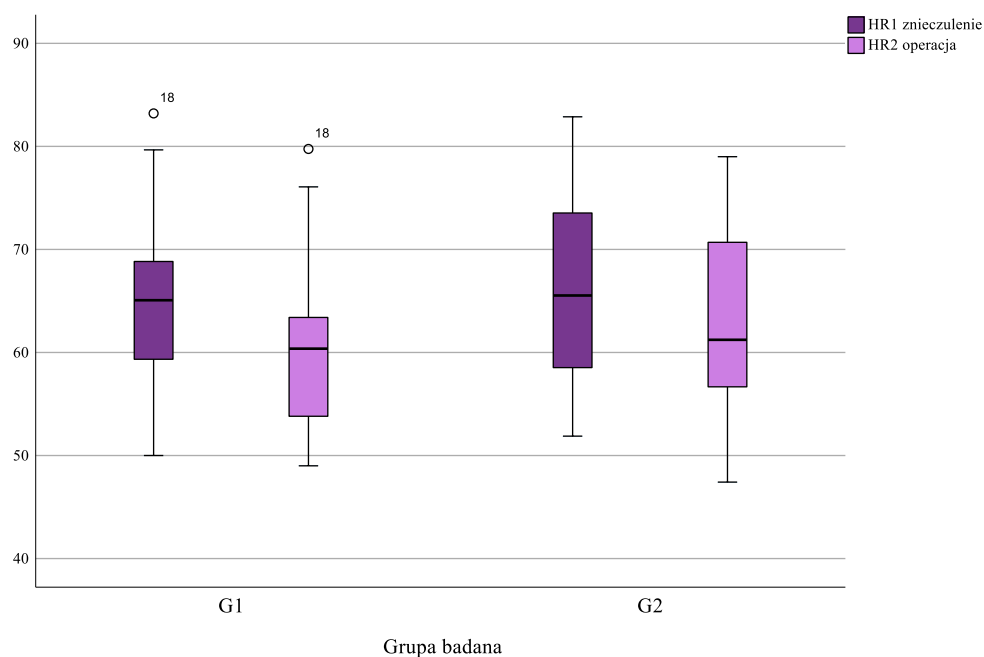
Skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale, NRS)



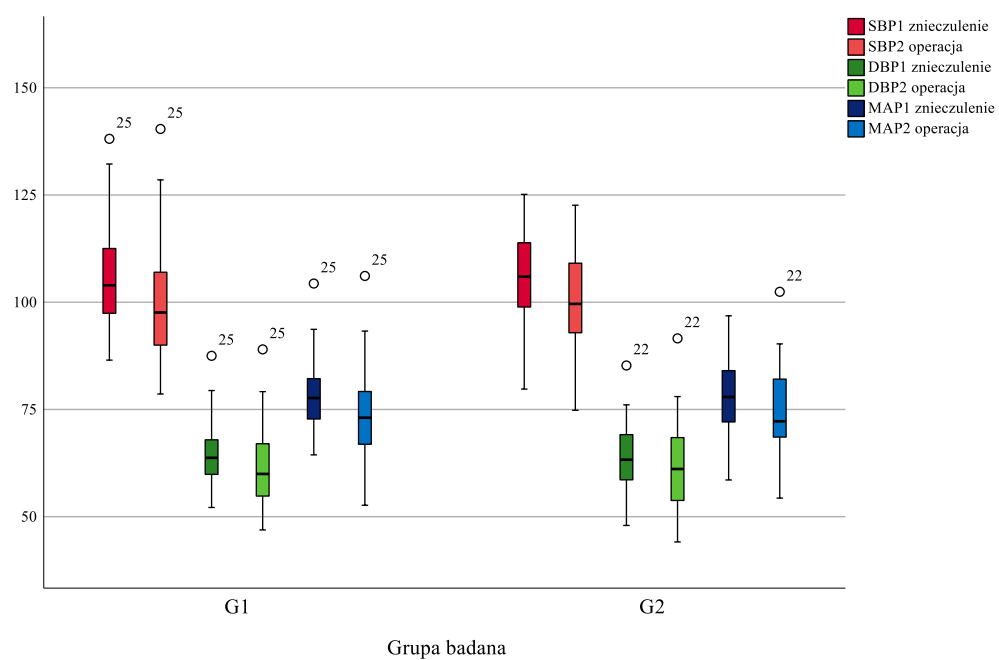
Rycina 14. Skale oceny bólu NRS i VAS



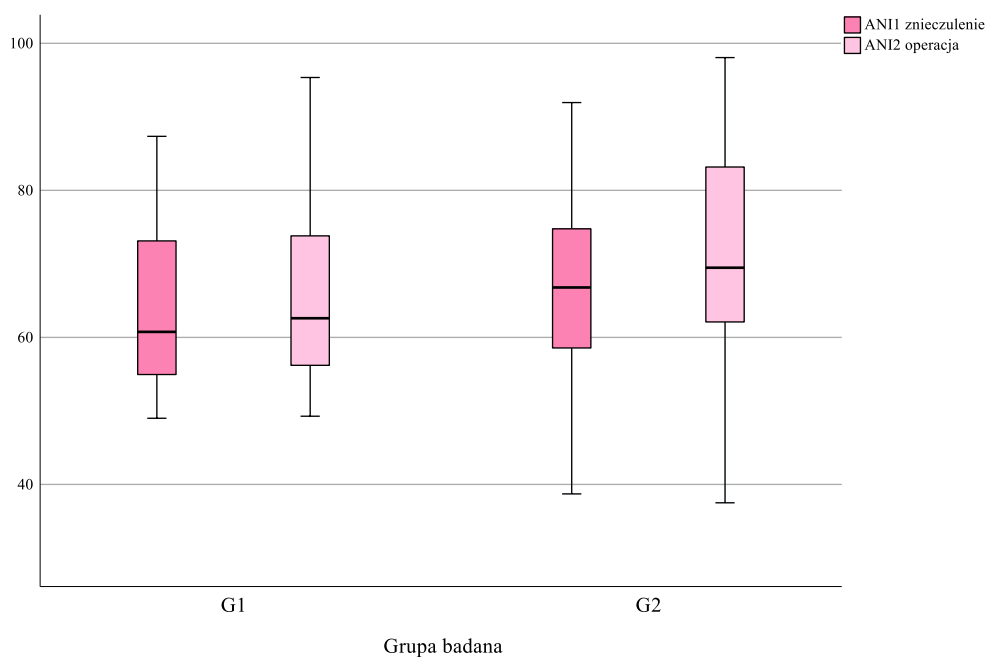
Rycina 15. Diagram sekwencji działań podczas procedury kwalifikacji pacjentów do badania klinicznego



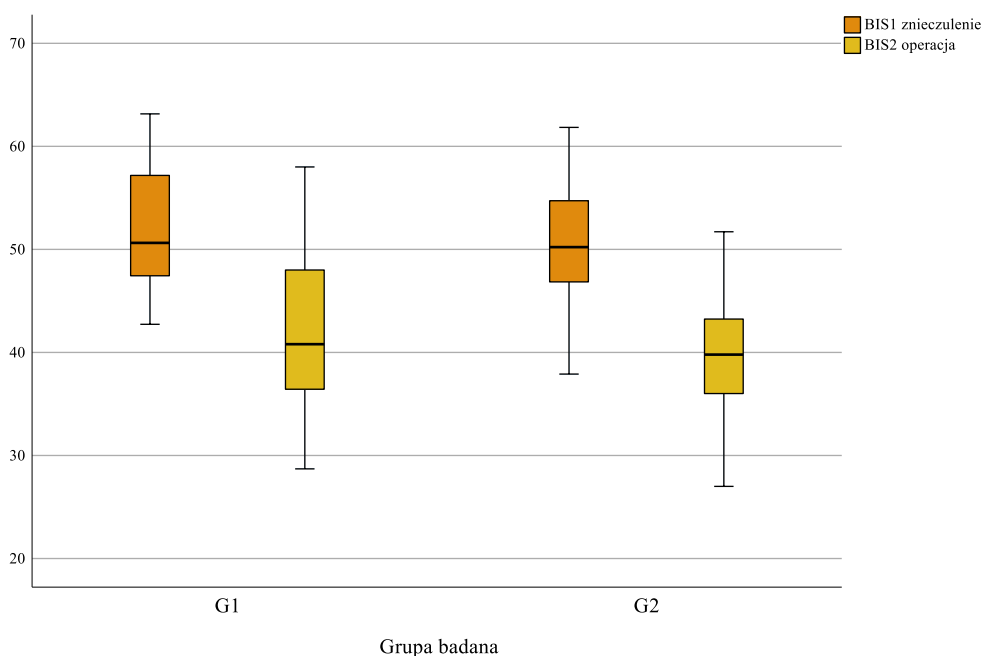
Rycina 16. Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości częstości rytmu serca (/min) podczas znieczulenia (HR1) i operacji (HR2) w badanych grupach



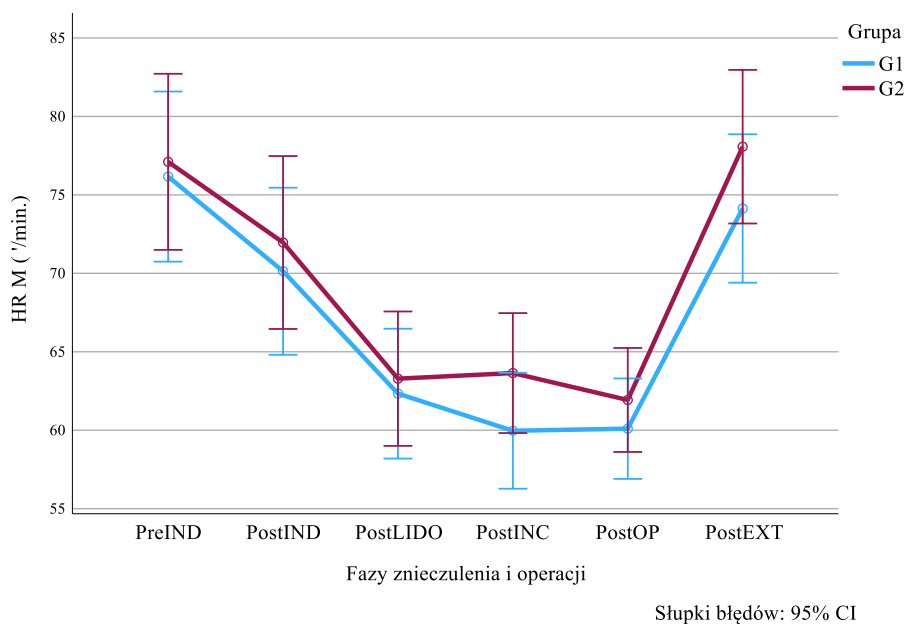
Rycina 17. Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości ciśnienia tętniczego (mmHg) podczas znieczulenia (SBP1, DBP1, MAP1) i operacji (SBP2, DBP2, MAP2) w badanych grupach



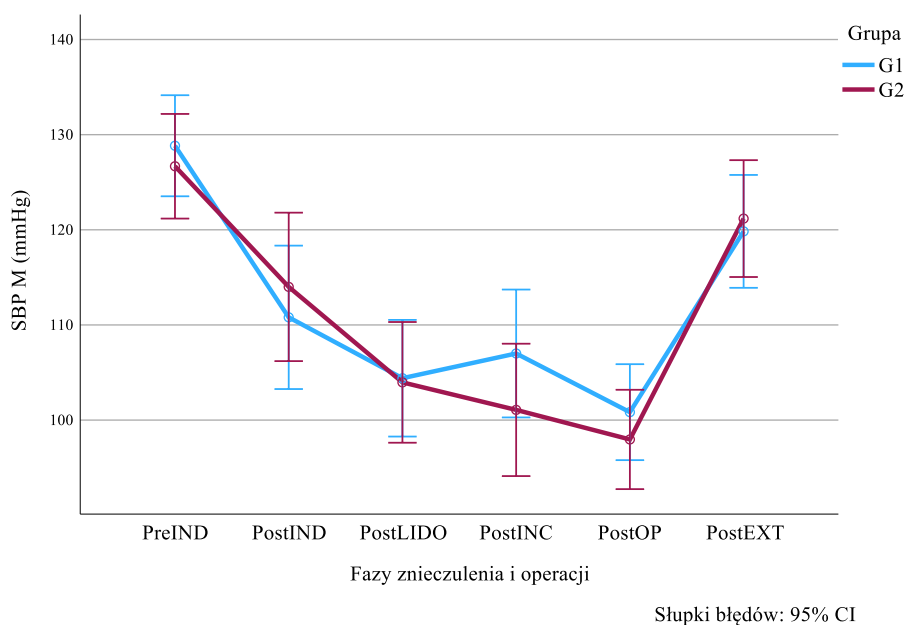
Rycina 18. Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości indeksów ANI (-) podczas znieczulenia (ANI1) i operacji (ANI2) w badanych grupach



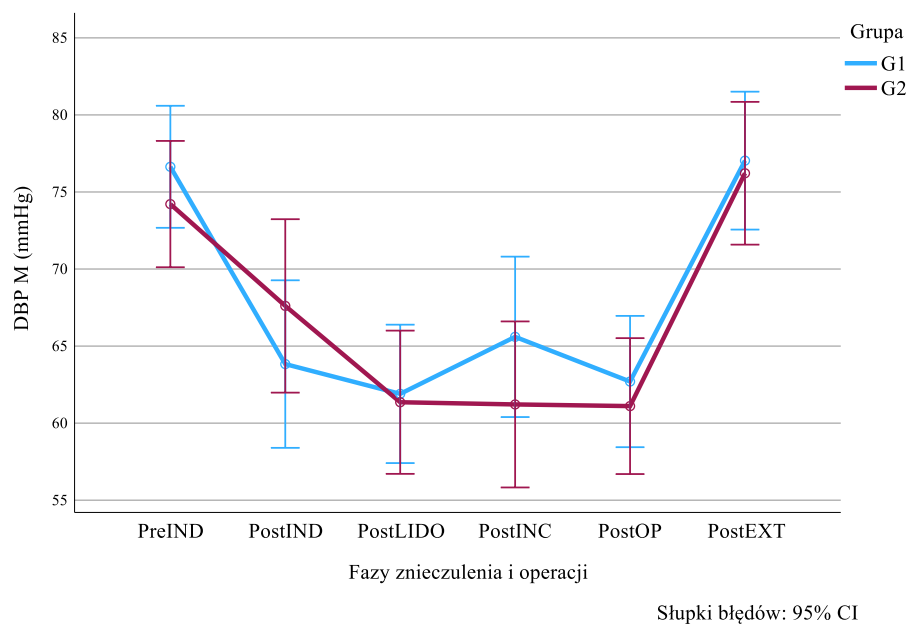
Rycina 19. Wykres ramka-wąsy. Średnie wartości indeksów BIS (-) podczas znieczulenia (BIS1) i operacji (BIS2) w badanych grupach



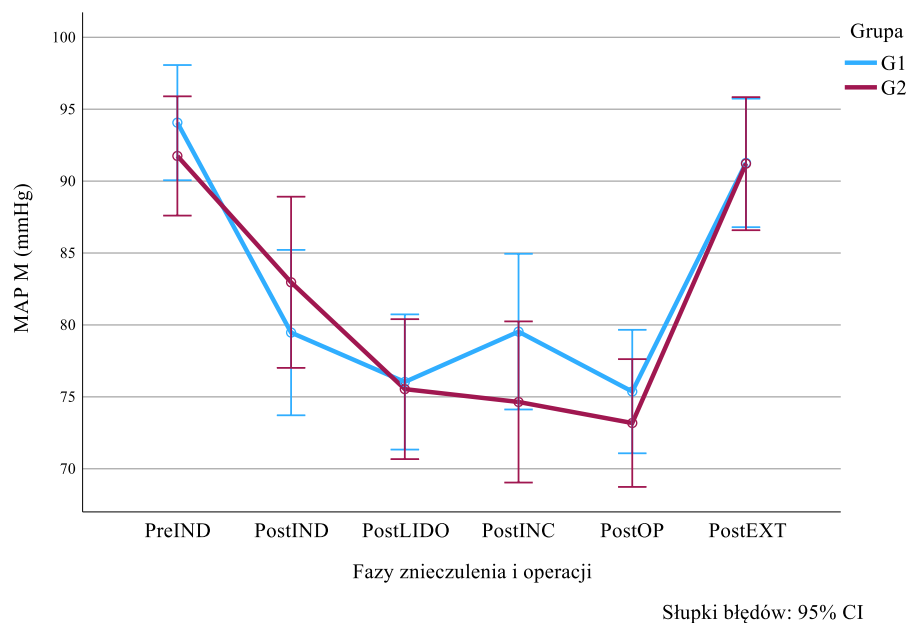
Rycina 20. Wykres liniowy. Średnie wartości HR (/min) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach



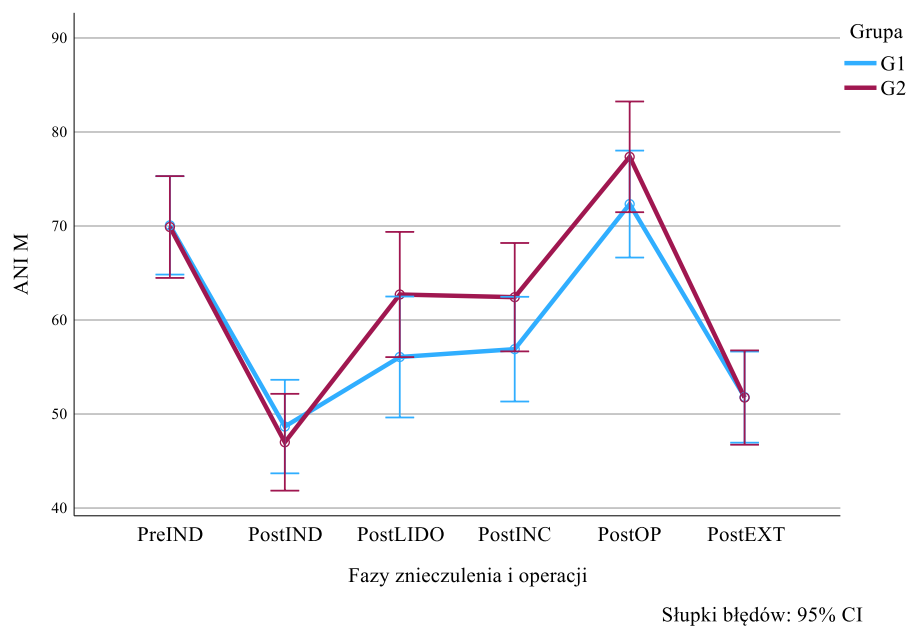
Rycina 21. Wykres liniowy. Średnie wartości SBP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach



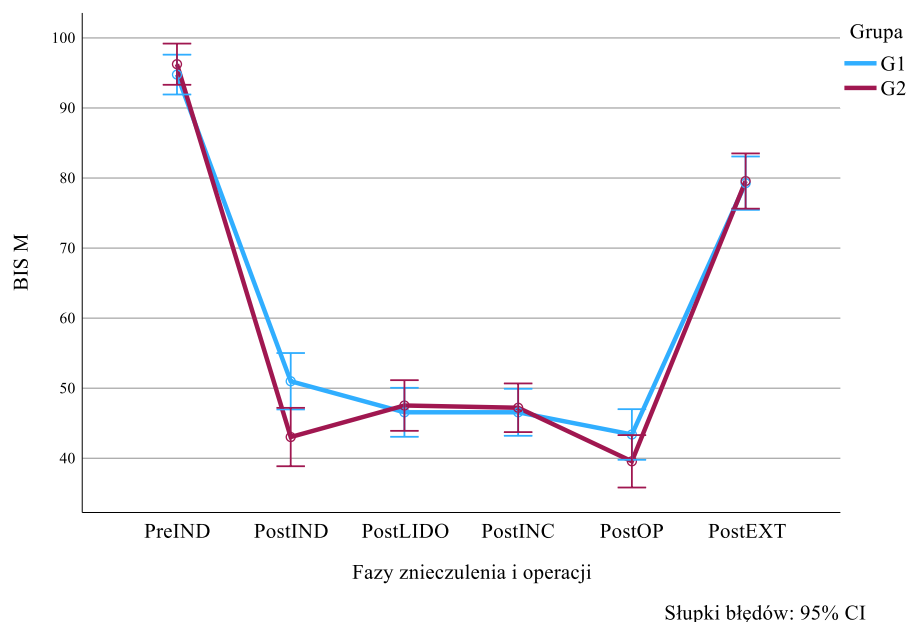
Rycina 22. Wykres liniowy. Średnie wartości DBP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach



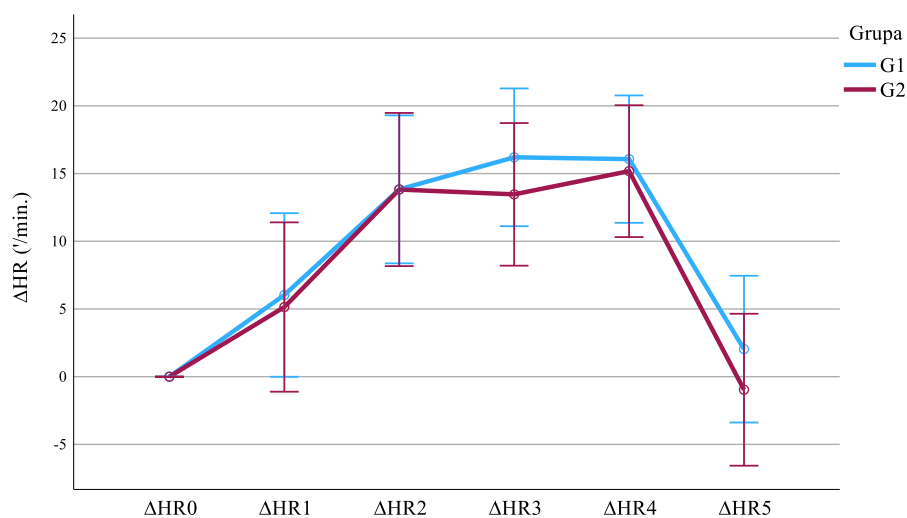
Rycina 23. Wykres liniowy. Średnie wartości MAP (mmHg) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach



Rycina 24. Wykres liniowy. Średnie wartości ANI (–) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach

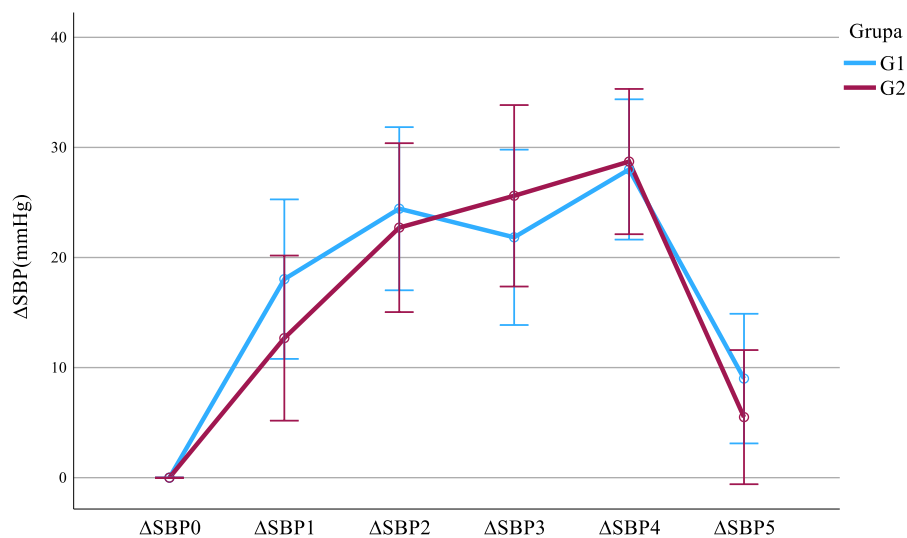


Rycina 25. Wykres liniowy. Średnie wartości BIS (–) z 95% CI w punktach czasowych podczas znieczulenia i operacji w badanych grupach



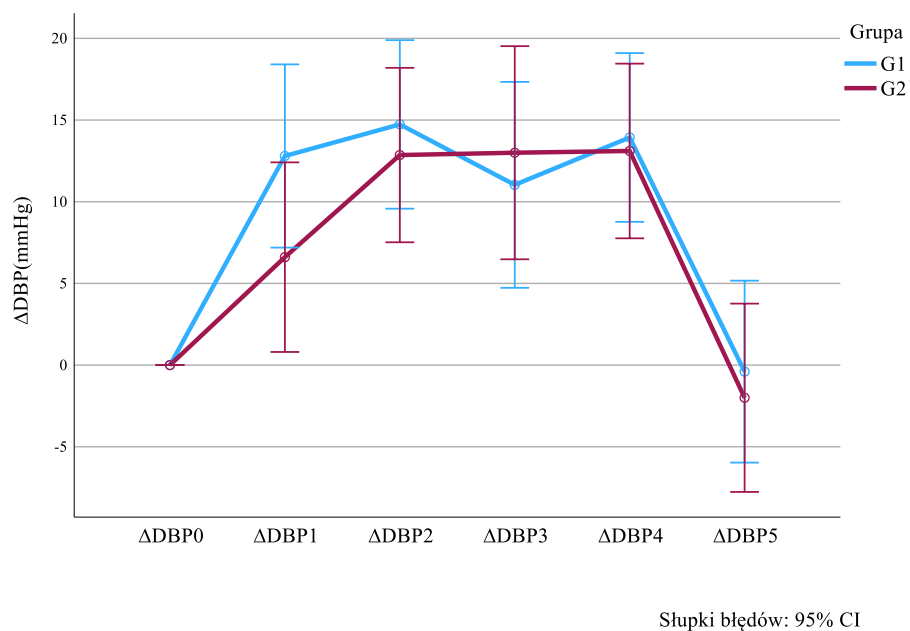
Słupki błędów: 95% CI

Rycina 26. Wykres liniowy. Δ HR (1/min) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji

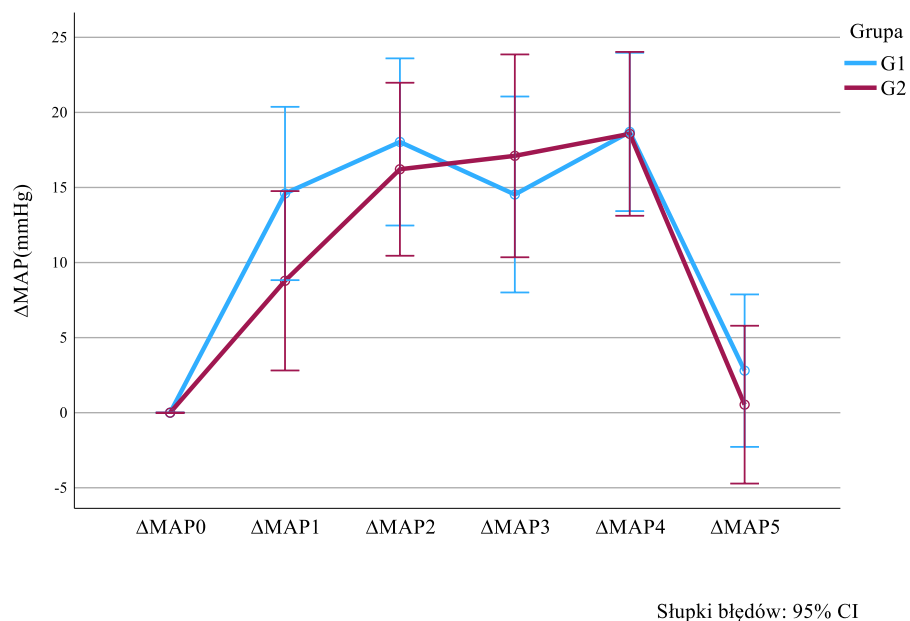


Słupki błędów: 95% CI

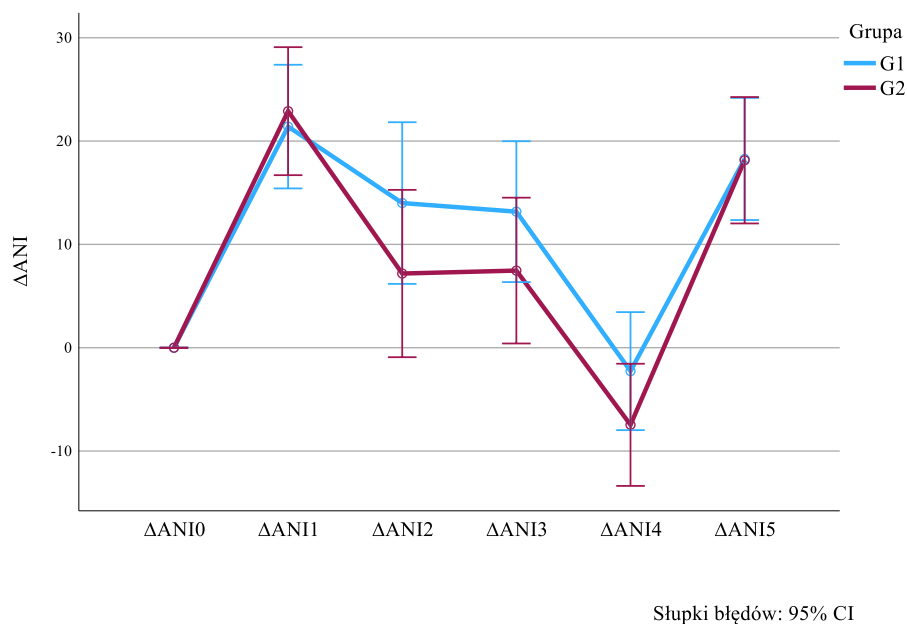
Rycina 27. Wykres liniowy. Δ SBP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji



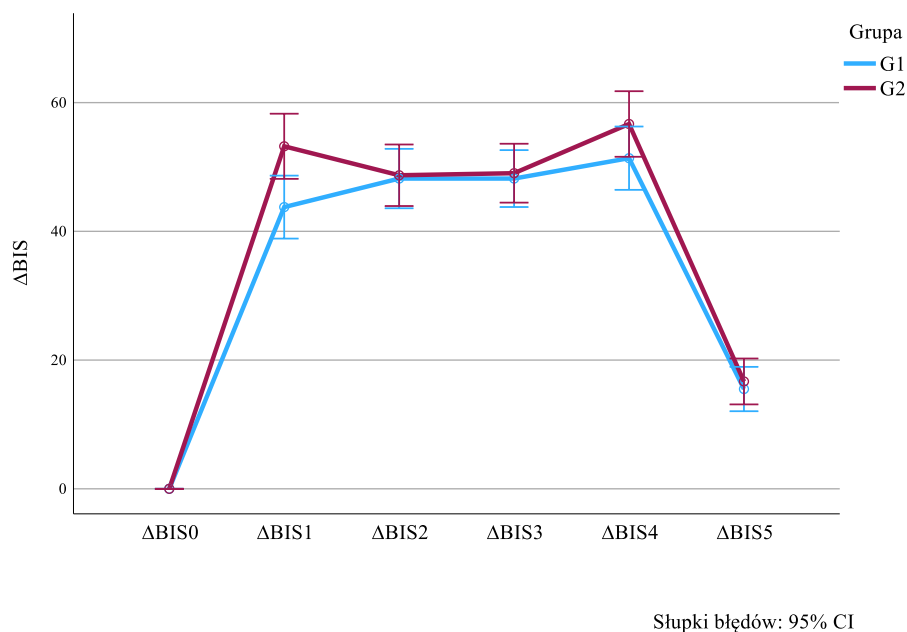
Rycina 28. Wykres liniowy. Δ DBP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji



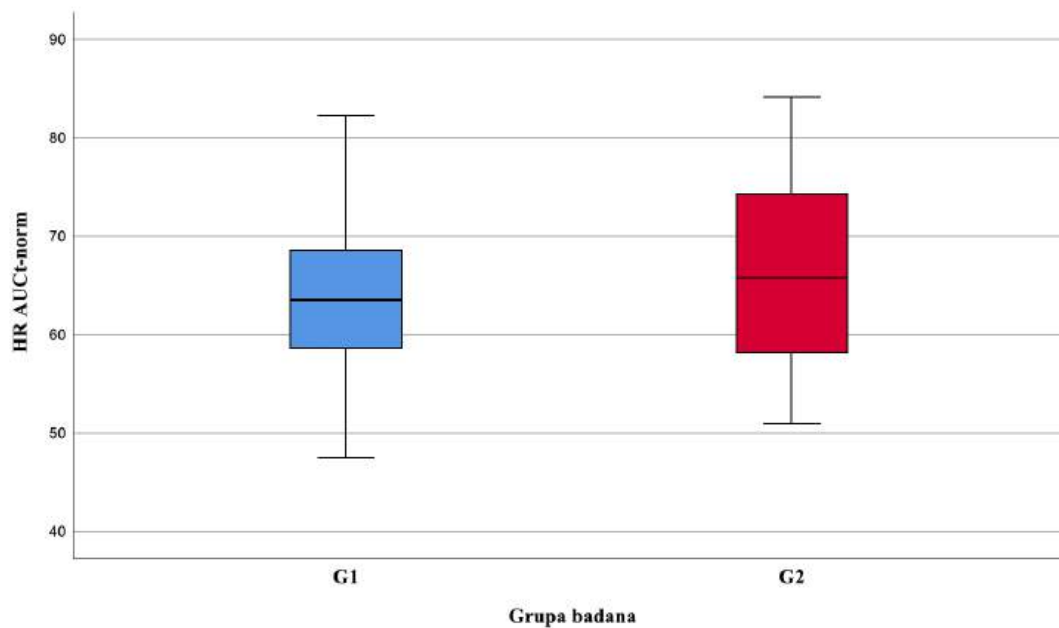
Rycina 29. Wykres liniowy. Δ MAP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji.



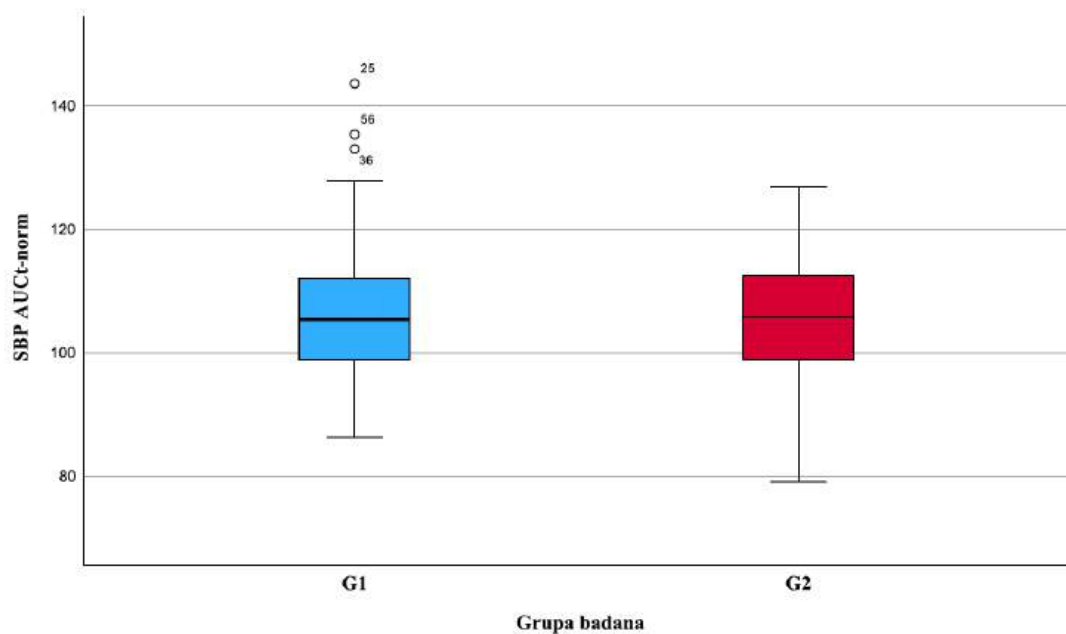
Rycina 30. Wykres liniowy. Δ ANI (–) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji.



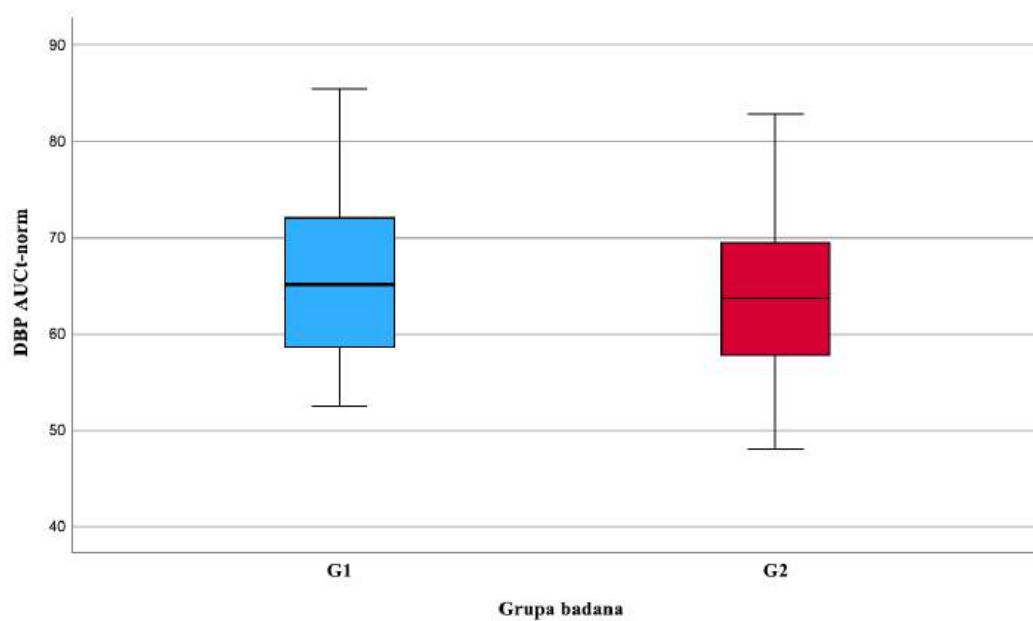
Rycina 31. Wykres liniowy. Δ BIS (–) w stosunku do pomiaru 0 w poszczególnych fazach znieczulenia i operacji.



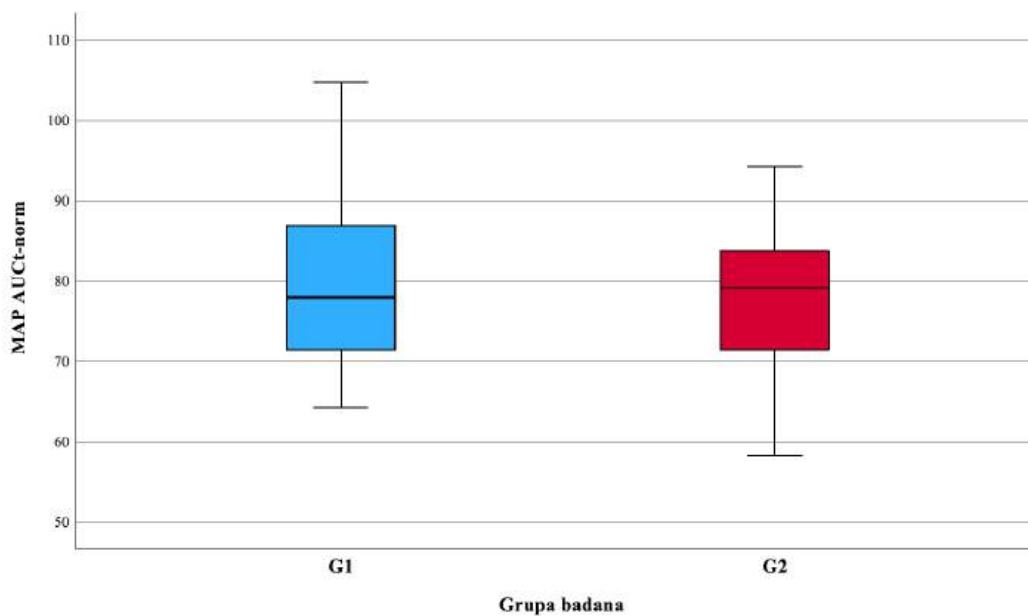
Rycina 32. Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów HR w badanych grupach



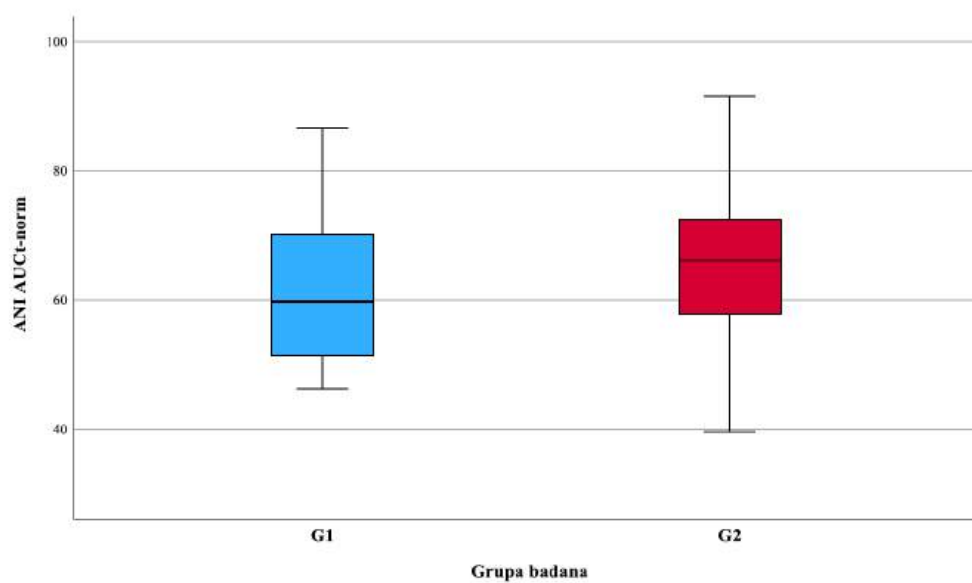
Rycina 33. Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów SBP w badanych grupach



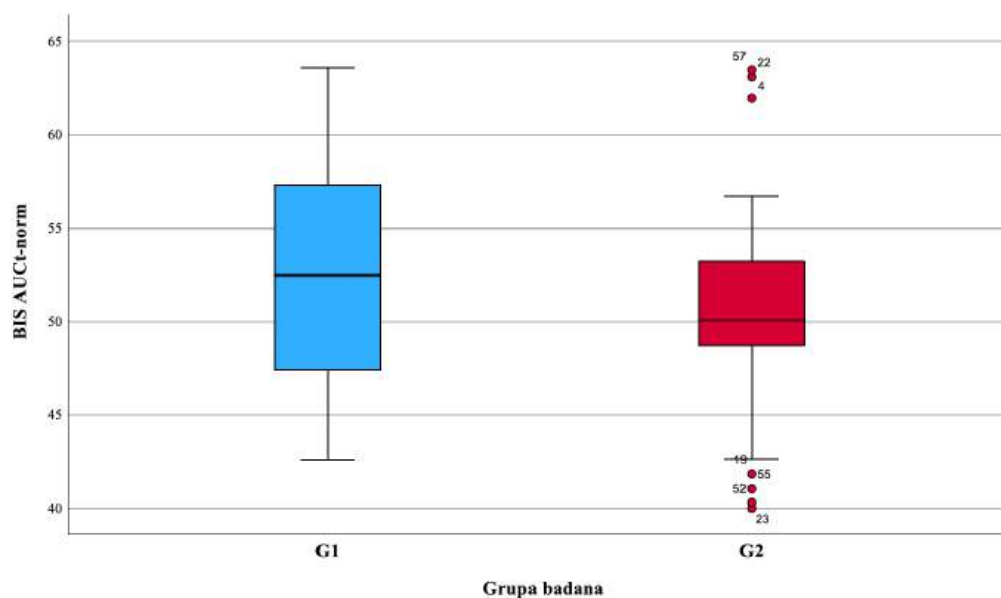
Rycina 34. Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów DBP w badanych grupach



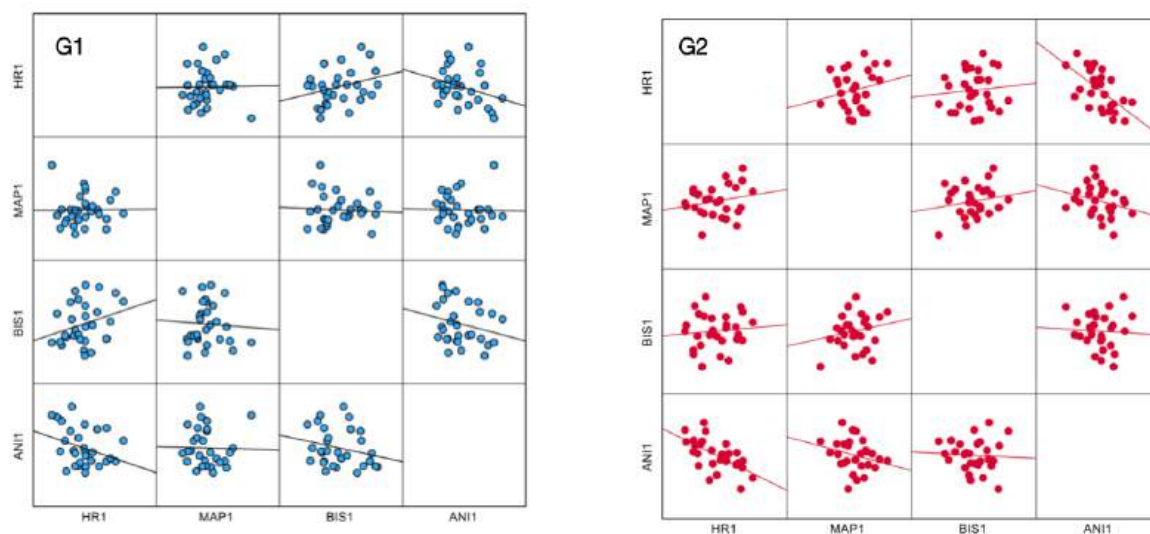
Rycina 35. Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów MAP w badanych grupach



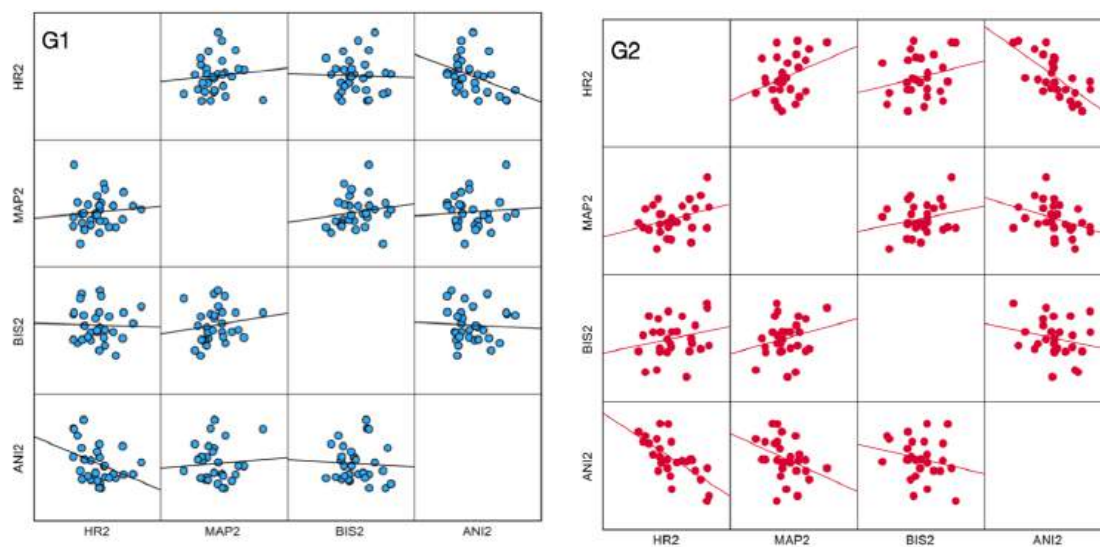
Rycina 36. Wykres ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów ANI w badanych grupach



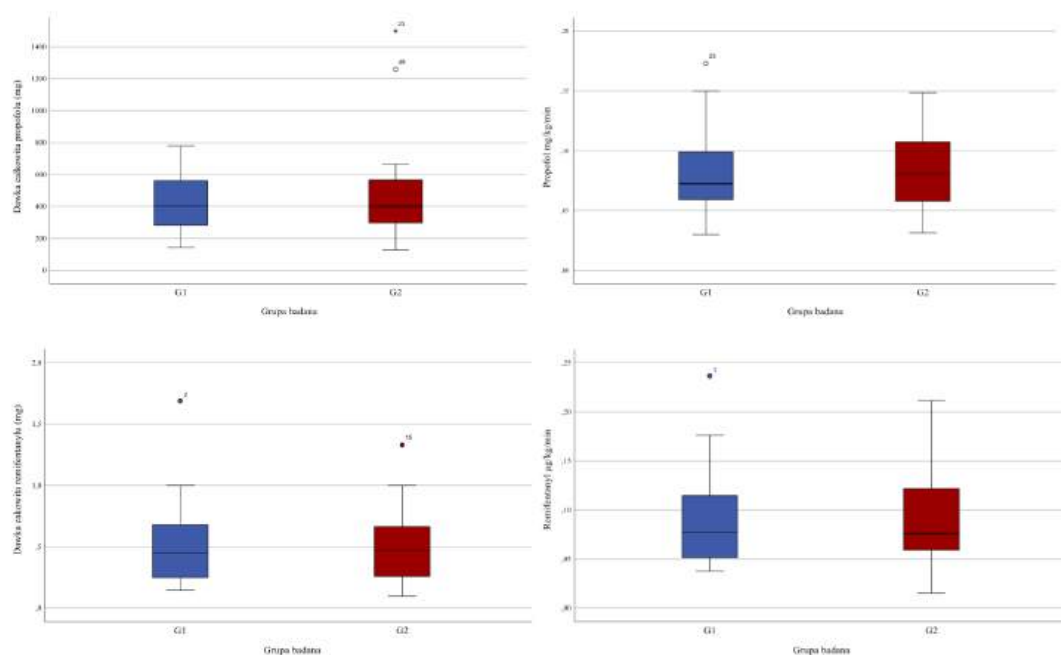
Rycina 37. Wykres typu ramka-wąsy. Porównanie AUCt-norm dla powtarzanych pomiarów BIS w badanych grupach



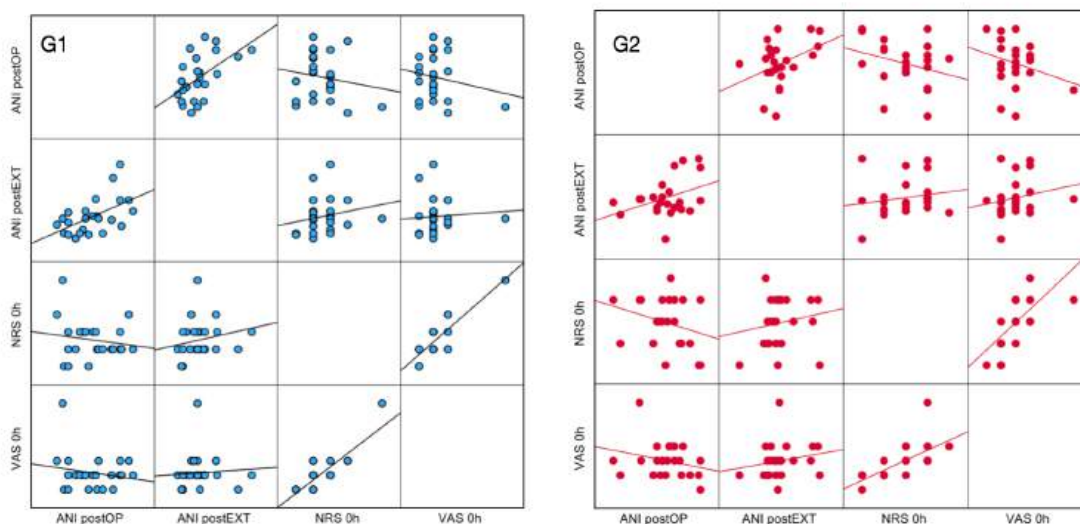
Rycina 38. Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami: HR1, MAP1, BIS1 i ANI1 w grupach podczas znieczulenia



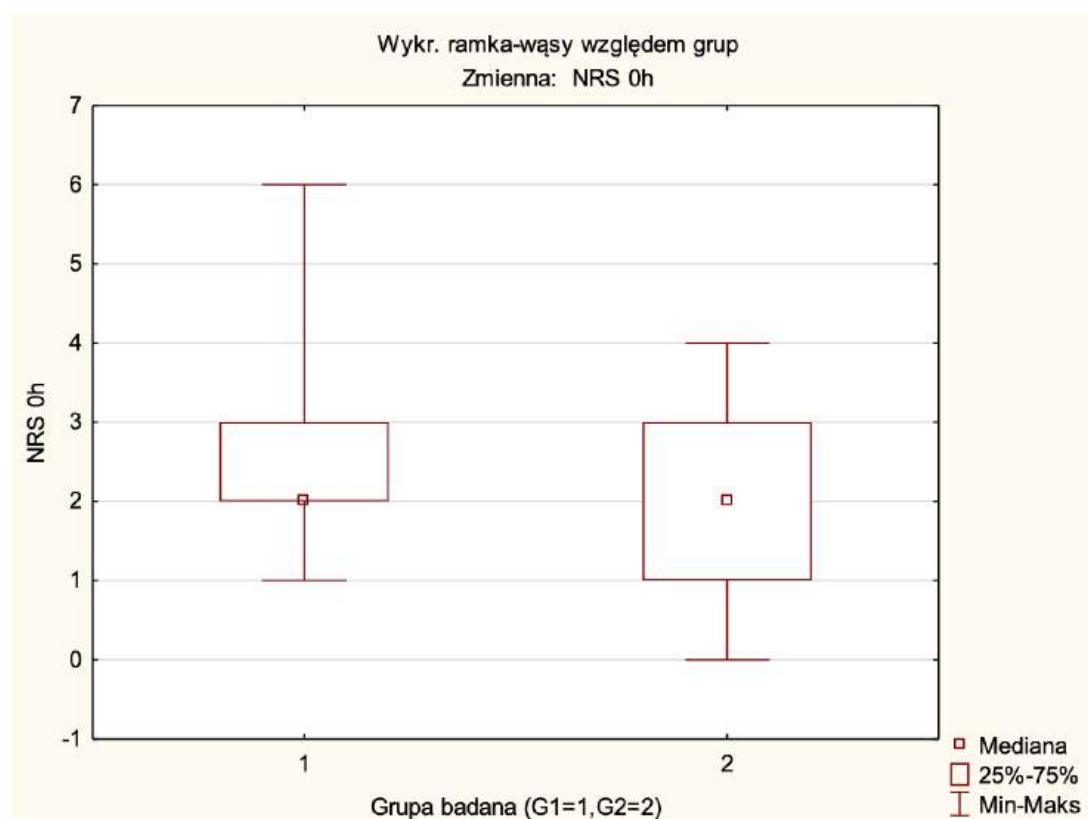
Rycina 39. Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami HR2, MAP2, BIS2, i ANI2 w grupach podczas operacji



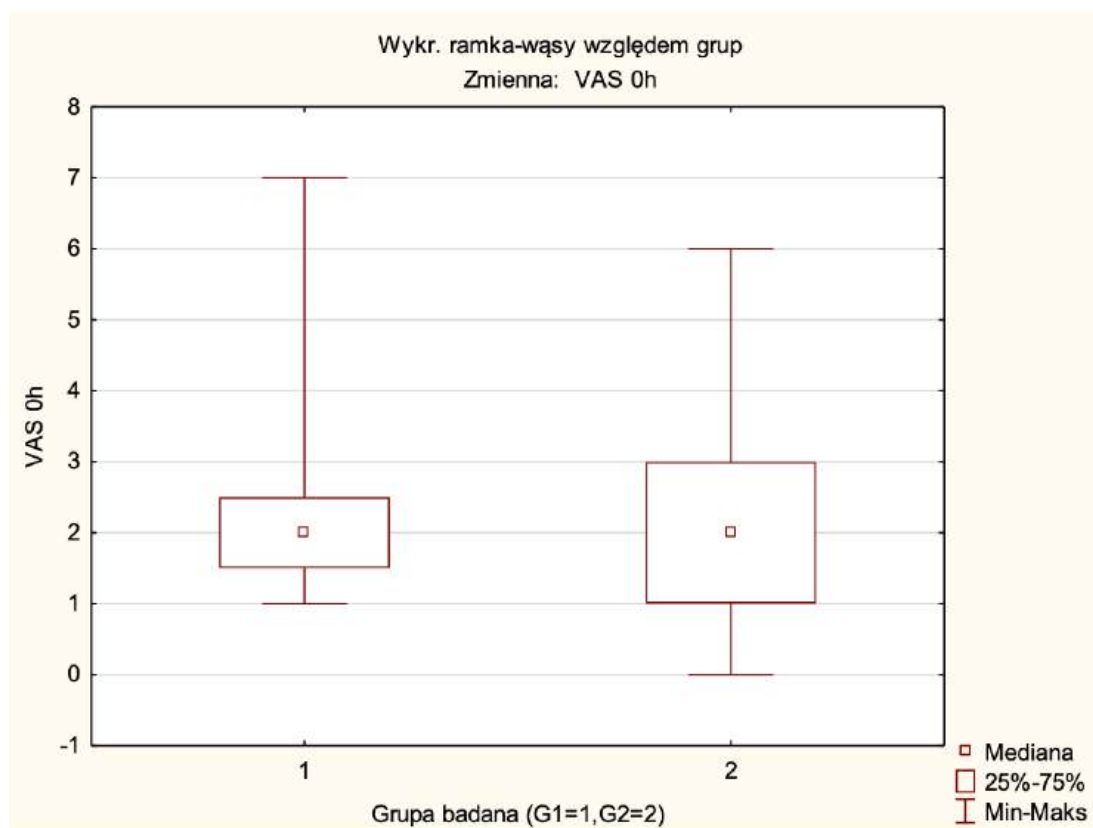
Rycina 40. Wykresy pudełko-wąsy. Dawkowanie leków w badanych grupach podczas znieczulenia



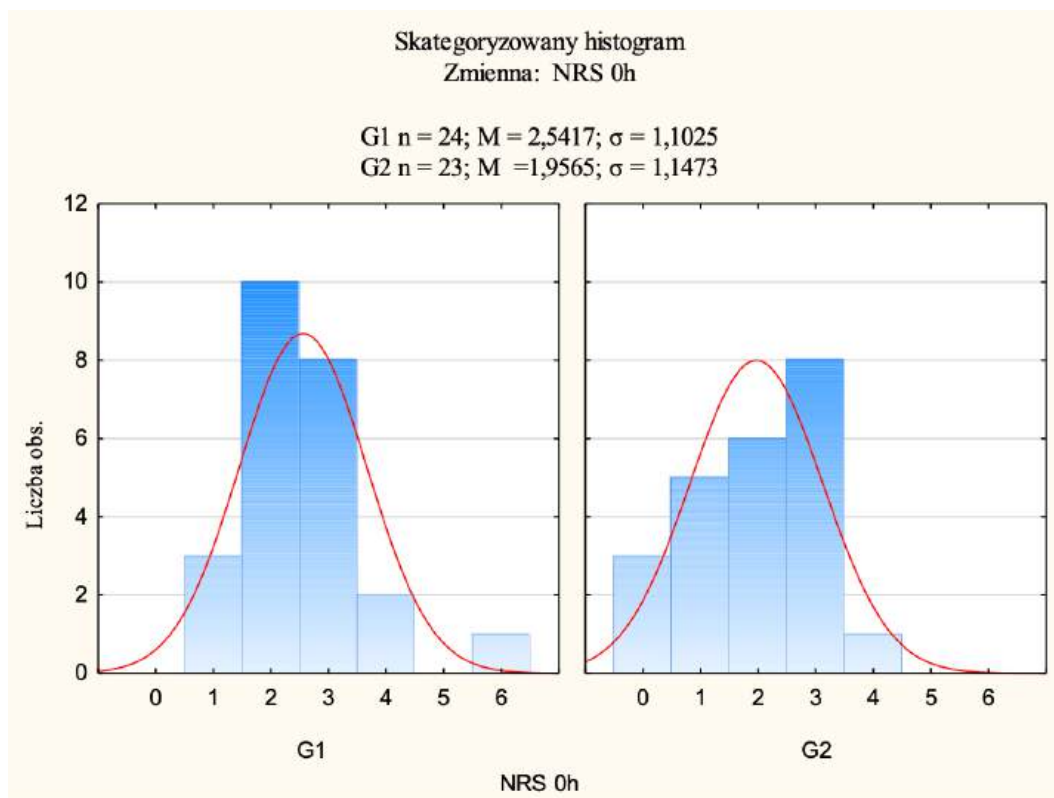
Rycina 41. Wykresy macierzowe. Korelacje między parametrami ANI a NRS/VAS



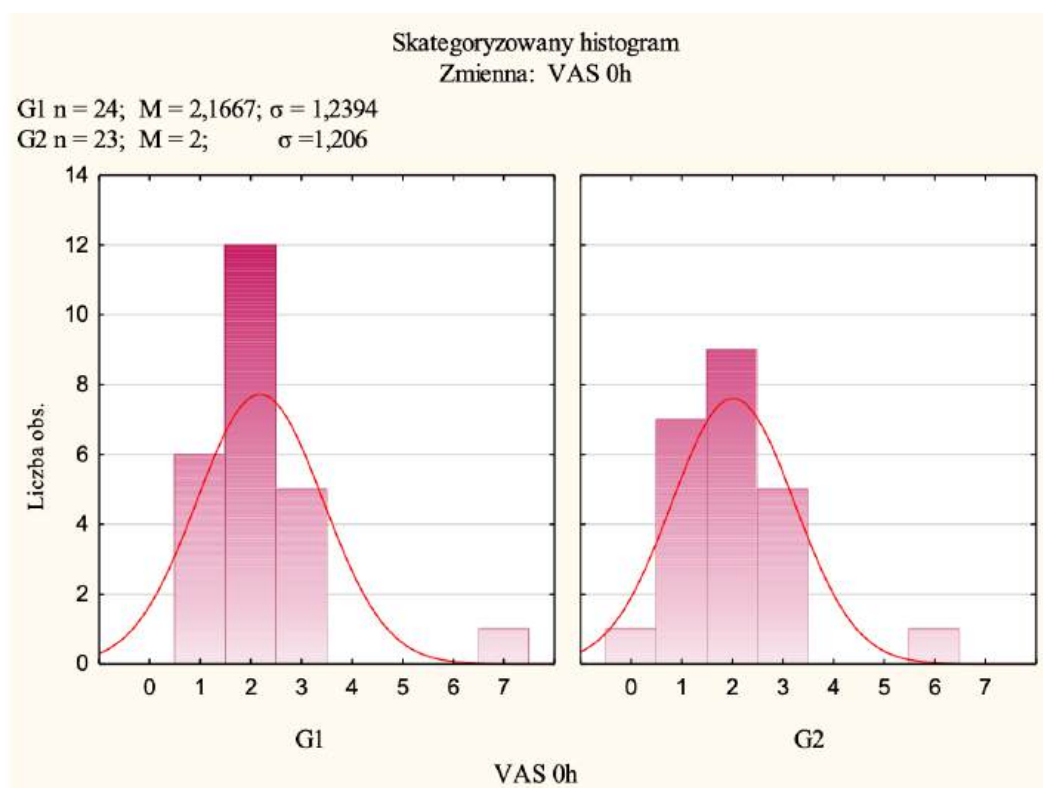
Rycina 42. Wykres ramka-wąsy. NRS 0 h



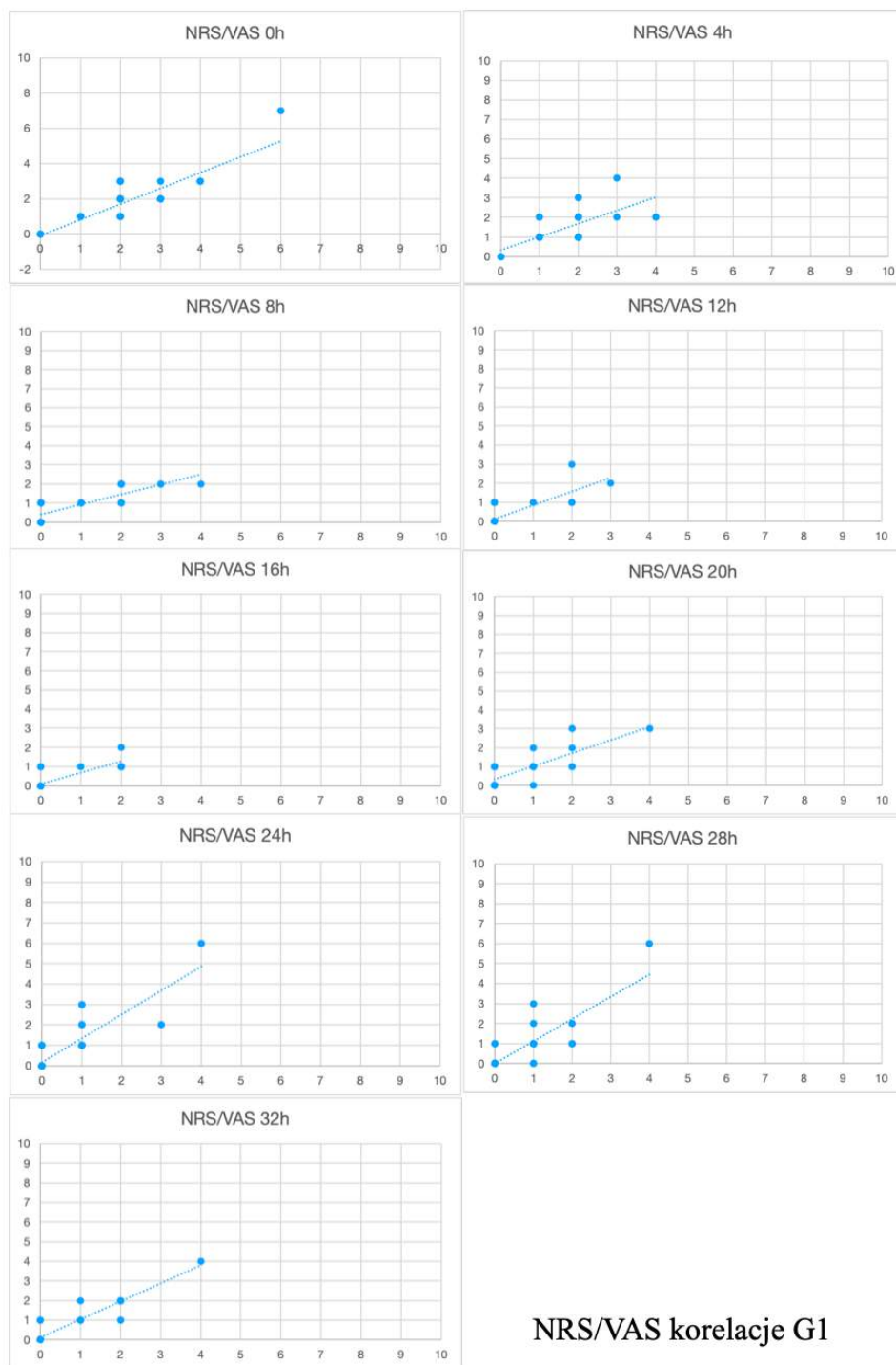
Rycina 43. Wykres ramka-wąsy. VAS 0 h



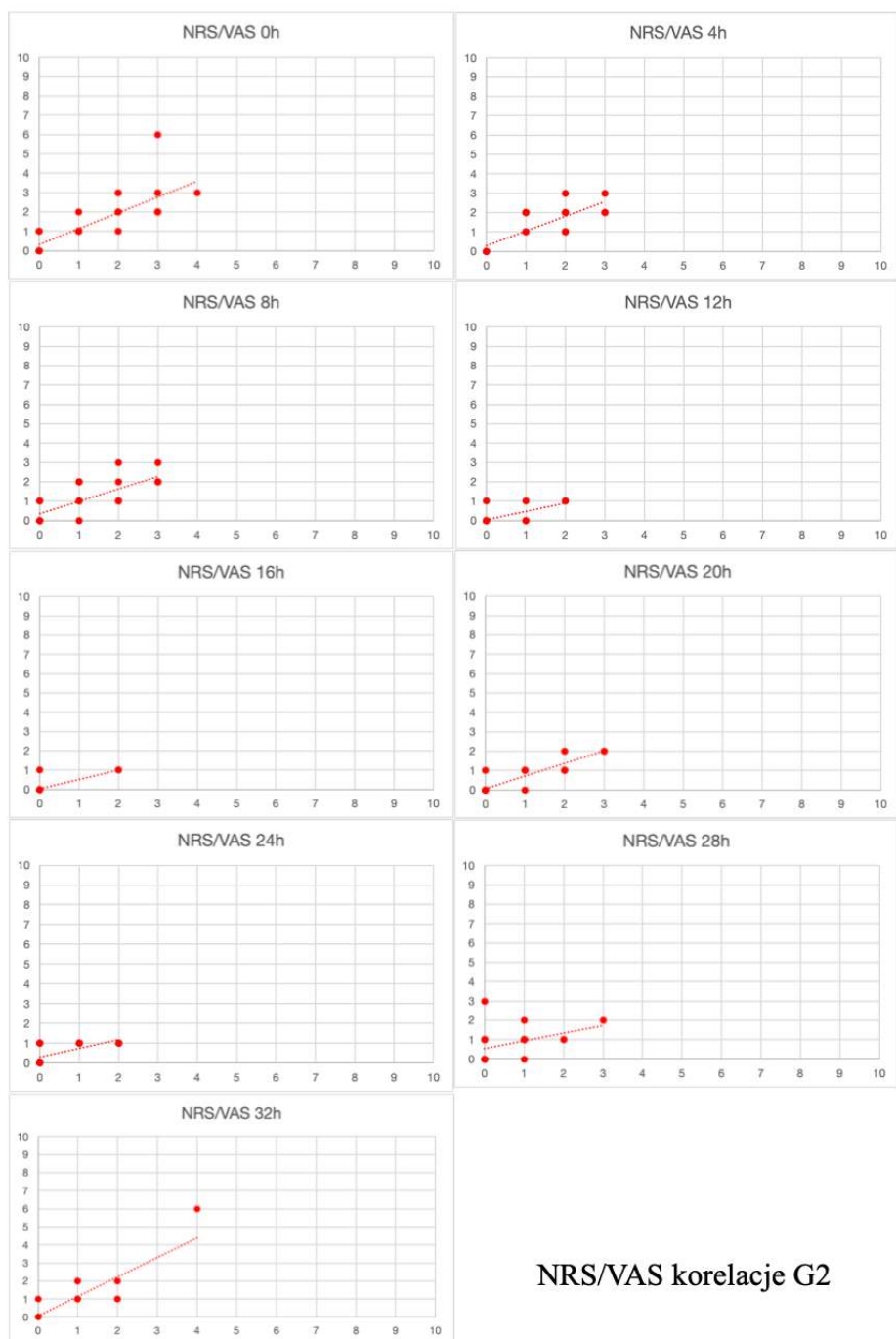
Rycina 44. Histogram skategoryzowany. NRS 0 h



Rycina 45. Histogram skategoryzowany. VAS 0 h



Rycina 46. Wykresy macierzowe. Korelacje między NRS a VAS w grupie badanej (G1) w okresie pooperacyjnym



NRS/VAS korelacje G2

Rycina 47. Wykresy macierzowe. Korelacje między NRS a VAS w grupie kontrolnej (G2) w okresie pooperacyjnym

11. ZESTAWIENIE TABEL

Tabela 1. Technika chirurgiczna zabiegu Caldwell-Luca

Tabela 1. Technika chirurgiczna zabiegu Caldwell-Luca
• Retrakcja górnej wargi, • Nacięcie błony śluzowej w odległości około 5 mm od bruzdy dziąsłowo-wargowej, które wykonuje się skalpelem lub diatermią między bocznym siekaczem a drugim trzonowcem, pozostawiając wolny brzeg błony śluzowej. Jest ono zszywane po zakończeniu zabiegu,* • Uniesienie tkanek miękkich z powierzchni szczęki, z zachowaniem ostrożności w okolicy dołu nadkłowego ze względu na cienką warstwę kostną tej okolicy, • Odsłonięcie otworu podoczodołowego i znajdującego się w nim nerwu podoczodołowego z zachowaniem nerwu wraz z jego gałęziami, • Uniesienie tkanek miękkich ku górze z powierzchni szczęki w płaszczyźnie podokostnowej za pomocą podważki okostnowej, • Identyfikacja charakterystycznych punktów na powierzchni kości: wzniesienia kła, otworu podoczodołowego i dołu kła, • Otwarcie zatoki szczękowej z wykonaniem antrostomii przez dół nadkłowy przy użyciu osteotomu i młotka lub wiertła tnącego, • Kontrola wnętrza zatoki szczękowej, możliwa także z użyciem endoskopu giętkiego, • Powiększenie antrostomii w niezbędnym zakresie z użyciem odgryzacza Kerrisona, skrobaczki kostnej lub wiertła, z zachowaniem ostrożności ze względu na sąsiedztwo struktur nerwowo-naczyniowych, korzeni zębowych i nerwu podoczodołowego, • W wybranych przypadkach usunięcie zmienionej patologicznie błony śluzowej zatoki, • Wytworzenie nowego połączenia zatoki szczękowej z jamą nosową w obrębie przewodu nosowego dolnego oraz zaopatrzenie go drenażem, • Założenie szwów w przedsionku jamy ustnej, • Zatamowanie krwawienia z brzegów za pomocą elektro kauteryzacji lub wosku kostnego, • Zakończenie zabiegu poprzez staranne zamknięcie nacięcia szwami wchłanialnymi, aby zapobiec powstaniu przetoki ustno-zatokowej. <i>* Nie zaleca się wykonywania nacięcia nad antrostomią ze względu na ryzyko powstania przetoki ustno-zatokowej, ewentualnie możliwe jest wykonanie przedłużenia nacięcia przez okostną w kierunku wyrostka czołowego szczęki</i>
<i>Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa:85,86</i>

Tabela 2. Wskazania do wykonania operacji metodą Caldwell-Luca

Tabela 2. Wskazania do wykonania operacji metodą Caldwell-Luca
• przewlekłe zapalenie zatoki szczękowej nie poddające się leczeniu metodą endoskopową (ropne zapalenie zatoki szczękowej, zębopochodne zapalenie zatoki szczękowej), • nawracające polipy błony śluzowej zatoki szczękowej pomimo leczenia metodą wewnątrznosową, • zagrożenie wystąpienia powikłań wewnątrzczaszkowych, • niewielkie guzy o niezłośliwym charakterze (np. kostniak), • nowotwory nosa i zatok przynosowych (biopsja, resekcja), • urazy: złamanie ścian zatoki (złamanie stropu zatoki, również obejmujące dno oczodołu, złamanie typu „<i>blow-out</i>”), • krwihak/krwawienie w obrębie zatoki szczękowej, • podwiązanie przezantralne tętnicy szczękowej wewnętrznej i jej odgałęzień (uporczywe krwawienia z nosa), • dostęp przezzatokowy do dołu skrzydłowo-podniebiennego (np. dostęp do guzów tego rejonu), • wstępna diagnostyczna rewizja zatoki szczękowej , w celu pobrania wycinka do badania histopatologicznego (przy braku możliwości wykonania jej przez zastosowanie metod endoskopowych), • dostęp przezzatokowy do resekcji młodzieńczych naczynek włókniaków nosowo-gardłowych, • dostęp przezzatokowy do usunięcia nasady polipa antrochonalnego, • przezzatokowy drenaż ropowicy oczodołu, • ciała obce w obrębie zatoki szczękowej (materiał stomatologiczny, implanty, korzenie zębowe), • torbiele zębopochodne, • wstępny zabieg umożliwiający dostęp do innych zatok przynosowych (np. przeszczękowy dostęp do zatok sitowych lub zatoki klinowej, etmoidektomia przezantralna, dostęp do sitowia i kości klinowej).* * Obecnie dostępy zastąpione zostały przez przeznosowe metody endoskopowe.
Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa: 85, 87

Tabela 3. Przedoperacyjne przygotowanie pacjenta do operacji w chirurgii szczękowo-twarzowej

Tabela 3. Przedoperacyjne przygotowanie pacjenta do operacji w chirurgii szczękowo-twarzowej
Ocena pacjenta Wywiad medyczny Dane demograficzne (wiek, płeć); antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI); kliniczne (klasyfikacja wg ASA, informacje o chorobach przebytych i współistniejących, zabiegach operacyjnych, przyjmowanych lekach, uczuleniach); Badanie fizykalne Pomiar parametrów życiowych (HR, BP, RR, SpO2). Ocena czynności życiowych, układu sercowo-naczyniowego i oddechowego oraz okolicy twarzowo-szczękowej, ocena dróg oddechowych, w celu wykrycia potencjalnych trudności w dostępie chirurgicznym i trudności zapewnienia drożności dróg oddechowych podczas operacji; Badania W zależności od stanu pacjenta i planowanego zabiegu chirurgicznego: badania laboratoryjne, EKG, badania obrazowe (zdjęcia rentgenowskie, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) miejsca operowanego, także w wybranych przypadkach obrazowa ocena dróg oddechowych.
Optymalizacja postępowania medycznego Terapia przeciwzakrzepowa i przeciwplatekowa Modyfikacja leczenia u pacjentów przyjmujących leki upośledzające krzepnięcie, a w wybranych przypadkach wdrożenie terapii pomostowej; Choroby współistniejące Zapewnienie optymalnej kontroli choroby i normalizacji parametrów: w chorobach układu sercowo-naczyniowego zalecane jest zapewnienie optymalnej kontroli schorzenia (farmakoterapia zaburzeń rytmu serca, ciśnienia tętniczego krwi i zapewnienie kardiologicznego leczenia zabiegowego przed planowanymi procedurami, w cukrzycy osiągnięcie dobrej kontroli glikemii w celu zminimalizowania ryzyka chirurgicznego, w zaburzeniach endokrynologicznych - przywrócenie równowagi przed planowanym zabiegiem); Premedykacja przedoperacyjna Ustalenie i zlecenie dawek leków planowanych do premedykacji przed zabiegiem.
Edukacja i przygotowanie pacjenta: Świadoma zgoda Podanie szczegółowych informacji o planowanej procedurze operacyjnej i znieczuleniu, ryzyku okołoperacyjnym, potencjalnych powikłaniach, korzyściach i alternatywach leczenia. Uzyskanie pisemnej zgody na procedurę operacyjną oraz znieczulenie; Instrukcje przedoperacyjne Przekazanie szczegółowych instrukcji dotyczących postu, dostosowania dawek przyjmowanych leków, planowanych zabiegów higienicznych przed operacją. Informacje na temat przygotowania logistycznego pacjenta przed pobytem w szpitalu; Higiena jamy ustnej Przeprowadzenie dedykowanych zabiegów higienicznych w obrębie jamy ustnej przed zabiegiem chirurgicznym w celu zmniejszenia ryzyka infekcji; Przygotowanie psychologiczne Przedoperacyjna konsultacja psychologiczna w celu redukcji lęku i obaw pacjenta, zapewnienie wsparcia mającego na celu zapewnienie komfortu podczas pobytu w szpitalu.

Tabela 4. Klasyfikacja stanu fizycznego pacjenta wg ASA

Tabela 4. Klasyfikacja stanu fizycznego pacjenta wg ASA		
ASA	Definicja	Przykłady (dorośli)
ASA I	normalny, zdrowy pacjent	Zdrowy (niepalący, niepijący alkoholu lub alkohol spożywany sporadycznie)
ASA II	pacjent z łagodną chorobą układową	Łagodne choroby bez istotnych ograniczeń funkcjonalnych (aktualnie palący, alkohol spożywany rzadko, ciąża, otyłość: $30 < \text{BMI} < 40$, dobrze kontrolowane: DM, NT, łagodna choroba płuc)
ASA III	Pacjent z ciężką chorobą ogólnoustrojową	Obecne istotne ograniczenia funkcjonalne; jedna lub więcej umiarkowanych do ciężkich chorób: źle kontrolowana DM lub NT, POChP, otyłość olbrzymia ($\text{BMI} \geq 40$), czynne zapalenie wątroby, uzależnienie lub nadużywanie alkoholu, wszczepiony rozrusznik serca, umiarkowane zmniejszenie frakcji wyrzutowej, SPNN poddawana regularnym dializom, przebyty (>3 miesiące) zawał mięśnia sercowego, CVA, TIA lub CAD/stenty.
ASA IV	Pacjent z ciężką chorobą ogólnoustrojową, która stanowi ciągłe zagrożenie życia	Niedawno przebyty (<3 miesiące) zawał mięśnia sercowego, CVA, TIA lub CAD/stenty, trwające niedokrwienie mięśnia sercowego lub ciężka dysfunkcja zastawek, znaczne zmniejszenie frakcji wyrzutowej, wstrząs, posocznica, DIC, ARD lub ESRD niepoddawane regularnie zaplanowanej dializie
ASA V	Konający pacjent, który nie ma szans na przeżycie bez operacji	Pęknięty tętniak brzuszny/piersiowy, rozległy uraz, krwawienie śródczaszkowe z efektem masy, niedokrwienie jelita w obliczu istotnej patologii serca lub dysfunkcji wielonarządowych/układowych
ASA VI	Pacjent z zadeklarowaną śmiercią mózgu, którego narządy są pobierane w celu wykonania przeszczepu	
Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa: 123		

Tabela 5. Struktura populacyjna ASA-PS dla operacji w obrębie szczęki

Tabela 5. Struktura populacyjna ASA-PS dla operacji w obrębie szczęki		
ASA-PS	Zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej	Zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej w obrębie szczęki
I	720 (40%)	357 (49,9%)
II	757 (42%)	308 (43,1%)
III	310 (17%)	47 (6,6%)
IV	20 (1%)	3 (0,4%)
Σ	1807 (100%)	715 (100%)
<i>Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 125</i>		

Tabela 6. Wskazania do TIVA

Tabela 6. Wskazania do TIVA
• Ryzyko hipertermii złośliwej • Zespół długiego QT ($QTc \geq 500$ ms) • Historia ciężkiej PONV • Operacje neurochirurgiczne - ograniczenie objętości wewnątrzczaszkowej • Operacje laryngologiczne • Operacje z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej • Operacje torakochirurgiczne i kardiochirurgiczne • Pacjenci z przewidywaną trudną intubacją/ekstubacją • Hipotensja kontrolowana • Operacja wymagająca monitorowania neurofizjologicznego • Miastenia gravis/zaburzenia nerwowo-mięśniowe w celu uniknięcia NMB • Znieczulenie poza salą operacyjną (MRI, TK) • Transport pacjentów • Chirurgia jednego dnia
<i>Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 151</i>

Tabela 7. Charakterystyka leków najczęściej stosowanych w TIVA

Tabela 7. Charakterystyka leków najczęściej stosowanych w TIVA		
Lek	Propofol	Remifentanyl
Grupa leków	anestetyk dożylny	analgetyk opioidowy
Postać farmaceutyczna	emulsja do wstrzykiwań/ do infuzji	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Droga podania	dożylna	dożylna
Mechanizm działania	dodatni allosteryczny modulator receptora GABAA	selektywny agonista receptorów opiodowych (MOR1 i MOR2)
Wiązanie z białkami	98%	70%
Metabolizm	wątrobowy (glukuronidacja, sulfuryzacja)	niespecyficzne esterazy osoczowe
Wydalenie	nerki 88% w postaci metabolitu	nerki 95% w postaci metabolitu
Okres półtrwania	Faza α 1,8–4,1 min Faza β 34–64	3-10 min
Całkowita objętość dystrybucji (Vd β)	387–1587 l	100 ml/kg m.c. 350 ml/kg m.c. w stanie
Klirens całkowity	1,5–2 l/min	40 ml/min/kg m.c.
Wskazania	Indukcja, podtrzymanie znieczulenia ogólnego	Indukcja, podtrzymanie znieczulenia ogólnego
Dawka indukcyjna	2 - 2,5 mg/kg m.c.	0,5 - 1 μ g/kg m.c.
Czas indukcji	30 - 60 s	8 min
Dawka podtrzymująca (MCI) (dorośli)	4 - 12 mg/kg m.c./h	0,05 - 2 μ g/ kg m.c./min
Bolus	10 - 20 mg	0,5 - 1 μ g/kg m.c.
Model MCI	Model Robertsa (Bristol): dawka indukcyjna (bolus): 1 mg/kg m.c. i.v. wlew ciągły: 10 mg/kg m.c./h - 10 min 8 mg/kg m.c./h - 10 min 6 mg/kg m.c./h - kontynuacja C _p po 30 min - 3 μ g/ml	dawka indukcyjna (bolus) 0,5 - 1 μ g/ kg m.c. wlew ciągły: 0,25 μ g/kg m.c./min
Model TCI	Marsch V ₁ 15,9 l, K _{eo} 0,26/min Bolus 1,5 mg/kg m.c. C _p po 30 min: 2,7 μ g/ml Schnider V ₁ 4,27 l, K _{eo} 0,456/min Bolus 1,5 mg/kg m.c. C _p i C _e po 30 min: 3,6 μ g/ml	Minto: indukcja 0,5 μ g/kg m.c./min przez 3 min 1 μ g/kg m.c./min przez 45s podtrzymanie 0,25 μ g/kg m.c./min C _p po 30 min: 6 - 9 ng/ml

Cp	5-6 µg/ml duże zabiegi 2,5-7,5 µg/ml małe zabiegi 2-6 µg/ml	2-6 ng/ml duże zabiegi 2,5-7,5 ng/ml małe zabiegi 2-4 ng/ml
Ce	indukcja: 4-6 µg/ml kondukcja OFA 3-6 µg/ml kondukcja z opioidem 2,5-4 µg/ml	indukcja: 2 ng/ml kondukcja: 4 ng/ml
Działania niepożądane (wg częstości występowania)	• niedociśnienie tętnicze • ból w miejscu podania • przemijający bezdech • depresja oddechowa • bradykardia • nudności i wymioty • gwałtowna niewydolność serca, arytmia • obrzęk płuc • reakcje anafilaktyczne	• sztywność mięśni szkieletowych • hipotonia • nudności i wymioty • bradykardia • świąd • dreszcze pooperacyjne • reakcje nadwrażliwości (anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny)
Ostrzeżenia	• ból podczas podania • krzyżowe reakcje alergiczne (soja, orzeszki ziemne) • bradykardia • bezdech • obniżony próg drgawkowy • zespół infuzji propofolu • (PRIS)	• bradykardia • bezdech, depresja oddechowa • sztywność mięśni klatki piersiowej • hiperalgezia (OIH) • ryzyko uzależnienia, zespołu odstawiennego oraz rozwoju tolerancji
Tabela została wykonana na podstawie danych z ChPL i pozycji piśmiennictwa nr 139-141,145,146,151.		

Tabela 8. Metody monitorowania nocycepcji

Tabela 8. Metody monitorowania nocycepcji					
Monitor/ Producent	Index	Rodzaj sygnału	Rodzaj czujnika	Zasada działania/ Algorytm	Skala/zakres optymalny
Jednoparametrowe					
Analgesia Nociception Index	ANI	HRV	elektrody EKG/algorytm zintegrowany z monitorem EKG	PNS algorytm analizujący HF HRV	0 - 100/50 - 70 (75) 0 nocycepcja 100 analgezja
AlgiScan IDMed Marsylia Francja	PPI	PR średnica żrenicy lub zmiana średnicy żrenicy (mm%-1)	video pupilometr	SNS unerwienie żrenicy	1-9 (10) 1-3: głęboka analgezja 4-6: sub - optymalna analgezja 7-9: niska analgezja
MEDSTORM AS 2005 Medstorm Innovations Oslo Norwegia	SC NFSC	NFSC	elektroda przewodnictwa skórnego	SNS obwodowa reakcja skórna	NFSC - sprzeczne wyniki > 0,2 wysoka nocycepcja
Dwuparametrowe					
Surgical Pleth Index, TruSignal™ SpO2 GE HealthCare, Helsinki, Finlandia	SPI	HBI PPGA	pulsoksymetr PPG	Analiza fali PPG i zmienności czasu między uderzeniami serca Tonus współczulny naczyń obwodowych i serca Wzór algorytmu: $SPI = 100 - (0.7 \times PPGA_{norm} + 0.3 \times HBI_{norm})$	0 -100/20 -50 0 = brak nocycepcji 100 = skrajna nocycepcja

CARDEAN Alpha-2 Ltd. (MedsetSAS) Lyon, Francja	CARDEAN index	BP HR	algorytm zintegrowany z monitorem	Analiza fali BP i HR Algorytm wykrywający sekwencje wzrostu ciśnienia z następującą tachykardią	0-100/60 >60 nocycepcja <60 analgezia
Wieloparametrowe					
Nociception Level Index® PMD-200™ Medasense Biometrics, Ramat Gan, Izrael	NoL	HR HRV PPGA SCL NSCF PT	akcelerometr PPG galwanometr skórny termometr	integrowanie sygnałów mierzonych przez sondę zawierającą cztery czujniki zakładanej na palec Algorytm uczenia maszynowego oparty na metodzie regresji lasu losowego	0 - 100/10 - 25 0 = brak nocycepcji 100 = skrajna nocycepcja
Zastosowane skróty: ANI - wskaźnik analgezia nocycepcja, BP- ciśnienie krwi, CARDEAN index -wskaźnik głębokości analgezji sercowo-naczyniowej, EKG - elektrokardiogram, HBI - odstęp między uderzeniami serca, HR-tętno, HRV - zmienność rytmu serca, NoL- wskaźnik poziomu nocycepcji, NSCF - liczba wahań średniego przewodnictwa skórnego, PPG - fotopletyzmograf, PPGA - amplituda fotopletyzmograficzna, PPI - źreniczny wskaźnik bólu, PR - odruch źreniczny, PNS - przywspółczulny układ nerwowy, PT - temperatura obwodowa, SC - przewodnictwo skórne, SCL - poziom przewodnictwa skórnego, SNS - współczulny układ nerwowy, SPI- chirurgiczny wskaźnik pletyzmograficzny. Tabelę wykonano na podstawie pozycji piśmiennictwa: 237-239, 242-248, 254, 261-265, 290-295.					

Tabela 9. Zastosowanie monitorowania parametru ANI w opiece okołoperacyjnej

Tabela 9. Zastosowanie monitorowania parametru ANI w opiece okołoperacyjnej
• Parametr ANI (<i>Analgesia Nociception Index</i>) został opracowany na podstawie oryginalnego algorytmu. • Obecnie wdrażany jest pętlowy system podaży remifentanylu oparty na monitorowaniu ANI (ANI-REMI-LOOP). Skala reakcji ANI na szkodliwy bodziec jest odwrotnie skorelowana ze stężeniem remifentanylu. • Parametr ANI wykazuje korelację z bodźcami szkodliwymi (w tym nocyceptywnymi), nie jest parametrem predykcyjnym występowania kolejnych bodźców szkodliwych. • Na podstawie monitorowania ANI nie można oszacować stężenia opioidów bez wystąpienia bodźca nocyceptywnego. • Zmiany wartości parametru ANI są proporcjonalne do stosowanego stężenia opioidów. • ANI jest parametrem znajdującym zastosowanie w monitorowaniu nocycepcji u pacjentów dorosłych i dzieci. • ANI nie może być stosowany u pacjentów przytomnych ze względu na zakłócającą komponentę emocjonalną. • ANI nie może być stosowany u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie (podczas masywnej utraty krwi lub znacznej podaży płynów). • Śródoperacyjne monitorowanie parametru ANI jest wskaźnikiem predykcyjnym ostrego bólu pooperacyjnego u dorosłych, ale nie u dzieci. • Monitorowanie ANI prawdopodobnie zmniejsza śródoperacyjne zużycie opioidów. • Monitorowanie ANI nie obniża poziomu hormonów stresu w okresie okołoperacyjnym. • ANI prawdopodobnie poprawia wyniki terapii bólu w okresie pooperacyjnym
<i>Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 224,270</i>

Tabela 10. Metody monitorowania głębokości znieczulenia

Tabela 10. Metody monitorowania głębokości znieczulenia						
Monitor	Producent	Index	Rodzaj sygnału	Potencjały wywołane	Zasada działania	Skala
AEP/2	Danmeter A/S, Odense, Dania	cAAI	EEG EMG BSR	+ (MLAEP)	modele autoregresyjne z wejściem zewnętrznym (ARX), logika rozmyta	0–100 0–60 zakres optymalny 15-25
BIS	Medtronic, Minneapolis MN USA	BIS	EEG EMG BSR	-	algorytm oparty na analizie widmowej mocy, analizie bispektralnej i danych tłumienia impulsów	0-100 zakres optymalny 40-60
CSM	Danmeter A/S, Odense, Dania	CSI	EEG EMG	-	analiza domeny częstotliwości i współczynnik tłumienia impulsów (BS), przetwarzane za pomocą metody logiki rozmytej	0-100 zakres optymalny 40-60
Entropy	GE Healthcare Technologies, Helsinki, Finlandia	SE RE	EEG EMG BSR	-	analiza widmowa	SE 0-91 zakres optymalny 40-60 RE 0-100 zakres optymalny 40-60
IoC-View	Morpheus Medical, Barcelona, Hiszpania	IoC	EEG EMG BSR	-	analiza domeny częstotliwości i współczynnik tłumienia impulsów (BS), przetwarzane za pomocą metody logiki rozmytej	0-99 zakres optymalny 40-60
Narcotrend	Monitor Technik, Bad Bramstedt, Niemcy	Narco-trend	EEG	-	algorytm analizy wielowymiarowej Klasyfikacja wzorców EEG do odpowiednich poziomów	0-100 Poziomy: A -F Zakres docelowy: D2-E0

Neurosense	NeuroWave Systems Inc, Cleveland Heights, OH	WAVC NS	EEG	-	analiza falkowa	40-60
SEDline	Masimo, Irvine, Kalifornia	PSI	EEG	-	analiza domeny częstotliwości i tłumienia impulsów (BS) ocena synchronizacji i symetrii aktywności kory czołowej	25-50
SNAPII	Stryker, Inc, Kalamazoo, MI	SI	EEG	-	analiza sygnałów o niskiej i wysokiej częstotliwości	40-60
Conox	Quantum Medical, Barcelona, Hiszpania	qCON qNOX	EEG	-	analiza domeny częstotliwości i tłumienia impulsów (BSR), przetwarzane za pomocą metody logiki rozmytej (algorytm ANFIS)	0-99

Zastosowane skróty:

cAAI - złożony wskaźnik słuchowych potencjałów wywołanych, ang. *composite auditory evoked potential index*; **AEP** - słuchowe potencjały wywołane, ang. *auditory evoked potentials*; **ANFIS** - adaptacyjny neuro-rozmyty system wnioskowania, ang. *Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System*; **ARX** - model autoregresji z zewnętrznym wymuszeniem, ang. *AutoRegressive with eXogenous input*; **BIS** - wskaźnik bispektralny, ang. *bispectral index*; **BSR** - współczynnik tłumienia impulsów, ang. *burst suppression ratio*; **CSI** - wskaźnik stanu mózgu, ang. *cerebral state index*; **EEG** - elektroencefalogram, ang. *electroencephalogram*; **EMG** - elektromiogram, ang. *electromyogram*; **IoC** - wskaźnik świadomości, ang. *index of consciousness*; **MLAEP** - średniolatencyjne słuchowe potencjały wywołane, ang. *Middle Latency Auditory Evoked Potentials*; **PSI** - wskaźnik stanu pacjenta, ang. *patient state index*; **qCON** - ilościowy wskaźnik świadomości, ang. *quantum consciousness index*; **qNOX** - ilościowy wskaźnik nocycepcji, ang. *quantum nociception index*; **RE** - reakcja (odpowiedź) entropii, ang. *response entropy*; **SE** - stan entropii, ang. *state entropy*; **SI** - wskaźnik **SNAP** - ang. **SNAP** (somno, anesthesia, patient) index; **WAVCNS** - wartości analizy falkowej sygnałów pochodzących z ośrodkowego układu nerwowego, ang. *wavelet analysis value for central nervous system*.

Tabela wykonana na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 348, 356-358

Tabela 11. Przeciwwskazania do stosowania metamizolu.

Tabela 11. Przeciwwskazania do stosowania metamizolu.
• nadwrażliwość na substancję czynną oraz inne pochodne pirazonu i pirazolidyny • zespół astmy analgetycznej lub znana nietolerancja leków przeciwbólowych (reakcje anafilaktyczne na analgetyki proste i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli) • zaburzenia czynności szpiku kostnego i/lub zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość) • ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa • wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej • stosowanie leków z grupy pochodnych pirazonu i pirazolidyny (np. fenylobutazon, propyfenazon). • niedociśnienie i zaburzenia krążenia • ciąża (trzeci trymestr)
<i>Tabela wykonana na podstawie: ChPL</i>

Tabela 12. Zestawienie hipotez statystycznych

Tabela 12. Zestawienie hipotez statystycznych
Hipoteza nr 1 Cel: Badanie wpływu metamizolu na mierzone parametry (HR, SBP, DBP, MAP, ANI, BIS) podczas znieczulenia i operacji. Cele szczegółowe nr 1-3 1. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na stopień analgezji mierzony pośrednio za pomocą parametru ANI 2. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na parametry hemodynamiczne: częstość rytmu serca (HR) oraz ciśnienie tętnicze (SBP, DBP, MAP) podczas zabiegu operacyjnego 3. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na stopień głębokości znieczulenia mierzony pośrednio za pomocą parametru BIS Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM) G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym G2 (grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na wartości parametrów badanych śródoperacyjnie? Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na wartości badanych parametrów badanych śródoperacyjnie. Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na wartości parametrów badanych śródoperacyjnie. Opis zmiennych: Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo) Zmienne zależne: HR, SBP, DBP, MAP, ANI, BIS Przewidywany rezultat: ↓HR, ↓SBP, ↓DBP, ↓MAP, ↑ANI, BIS↔ Metoda weryfikacji: analiza międzygrupowa: porównanie średnich: analiza wewnątrzgrupowa: porównanie różnic
Hipoteza nr 2 Cel: Badanie korelacji pomiędzy mierzonymi parametrami (HR, MAP, ANI, BIS) podczas znieczulenia i operacji. Cel szczegółowy nr 4 Ocena korelacji pomiędzy badanymi parametrami (HR, MAP, ANI, BIS) w grupach testowej i kontrolnej Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM) G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym G2 (grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na korelację pomiędzy badanymi parametrami ? Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na współczynniki korelacji parametrów badanych śródoperacyjnie. Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na współczynniki korelacji parametrów badanych śródoperacyjnie. Opis zmiennych: Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo) Zmienne zależne: HR, MAP, ANI, BIS Przewidywany rezultat: ? Metoda weryfikacji: analiza międzygrupowa, testy korelacji

Tabela 12. Zestawienie hipotez statystycznych

Hipoteza nr 3

Cel: Badanie różnicy dawkowania propofolu i remifentanylu pomiędzy badanymi grupami

Cel szczegółowy nr 5

Ocena porównawcza dawkowania remifentanylu i propofolu w grupach testowej i kontrolnej

Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM)

G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym

G2(grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym

Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na dawkowanie propofolu i remifentanylu podczas znieczulenia ?

Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na dawkowanie propofolu i remifentanylu śródoperacyjnie.

Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na dawkowanie propofolu i remifentanylu śródoperacyjnie.

Opis zmiennych:

Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo)

Zmienne zależne: dawki całkowite propofolu i remifentanylu: dawki /kg m.c./min propofolu i remifentanylu

Przewidywany rezultat: mniejsze dawkowanie propofolu i remifentanylu w grupie testowej

Metoda weryfikacji: analiza międzygrupowa, porównanie średnich

Hipoteza nr 4

Cel: Ocena korelacji pomiędzy parametrem ANI a NRS i VAS bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w grupach testowej i kontrolnej

Cele szczegółowy nr 6

Ocena korelacji pomiędzy parametrem ANI a NRS i VAS bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w grupach testowej i kontrolnej

Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM)

G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym

G2(grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym

Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na korelację między badanymi parametrami?

Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na korelację pomiędzy parametrem ANI a NRS i VAS

Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na korelację pomiędzy parametrem ANI a NRS i VAS

Opis zmiennych:

Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo)

Zmienne zależne: parametry ANIpostOP, ANIpostEXT, NRS0, VAS0

Przewidywany rezultat: ?

Metoda weryfikacji: testy korelacji

Tabela 12. Zestawienie hipotez statystycznych

Hipoteza nr 5

Cel: Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po zabiegu operacyjnym

Cele szczegółowy nr 7

Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po zabiegu operacyjnym

Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM)

G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym

G2(grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym

Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po zabiegu operacyjnym

Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po zabiegu operacyjnym

Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na natężenie bólu mierzonego skalami NRS i VAS po zabiegu operacyjnym

Opis zmiennych:

Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo)

Zmienne zależne: NRS, VAS

Przewidywany rezultat: mniejsze wartości NRS i VAS w grupie testowej (G1)

Metoda weryfikacji: analiza międzygrupowa, porównanie średnich

Hipoteza nr 6

Cel: Ocena korelacji NRS i VAS w grupach testowej i kontrolnej

Cel szczegółowy nr 8

Ocena korelacji pomiędzy parametrem NRS a VAS w grupach testowej i kontrolnej.

Populacja : Pacjenci operowani (C-L, RM)

G1 (grupa badana): otrzymuje metamizol przed zabiegiem operacyjnym

G2(grupa kontrolna): otrzymuje placebo przed zabiegiem operacyjnym

Pytanie badawcze: Czy podanie metamizolu w analgezji wyprzedzającej wpływa na korelację między badanymi parametrami?

Hipoteza zerowa (H_0): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej nie wpływa na korelację pomiędzy NRS i VAS

Hipoteza alternatywna (H_1): Metamizol podany w analgezji wyprzedzającej wpływa na korelację pomiędzy NRS i VAS

Opis zmiennych:

Zmienne niezależne: metamizol (lek) vs sól fizjologiczna (placebo)

Zmienne zależne: parametry NRS, VAS

Przewidywany rezultat: ?

Metoda weryfikacji: testy korelacji

Tabela 13. Klasyfikacja otyłości wg WHO

Tabela 13. Klasyfikacja otyłości wg WHO	
Definicja	BMI [kg·m ⁻²]
Niedowaga	<18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5–24,9
Nadwaga	25–29,9
Stopień I otyłości	30–34,9
Stopień II otyłości	35–39,9
Stopień III otyłości	≥40
Tabela wykonana na podstawie: www.who.int	

Tabela 14. Zestawienie monitorowanych parametrów podczas znieczulenia i operacji

Tabela 14. Zestawienie monitorowanych parametrów podczas znieczulenia i operacji	
Parametry życiowe	
HR	Trzyodprowadzeniowy pomiar ciągły ECG (IntelliVue MP50 Philips)
ANI	Jednorazowy czujnik ANI (dwie elektrody) - pomiar ciągły
BIS	Jednorazowy czujnik BIS (cztery elektrody) - pomiar ciągły
SBP,DBP,MAP	Nieinwazyjne pomiary w odstępach 5 minutowych
SpO2	Czujnik na palec (IntelliVue MP50 Philips) -pomiar ciągły
T(temperatura)	Czujnik przyklejany do skóry (IntelliVue MP50 Philips) pomiar ciągły
Parametry wentylacyjne	
TV	objętość oddechowa (ang. <i>tidal volume</i>) - Dräger Primus
RR	częstość oddechów (ang. <i>respiratory rate</i>) - Dräger Primus
Pplateau	ciśnienie plateau w drogach oddechowych - Dräger Primus
Ppeak	ciśnienie szczytowe w drogach oddechowych - Dräger Primus
PEEP	końcowydechowe ciśnienie dodatnie - Dräger Primus
ETCO2	końcowydechowe stężenie dwutlenku węgla- Dräger Primus
ETO2	końcowydechowe stężenie tlenu- Dräger Primus

Tabela 15. Zestawienie krytycznych punktów czasowych podczas znieczulenia i operacji

Tabela 15. Zestawienie krytycznych punktów czasowych podczas znieczulenia i ope	
preIND	Punkt czasowy przed indukcją znieczulenia
postIND	Punkt czasowy bezpośrednio po indukcji znieczulenia (po intubacji)
postLIDO	Punkt czasowy bezpośrednio po znieczuleniu nasiękowym lidokainą
postINC	Punkt czasowy bezpośrednio po pierwszym nacięciu błony śluzowej jamy ustnej
postOP	Punkt czasowy bezpośrednio po zakończeniu zabiegu operacyjnego
postEXT	Punkt czasowy po ekstubacji

Tabela 16. Charakterystyka badanych grup

Tabela 16. Charakterystyka badanych grup					
	G1 (n = 30)	G2 (n = 28)	Wynik testu	p	Wielkość efektu
Dane demograficzne					
Płeć(K/M) (%)	16/14 (53,3/46,7%)	13/15 (46,4/53,6%)	$\chi^2(1, N = 58) = 0,276$	0,599	$\varphi = 0,069$
Wiek (lata)	$M \pm SD$ 36,5 $\pm$ 10,634	$M \pm SD$ 35,07 $\pm$ 9,729	$t(56) = 0,533$	0,596	$d = 0,140$
Dane antropometryczne					
Wzrost (cm)	$M \pm SD$ 171,83 $\pm$ 8,975	$M \pm SD$ 172,36 $\pm$ 8,447	$t(56) = -0,228$	0,820	$d = -0,06$
Masa ciała (kg)	$M \pm SD$ 75,3 $\pm$ 15,512	$M \pm SD$ 73,43 $\pm$ 17,528	$t(56) = 0,431$	0,668	$d = 0,113$
BMI	Me/IQR 24,49/5,39	Me/IQR 23,91/6,92	$U = 385$ $Z = 0,537$	0,591	$r = 0,07$
Ocena kliniczna					
ASA I/II (%)	21/9 (70)/(30)%	19/9 (67,9/32,1%)	$\chi^2(1, N = 58) = 0,031$	0,860	$\varphi = 0,023$
Rodzaj zabiegu (CL/RM)	29/1 (96,7/3,3%)	26/2 (92,8/7,2%)	$\chi^2(1, N = 58) = 0,429$	0,513	$\varphi = 0,086$
t_A (min)	Me/IQR 70/30	Me/IQR 65/27,5	$U = 404,5$ $Z = 0,242$	0,809	$r = 0,032$
t_O (min)	Me/IQR 50/35	Me/IQR 45/20	$U = 386,5$ $Z = 0,524$	0,600	$r = 0,069$
G1 - grupa testowa, G2 - grupa kontrolna, n - liczebność, p (ang. p-value) - prawdopodobieństwo testowe, d-wielkość efektu (ang. effect size), BMI (ang. body mass index) - wskaźnik masy ciała, ASA -skala oceny stanu fizycznego wg ASA (ASA PS), C-L -operacja Caldwellella-Luca, RM- operacja rekonstrukcyjna zatoki szczękowej, t_A- czas trwania znieczulenia t_O- czas trwania zabiegu operacyjnego. W tabeli przedstawiono rozkład procentowy dla zmiennych nominalnych, zaś dla zmiennych ilościowych średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym ($M \pm SD$) lub medianę z rozkładem międzykwartylowym (Me/IQR) w zależności od zastosowanego testu statystycznego.					

Tabela 17 Porównanie międzygrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji

Tabela 17. Porównanie międzygrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji					
Parametr	G1 (n=30)	G2 (n=28)	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
HR1	$M \pm SD$ 64,678 $\pm$ 8,150	$M \pm SD$ 66,123 $\pm$ 8,799	$t(56) = -0,649$	0,519	$d = -0,171$
HR2	$M \pm SD$ 60,272 $\pm$ 7,872	$M \pm SD$ 62,804 $\pm$ 9,143	$t(56) = -1,132$	0,262	$d = -0,298$
SBP1	Me/IQR 103,93/15,11	Me/IQR 105,96/14,96	$U = 435$ $Z = -0,233$	0,815	$r = -0,03$
SBP2	Me/IQR 97,60/17	Me/IQR 99,61/16,22	$U = 439$ $Z = -0,296$	0,767	$r = -0,038$
DBP1	$M \pm SD$ 64,534 $\pm$ 8,222	$M \pm SD$ 64,390 $\pm$ 8,551	$t(56) = 0,065$	0,948	$d = 0,017$
DBP2	$M \pm SD$ 61,301 $\pm$ 9,497	$M \pm SD$ 61,830 $\pm$ 10,996	$t(56) = -0,196$	0,845	$d = -0,052$
MAP1	$M \pm SD$ 78,451 $\pm$ 8,916	$M \pm SD$ 78,031 $\pm$ 8,702	$t(56) = 0,181$	0,857	$d = 0,048$
MAP2	$M \pm SD$ 74,230 $\pm$ 10,931	$M \pm SD$ 74,578 $\pm$ 10,667	$t(56) = -0,122$	0,903	$d = -0,032$
ANI1	Me/IQR 60,75/18,17	Me/IQR 66,78/16,2	$U = 488$ $Z = -1,058$	0,290	$r = -0,139$
ANI2	Me/IQR 62,60/17,61	Me/IQR 69,475/21,07	$U = 517,5$ $Z = -1,517$	0,129	$r = -0,199$
BIS1	Me/IQR 50,63/9,74	Me/IQR 50,22/7,87	$U = 370$ $Z = 0,778$	0,437	$r = 0,102$
BIS2	Me/IQR 40,80/11,57	Me/IQR 39,79/7,23	$U = 353$ $Z = 1,043$	0,297	$r = 0,137$

G1 - grupa testowa, G2 - grupa kontrolna, *n* - liczba pacjentów w grupie, *p* (ang. *p-value*) - prawdopodobieństwo testowe, *M* - średnia *SD* - odchylenie standardowe, *Me* - mediana, *IQR* - rozstęp ćwiartkowy, HR1 - częstość rytmu serca podczas znieczulenia, HR2 - częstość rytmu serca podczas operacji, SBP1 - ciśnienie skurczowe podczas znieczulenia, SBP2 - ciśnienie skurczowe podczas operacji, DBP1 - ciśnienie rozkurczowe podczas znieczulenia, DBP2 - ciśnienie rozkurczowe podczas operacji, MAP1 - ciśnienie średnie podczas znieczulenia, MAP2 - ciśnienie średnie podczas operacji, ANI1 - parametr ANI podczas znieczulenia, ANI2 - parametr ANI podczas operacji, BIS1 - parametr BIS podczas znieczulenia, BIS2 - parametr BIS podczas operacji.

Tabela 18. Porównanie międzygrupowe badanych parametrów w punktach czasowych znieczulenia i operacji					
Parametr	G1 (n=30)	G2 (n=28)	Wynik testu	p	Wielkość efektu
Częstość rytmu serca (HR)					
HRpreIND	Me/IQR 74,5/23	Me/IQR 71,5/21	U = 407,5 Z = 0,195	0,846	r = 0,025
HRpostIND	Me/IQR 68/20	Me/IQR 71,5/20	U = 372,5 Z = - 0,739	0,46	r = - 0,13
HRpostLIDO	Me/IQR 60,5/15	Me/IQR 60,5/21,5	U = 416 Z = - 0,062	0,95	r = - 0,0081
HRpostINC	M±SD 59,97±8,826	M±SD 63,64+/-11,308	t(56) = -1,385	0,171	d = - 0,364
HRpostOP	M±SD 60,10±7,993	M±SD 61,93±9,506	t(56) = - 0,795	0,430	d = - 0,209
HRpostEXT	M±SD 74,13±12,629	M±SD 78,07±13,252	t(56) = -1,159	0,251	d = - 0,304
Ciśnienie tętnicze (SBP,DBP,MAP)					
SBPpreIND	M±SD 128,83±15,072	M±SD 126,68±13,91	t(56) = 0,565	0,575	d = 0,148
SBPpostIND	Me/IQR 108/30	Me/IQR 113,5/21	U = 487 Z = - 1,051	0,293	r = - 0,14
SBPpostLIDO	Me/IQR 100,5/17	Me/IQR 100/17,5	U = 403,5 Z = 0,257	0,797	r = 0,033
SBPpostINC	Me/IQR 98,5/27	Me/IQR 99,5/14	U = 392 Z = - 0,436	0,663	r = - 0,057
SBPpostOP	Me/IQR 96,5/21	Me/IQR 99,5/14	U = 417,5 Z = - 0,039	0,969	r = - 0,005
SBPpostEXT	M±SD 119,83±16,678	M±SD 121,18±15,713	t(56) = - 0,316	0,753	d = - 0,083
DBPreIND	M±SD 76,63±11,807	M±SD 74,21±9,658	t(56) = 0,850	0,399	d = 0,22
DBPpostIND	Me/IQR 58 / 21	Me/IQR 67,5/16	U = 513,5 Z = - 1,456	0,145	r = - 0,19
DBPpostLIDO	M±SD 61.90±10.456	M±SD 61.36±13.969	t(56) = 0,168	0,867	d = 0,044
DBPpostINC	Me/IQR 62/13	Me/IQR 57,5/15,5	U = 338 Z = 1,277	0,202	r = 0,17
DBPpostOP	M±SD 62,70±11,850	M±SD 61,11±11,422	t(56) = 0,521	0,605	d = 0,137

DBPpostEXT	$M \pm SD$ 77,03 $\pm$ 13,614	$M \pm SD$ 76,21 $\pm$ 10,549	$t(56) = 0,255$	0,8	$d = 0,067$
MAPpreIND	$M \pm SD$ 94,07 $\pm$ 11,608	$M \pm SD$ 91,75 $\pm$ 10,204	$t(56) = 0,805$	0,4243	$d = 0,21$
MAPpostIND	Me/IQR 76/27	Me/IQR 83,5/17,5	$U = 485,5$ $Z = -1,020$	0,308	$r = -0,13$
MAPpostLIDO	Me/IQR 74,5/15	Me/IQR 70,5/18,5	$U = 382$ $Z = 0,592$	0,554	$r = 0,077$
MAPpostINC	Me/IQR 75/20	Me/IQR 72/15,5	$U = 344$ $Z = 1,184$	0,236	$r = 0,155$
MAPpost OP	$M \pm SD$ 75,37 $\pm$ 12,511	$M \pm SD$ 73,18 $\pm$ 10,846	$t(56) = 0,709$	0,481	$d = 0,186$
MAPpostEXT	$M \pm SD$ 91,27 $\pm$ 13,292	$M \pm SD$ 91,21 $\pm$ 10,956	$t(56) = 0,016$	0,987	$d = 0,004$
Analgesia Nociception Index (ANI)					
ANIpriIND	$M \pm SD$ 70,07 $\pm$ 14,010	$M \pm SD$ 69,89 $\pm$ 14,619	$t(56) = 0,046$	0,963	$d = 0,012$
ANIpriIND	Me/IQR 45/17	Me/IQR 45/18,5	$U = 415$ $Z = -0,078$	0,938	$r = -0,01$
ANIpriLIDO	$M \pm SD$ 56,07 $\pm$ 12,418	$M \pm SD$ 62,71 $\pm$ 21,821	$t(42,2) = -1,413$ Welch	0,165	$d = -0,378$
ANIpriINC	$M \pm SD$ 56,90 $\pm$ 11,906	$M \pm SD$ 62,43 $\pm$ 18,130	$t(46,148) = -1,363$ Welch	0,180	$d = -0,363$
ANIpri OP	$M \pm SD$ 72,33 $\pm$ 16,384	$M \pm SD$ 77,36 $\pm$ 14,609	$t(56) = -1,229$	0,224	$d = -0,323$
ANIpriEXT	Me/IQR 50/15	Me/IQR 52/8,5	$U = 441$ $Z = -0,327$	0,744	$r = -0,043$
Bispectral Index (BIS)					
BISpreIND	Me/IQR 97,5/2	Me/IQR 97/3	$U = 354,5$ $Z = 1,074$	0,283	$r = 0,141$
BISpostIND	$M \pm SD$ 51,00$\pm$11,591	$M \pm SD$ 43,04$\pm$10,344	$t(56) = 2,754$	0,008	$d = 0,724$
BISpostLIDO	$M \pm SD$ 46,57 $\pm$ 9,467	$M \pm SD$ 47,54 $\pm$ 9,647	$t(56) = -0,386$	0,701	$d = -0,101$
BISpostINC	$M \pm SD$ 46,57 $\pm$ 9,239	$M \pm SD$ 47,21 $\pm$ 9,098	$t(56) = -0,269$	0,789	$d = -0,071$
BISpost OP	Me/IQR 43/12	Me/IQR 39,5/12	$U = 323$ $Z = 1,512$	0,131	$r = 0,198$
BISpostEXT	Me/IQR 80,5/14	Me/IQR 79,5/7	$U = 395$ $Z = 0,390$	0,697	$r = 0,051$

Tabela 19. Porównanie wewnątrzgrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji

Tabela 19. Porównanie wewnątrzgrupowe uśrednionych wartości badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji.					
	HR1	HR2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	$M \pm SD$ 64,68 ± 8,15	$M \pm SD$ 60,27 ± 7,87	$t(29) = 9,533$	<0,001	$d = 1,74$
G2	$M \pm SD$ 66,12 ± 8,79	$M \pm SD$ 62,80 ± 9,14	$t(27) = 6,961$	<0,001	$d = 1,315$
	SBP1	SBP2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	Me/IQR 103,93/15,11	Me/IQR 97,60/17	$Z = 4,638$	<0,001	$r = 0,598$
G2	Me/IQR 105,96/14,96	Me/IQR 99,61/16,22	$Z = 4,053$	<0,001	$r = 0,766$
	DBP1	DBP2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	$M \pm SD$ 64,534 ± 8,222	$M \pm SD$ 61,301 ± 9,497	$t(29) = 5,322$	<0,001	$d = 0,972$
G2	$M \pm SD$ 64,390 ± 8,551	$M \pm SD$ 61,83 ± 10,996	$t(27) = 3,554$	<0,001	$d = 0,672$
	MAP1	MAP2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	$M \pm SD$ 78,451 ± 8,916	$M \pm SD$ 74,23 ± 10,931	$t(29) = 6,164$	<0,001	$d = 1,125$
G2	$M \pm SD$ 78,031 ± 8,702	$M \pm SD$ 74,578 ± 10,67	$t(27) = 4,670$	<0,001	$d = 0,882$
	ANI1	ANI2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	Me/IQR 60,75/18,17	Me/IQR 62,60/17,61	$Z = - 3,486$	<0,001	$r = - 0,45$
G2	Me/IQR 66,78/16,2	Me/IQR 69,475/21,07	$Z = - 4,053$	<0,001	$r = - 0,766$
	BIS1	BIS2	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
G1	Me/IQR 50,63/9,74	Me/IQR 40,80/11,57	$Z = 4,741$	<0,001	$r = 0,61$
G2	Me/IQR 50,22/7,87	Me/IQR 39,79/7,23	$Z = 4,623$	<0,001	$r = 0,87$
G1 - Grupa 1, G2 - Grupa 2, <i>p</i> - prawdopodobieństwo testowe, $M \pm SD$ - średnia ± odchylenie standardowe, Me/IQR mediana/rozstęp międzykwartylowy.					

Tabela 20. Porównanie międzygrupowe różnic wartości badanych parametrów między znieczuleniem i operacją (Δ)

Tabela 20. Porównanie międzygrupowe różnic badanych parametrów między znieczuleniem i operacją (Δ)						
Parametr	Δ HR	Δ SBP	Δ DBP	Δ MAP	Δ ANI	Δ BIS
G1	$M \pm SD$ 4,4 $\pm$ 2,53	Me/IQR 4,9 $\pm$ 6,55	$M \pm SD$ 3,23 $\pm$ 3,32	$M \pm SD$ 4,22 $\pm$ 3,75	$M \pm SD$ 2,49 $\pm$ 3,13	$M \pm SD$ 9,42 $\pm$ 4,32
G2	$M \pm SD$ 3,32 $\pm$ 2,52	Me/IQR 5,87 $\pm$ 4,73	$M \pm SD$ 2,56 $\pm$ 3,81	$M \pm SD$ 3,45 $\pm$ 3,91	$M \pm SD$ 4,63 $\pm$ 4,16	$M \pm SD$ 10,14 $\pm$ 3,65
$ \Delta $	1,08	0,97	0,67	0,77	2,14	0,72
Wynik testu	$t(56) =$ 1,637	$U = 444$ $Z = -0,373$	$t(56) =$ 0,717	$t(56) =$ 0,763	$t(56) =$ - 2,21	$t(56) =$ - 0,683
p	$p = 0,107$	$p = 0,709$	$p = 0,476$	$p = 0,449$	$p = 0,031$	$p = 0,498$
Wielkość efektu	$d = 0,43$	$r = -0,049$	$d = 0,188$	$d = 0,2$	$d = -0,582$	$d = -0,179$

Tabela 21. Zmiany parametru HR ('/min) w stosunku do pomiaru 0 (Δ HR) w punktach czasowych znieczulenia i operacji.

Tabela 21. Zmiany parametru HR ('/min) w stosunku do pomiaru 0 (Δ HR) w punktach czasowych znieczulenia i operacji						
Parametr	Δ HR0	Δ HR1	Δ HR2	Δ HR3	Δ HR4	Δ HR5
G1	0	$M \pm SD$ 6,03 $\pm$ 17,2	$M \pm SD$ 13,83 $\pm$ 13,95	$M \pm SD$ 16,2 $\pm$ 13,22	Me/IQR 15/22	Me/IQR 5+/-20
G2	0	$M \pm SD$ 5,14 $\pm$ 15,75	$M \pm SD$ 13,82 $\pm$ 15,93	$M \pm SD$ 13,46 $\pm$ 14,61	Me/IQR 14 $\pm$ 17	Me/IQR -3,5 $\pm$ 23
Wynik testu	-	$t(56) =$ 0,205	$t(56) =$ 0,003	$t(56) =$ 0,748	$U = 380,5$ $Z = 0,615$	$U = 349,5$ $Z = 1,097$
p	-	0,838	0,998	0,457	0,539	0,272
Wielkość efektu	-	$d = 0,054$	$d = 0,001$	$d = 0,197$	$r = 0,081$	$r = 0,144$

Tabela 22. Zmiany parametrów SBP, DBP i MAP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 (Δ SBP, Δ DBP i Δ MAP) w punktach czasowych znieczulenia i operacji.

Tabela 22. Zmiany parametrów SBP, DBP i MAP (mmHg) w stosunku do pomiaru 0 (Δ SBP, Δ DBP i Δ MAP) w punktach czasowych znieczulenia i operacji						
Parametr	Δ SBP0	Δ SBP1	Δ SBP2	Δ SBP3	Δ SBP4	Δ SBP5
G1	0	$M \pm SD$ 18,03 $\pm$ 22,4	Me/IQR 26,5/18	Me/IQR 24/26	$M \pm SD$ 28 $\pm$ 18,99	$M \pm SD$ 9 $\pm$ 15,83
G2	0	$M \pm SD$ 12,68 $\pm$ 16,6	Me/IQR 24,5/22,5	Me/IQR 27,5/16	$M \pm SD$ 28,71 $\pm$ 15,5	$M \pm SD$ 5,5 $\pm$ 16,37
Wynik testu	-	$t(56) = 1,029$	$U = 409$ $Z = 0,171$	$U = 472,5$ $Z = -0,817$	$t(56) = -0,156$	$t(56) = 0,828$
p	-	0,308	0,864	0,414	0,877	0,411
Wielkość efektu	-	$d = 0,27$	$r = 0,022$	$r = -0,107$	$d = -0,041$	$d = 0,217$
Parametr	Δ DBP0	Δ DBP1	Δ DBP2	Δ DBP3	Δ DBP4	Δ DBP5
G1	0	Me/IQR 13,5/16	$M \pm SD$ 14,73 $\pm$ 13,8	$M \pm SD$ 11,03 $\pm$ 18,2	Me/IQR 14/9	$M \pm SD$ -0,4 $\pm$ 16,31
G2	0	Me/IQR 8,5/13	$M \pm SD$ 12,86 $\pm$ 14,4	$M \pm SD$ 13 $\pm$ 16,17	Me/IQR 14/13,5	$M \pm SD$ -2 $\pm$ 13,96
Wynik testu	-	$U = 340$ $Z = 1,246$	$t(56) = 0,506$	$t(56) = -0,434$	$U = 425,5$ $Z = 0,086$	$t(56) = 0,4$
P	-	0,213	0,615	0,666	0,932	0,691
Wielkość efektu	-	$r = 0,163$	$d = 0,133$	$d = -0,114$	$r = 0,011$	$d = 0,105$
Parametr	Δ MAP0	Δ MAP1	Δ MAP2	Δ MAP3	Δ MAP4	Δ MAP5
G1	0	Me/IQR 15/27	$M \pm SD$ 18,03 $\pm$ 15,6	Me/IQR 18,5/28	Me/IQR 18/12	$M \pm SD$ 2,8 $\pm$ 14,58
G2	0	Me/IQR 11/19,5	$M \pm SD$ 16,21 $\pm$ 14,7	Me/IQR 21,5/22	Me/IQR 19/15,5	$M \pm SD$ 0,53 $\pm$ 13,08
Wynik testu	-	$U = 346$ $Z = 1,152$	$t(56) = 0,455$	$U = 449$ $Z = -0,451$	$U = 431,5$ $Z = 0,179$	$t(56) = 0,621$
p	-	0,249	0,651	0,652	0,858	0,537
Wielkość efektu	-	$r = 0,151$	$d = 0,12$	$r = -0,059$	$r = 0,003$	$d = 0,163$

Tabela 23. Zmiany parametru ANI w stosunku do pomiaru 0 (Δ ANI) w punktach czasowych znieczulenia i operacji.

Tabela 23. Zmiany parametru ANI w stosunku do pomiaru 0 (Δ ANI) w punktach czasowych znieczulenia i operacji						
Parametr	Δ ANI0	Δ ANI1	Δ ANI2	Δ ANI3	Δ ANI4	Δ ANI5
G1	0	$M \pm SD$ 21,4 $\pm$ 17,12	Me/IQR 13,5/16	Me/IQR 12/17	$M \pm SD$ -2,26 $\pm$ 15,61	Me/IQR 23/15
G2	0	$M \pm SD$ 22,89 $\pm$ 15,49	Me/IQR 2,5/34	Me/IQR 8/35,5	$M \pm SD$ -7,46 $\pm$ 15,61	Me/IQR 19/31
Wynik testu	-	$t(56) = -0,347$	$U = 336,5$ $Z = 1,3$	$U = 346$ $Z = 1,152$	$t(56) = 1,267$	$U = 396$ $Z = 0,374$
p	-	0,73	0,194	0,249	0,21	0,709
Wielkość efektu	-	$d = -0,091$	$r = 0,17$	$r = 0,151$	$d = 0,333$	$r = 0,049$

Tabela 24. Zmiany parametru BIS w stosunku do pomiaru 0 (Δ BIS) w punktach czasowych znieczulenia i operacji

Tabela 24. Zmiany parametru BIS w stosunku do pomiaru 0 (Δ BIS) w punktach czasowych znieczulenia i operacji						
Parametr	Δ BIS0	Δ BIS1	Δ BIS2	Δ BIS3	Δ BIS4	Δ BIS5
G1	0	Me/IQR 46,5/18	Me/IQR 50/14	Me/IQR 49/15	Me/IQR 53,5/12	Me/IQR 14,5/11
G2	0	Me/IQR 53/11,5	Me/IQR 50/12	Me/IQR 50/9,5	Me/IQR 56,5/15	Me/IQR 17/10,5
Wynik testu	-	$U = 570,5$ $Z = -2,34$	$U = 397,5$ $Z = -0,351$	$U = 412,5$ $Z = -0,117$	$U = 506$ $Z = -1,34$	$U = 458$ $Z = -0,592$
p	-	0,019	0,726	0,907	0,180	0,554
Wielkość efektu	-	$r = -0,307$	$r = -0,046$	$r = -0,015$	$r = -0,176$	$r = -0,077$

Tabela 25. Wyniki testu Friedmana

Tabela 25: Wyniki testu Friedmana			
Parametr/Grupa	Statystyka T	df	<i>p</i>
HR/G1 (6 grup, $n = 30$)	57,825	5	$p < 0,001$
HR/G2 (6 grup, $n = 28$)	63,196	5	$p < 0,001$
SBP/G1 (6 grup, $n = 30$)	49,292	5	$p < 0,001$
SBP/G2 (6 grup, $n = 28$)	69,813	5	$p < 0,001$
DBP/G1 (6 grup, $n = 30$)	38,844	5	$p < 0,001$
DBP/G2 (6 grup, $n = 28$)	37,853	5	$p < 0,001$
MAP/G1 (6 grup, $n = 30$)	40,673	5	$p < 0,001$
MAP/G2 (6 grup, $n = 28$)	47,084	5	$p < 0,001$
ANI/G1 (6 grup, $n = 30$)	65,843	5	$p < 0,001$
ANI/G2 (6 grup, $n = 28$)	62,844	5	$p < 0,001$
BIS/G1 (6 grup, $n = 30$)	95,788	5	$p < 0,001$
BIS/G2 (6 grup, $n = 28$)	104,36	5	$p < 0,001$

Tabela 26. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego HR

Tabela 26. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* HR						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj. <i>p</i> *
HRpreIND- HRpostIND	1	0,667	0,483	1,380	0,168	1,000
HRpreIND- HRpostIND	2	0,321	0,500	0,643	0,520	1,000
HR preIND - HRpostLIDO	1	2,000	0,483	4,140	<,001	0,001
HR preIND - HRpostLIDO	2	2,054	0,500	4,107	<,001	0,001
HR preIND- HRpostINC	1	2,667	0,483	5,521	<,001	0,000
HR preIND- HRpostINC	2	2,089	0,500	4,179	<,001	0,000
HR preIND - HRpostOP	1	2,483	0,483	5,141	<,001	0,000
HR preIND - HRpostOP	2	2,339	0,500	4,679	<,001	0,000
HR preIND- HR postEXT	1	0,383	0,483	0,794	0,427	1,000
HR preIND-HR postEXT	2	-0,482	0,500	-0,964	0,335	1,000
HR postIND- HRpostLIDO	1	1,333	0,483	2,760	0,006	0,087
HR postIND- HRpostLIDO	2	1,732	0,500	3,464	<,001	0,008
HRpost IND- HRpostINC	1	2,000	0,483	4,140	<,001	0,001
HRpost IND- HRpostINC	2	1,768	0,500	3,536	<,001	0,006
HR postIND- HRpostOP	1	1,817	0,483	3,761	<,001	0,003
HR postIND- HRpostOP	2	2,018	0,500	4,036	<,001	0,001
HR postIND-HR postEXT	1	-0,283	0,483	-0,587	0,558	1,000
HR postIND-HR postEXT	2	-0,804	0,500	-1,607	0,108	1,000
HRpostLIDO- HRpostINC	1	0,667	0,483	1,380	0,168	1,000

Tabela 26. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* HR						
HRpostLIDO- HRpostINC	2	0,036	0,500	0,071	0,943	1,000
HRpostLIDO -HRpostOP	1	0,483	0,483	1,001	0,317	1,000
HRpostLIDO -HRpostOP	2	0,286	0,500	0,571	0,568	1,000
HRpostLIDO- HR postEXT	1	-1,617	0,483	-3,347	<,001	0,012
HRpostLIDO- HR postEXT	2	-2,536	0,500	-5,071	<,001	0,000
HRpostINC- HRpostOP	1	-0,183	0,483	-0,380	0,704	1,000
HRpostINC- HRpostOP	2	0,250	0,500	0,500	0,617	1,000
HRpostINC-HR postEXT	1	-2,283	0,483	-4,727	<,001	0,000
HRpostINC-HR postEXT	2	-2,571	0,500	-5,143	<,001	0,000
HRpostOP-HR postEXT	1	-2,100	0,483	-4,347	<,001	0,000
HRpostOP-HR postEXT	2	-2,821	0,500	-5,643	<,001	0,000

Tabela 27. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego SBP

Tabela 27. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* SBP						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj- <i>p</i> *
SBP postIND-SBP preIND	1	1,717	0,483	3,554	<,001	0,006
SBP postIND-SBP preIND	2	1,321	0,500	2,643	0,008	0,123
SBPpostLIDO-SBP preIND	1	2,350	0,483	4,865	<,001	0,000
SBPpostLIDO-SBP preIND	2	2,429	0,500	4,857	<,001	0,000
SBP postINC-SBP preIND	1	2,067	0,483	4,278	<,001	0,000
SBP postINC-SBP preIND	2	2,589	0,500	5,179	<,001	0,000
SBP post OP-SBP preIND	1	2,967	0,483	6,142	<,001	0,000
SBP post OP-SBP preIND	2	3,357	0,500	6,714	<,001	0,000
SBP postEXT-SBP preIND	1	0,900	0,483	1,863	0,062	0,937
SBP postEXT-SBP preIND	2	0,482	0,500	0,964	0,335	1,000
SBPpostLIDO-SBP postIND	1	0,633	0,483	1,311	0,190	1,000
SBPpostLIDO-SBP postIND	2	1,107	0,500	2,214	0,027	0,402
SBP postINC-SBP postIND	1	0,350	0,483	0,725	0,469	1,000
SBP postINC-SBP postIND	2	1,268	0,500	2,536	0,011	0,168
SBP post OP-SBP postIND	1	1,250	0,483	2,588	0,010	0,145
SBP post OP-SBP postIND	2	2,036	0,500	4,071	<,001	0,001
SBP postIND-SBP postEXT	1	-0,817	0,483	-1,691	0,091	1,000
SBP postIND-SBP postEXT	2	-0,839	0,500	-1,679	0,093	1,000
SBPpostLIDO-SBP postINC	1	-0,283	0,483	-0,587	0,558	1,000

Tabela 27. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* SBP

SBP postINC-SBPpostLIDO	2	0,161	0,500	0,321	0,748	1,000
SBP post OP-SBPpostLIDO	1	0,617	0,483	1,277	0,202	1,000
SBP post OP-SBPpostLIDO	2	0,929	0,500	1,857	0,063	0,949
SBPpostLIDO-SBP postEXT	1	-1,450	0,483	-3,002	0,003	0,040
SBPpostLIDO-SBP postEXT	2	-1,946	0,500	-3,893	<,001	0,001
SBP post OP-SBP postINC	1	0,900	0,483	1,863	0,062	0,937
SBP post OP-SBP postINC	2	0,768	0,500	1,536	0,125	1,000
SBP postINC-SBP postEXT	1	-1,167	0,483	-2,415	0,016	0,236
SBP postINC-SBP postEXT	2	-2,107	0,500	-4,214	<,001	0,000
SBP post OP-SBP postEXT	1	-2,067	0,483	-4,278	<,001	0,000
SBP post OP-SBP postEXT	2	-2,875	0,500	-5,750	<,001	0,000

Tabela 28 Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego DBP

Tabela 28. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* DBP						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj. <i>p</i> *
DBPpostIND-DBP preIND	1	1,583	0,483	3,278	0,001	0,016
DBP postIND-DBP preIND	2	0,750	0,500	1,500	0,134	1,000
DBPpostLIDO-DBP preIND	1	1,883	0,483	3,899	<,001	0,001
DBPpostLIDO-DBP preIND	2	1,768	0,500	3,536	<,001	0,006
DBP postINC-DBP preIND	1	1,267	0,483	2,622	0,009	0,131
DBP postINC-DBP preIND	2	1,643	0,500	3,286	0,001	0,015
DBP postOP-DBP preIND	1	1,767	0,483	3,657	<,001	0,004
DBP postOP-DBP preIND	2	1,804	0,500	3,607	<,001	0,005
DBP preIND-DBP postEXT	1	-0,300	0,483	-0,621	0,535	1,000
DBP preIND-DBP postEXT	2	-0,393	0,500	-0,786	0,432	1,000
DBPpostLIDO-DBP postIND	1	0,300	0,483	0,621	0,535	1,000
DBPpostLIDO-DBP postIND	2	1,018	0,500	2,036	0,042	0,627
DBP postIND-DBP postINC	1	-0,317	0,483	-0,656	0,512	1,000
DBP postINC-DBP postIND	2	0,893	0,500	1,786	0,074	1,000
DBP postOP-DBP postIND	1	0,183	0,483	0,380	0,704	1,000
DBP postOP-DBP postIND	2	1,054	0,500	2,107	0,035	0,527
DBP postIND-DBP postEXT	1	-1,883	0,483	-3,899	<,001	0,001
DBP postIND-DBP postEXT	2	-1,143	0,500	-2,286	0,022	0,334
DBPpostLIDO-DBP postINC	1	-0,617	0,483	-1,277	0,202	1,000

Tabela 28. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* DBP

DBPpostLIDO- DBP postINC	2	-0,125	0,500	-0,250	0,803	1,000
DBPpostLIDO- DBP postOP	1	-0,117	0,483	-0,242	0,809	1,000
DBP postOP- DBPpostLIDO	2	0,036	0,500	0,071	0,943	1,000
DBPpostLIDO- DBP postEXT	1	-2,183	0,483	-4,520	<,001	0,000
DBPpostLIDO- DBP postEXT	2	-2,161	0,500	-4,321	<,001	0,000
DBP postOP- DBP postINC	1	0,500	0,483	1,035	0,301	1,000
DBP postOP- DBP postINC	2	0,161	0,500	0,321	0,748	1,000
DBP postINC- DBP postEXT	1	-1,567	0,483	-3,243	0,001	0,018
DBP postINC- DBP postEXT	2	-2,036	0,500	-4,071	<,001	0,001
DBP postOP- DBP postEXT	1	-2,067	0,483	-4,278	<,001	0,000
DBP postOP- DBP postEXT	2	-2,196	0,500	-4,393	<,001	0,000

Tabela 29 Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego MAP

Tabela 29. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* MAP						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj. <i>p</i> *
MAP postIND- MAP preIND	1	1,633	0,483	3,381	<,001	0,011
MAP postIND- MAP preIND	2	1,054	0,500	2,107	0,035	0,527
MAPpostLIDO- MAP preIND	1	2,233	0,483	4,623	<,001	0,000
MAPpostLIDO- MAP preIND	2	2,125	0,500	4,250	<,001	0,000
MAP postINC- MAP preIND	1	1,533	0,483	3,174	0,002	0,023
MAP postINC- MAP preIND	2	2,089	0,500	4,179	<,001	0,000
MAP postOP- MAP preIND	1	2,233	0,483	4,623	<,001	0,000
MAP postOP- MAP preIND	2	2,321	0,500	4,643	<,001	0,000
MAP postEXT- MAP preIND	1	0,267	0,483	0,552	0,581	1,000
MAP postEXT- MAP preIND	2	0,018	0,500	0,036	0,972	1,000
MAPpostLIDO- MAP postIND	1	0,600	0,483	1,242	0,214	1,000
MAPpostLIDO- MAP postIND	2	1,071	0,500	2,143	0,032	0,482
MAP postIND- MAP postINC	1	-0,100	0,483	-0,207	0,836	1,000
MAP postINC- MAP postIND	2	1,036	0,500	2,071	0,038	0,575
MAP postOP- MAP postIND	1	0,600	0,483	1,242	0,214	1,000
MAP postOP- MAP postIND	2	1,268	0,500	2,536	0,011	0,168
MAP postIND- MAP postEXT	1	-1,367	0,483	-2,829	0,005	0,070
MAP postIND- MAP postEXT	2	-1,036	0,500	-2,071	0,038	0,575
MAPpostLIDO- MAP postINC	1	-0,700	0,483	-1,449	0,147	1,000

Tabela 29. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* MAP						
MAPpostLIDO- MAP postINC	2	-0,036	0,500	-0,071	0,943	1,000
MAPpostLIDO- MAP postOP	1	0,000	0,483	0,000	1,000	1,000
MAPpostOP- MAPpostLIDO	2	0,196	0,500	0,393	0,694	1,000
MAPpostLIDO- MAP postEXT	1	-1,967	0,483	-4,071	<,001	0,001
MAPpostLIDO- MAP postEXT	2	-2,107	0,500	-4,214	<,001	0,000
MAP postOP- MAP postINC	1	0,700	0,483	1,449	0,147	1,000
MAP postOP- MAP postINC	2	0,232	0,500	0,464	0,642	1,000
MAP postINC- MAP postEXT	1	-1,267	0,483	-2,622	0,009	0,131
MAP postINC- MAP postEXT	2	-2,071	0,500	-4,143	<,001	0,001
MAP postOP- MAP postEXT	1	-1,967	0,483	-4,071	<,001	0,001
MAP postOP- MAP postEXT	2	-2,304	0,500	-4,607	<,001	0,000

Tabela 30. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego ANI

Tabela 30. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego *ANI						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj. <i>p</i> *
ANI postIND- ANI preIND	1	2,817	0,483	5,831	<,001	0,000
ANI postIND- ANI preIND	2	2,232	0,500	4,464	<,001	0,000
ANI postLIDO- ANI preIND	1	1,833	0,483	3,795	<,001	0,002
ANI postLIDO- ANI preIND	2	0,464	0,500	0,929	0,353	1,000
ANI postINC- ANI preIND	1	1,850	0,483	3,830	<,001	0,002
ANI postINC- ANI preIND	2	0,661	0,500	1,321	0,186	1,000
ANI preIND- ANI postOP	1	-0,183	0,483	-0,380	0,704	1,000
ANI preIND- ANI postOP	2	-1,214	0,500	-2,429	0,015	0,227
ANI postEXT- ANI preIND	1	2,283	0,483	4,727	<,001	0,000
ANI postEXT- ANI preIND	2	1,821	0,500	3,643	<,001	0,004
ANI postIND- ANI postLIDO	1	-0,983	0,483	-2,036	0,042	0,627
ANI postIND- ANI postLIDO	2	-1,768	0,500	-3,536	<,001	0,006
ANI postIND- ANI postINC	1	-0,967	0,483	-2,001	0,045	0,681
ANI postIND- ANI postINC	2	-1,571	0,500	-3,143	0,002	0,025
ANI postIND- ANI postOP	1	-3,000	0,483	-6,211	<,001	0,000
ANI postIND- ANI postOP	2	-3,446	0,500	-6,893	<,001	0,000
ANI postIND- ANI postEXT	1	-0,533	0,483	-1,104	0,270	1,000
ANI postIND- ANI postEXT	2	-0,411	0,500	-0,821	0,411	1,000
ANI postINC- ANI postLIDO	1	0,017	0,483	0,035	0,972	1,000

Tabela 30. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego *ANI

ANI postINC- ANI postLIDO	2	0,196	0,500	0,393	0,694	1,000
ANI postLIDO- ANI postOP	1	-2,017	0,483	-4,175	<,001	0,000
ANI postLIDO- ANI postOP	2	-1,679	0,500	-3,357	<,001	0,012
ANI postEXT- ANI postLIDO	1	0,450	0,483	0,932	0,352	1,000
ANI postEXT- ANI postLIDO	2	1,357	0,500	2,714	0,007	0,100
ANI postINC- ANI postOP	1	-2,033	0,483	-4,209	<,001	0,000
ANI postINC- ANI postOP	2	-1,875	0,500	-3,750	<,001	0,003
ANI postEXT- ANI postINC	1	0,433	0,483	0,897	0,370	1,000
ANI postEXT- ANI postINC	2	1,161	0,500	2,321	0,020	0,304
ANI postEXT- ANI postOP	1	2,467	0,483	5,106	<,001	0,000
ANI postEXT- ANI postOP	2	3,036	0,500	6,071	<,001	0,000

Tabela 31 Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego BIS

Tabela 31. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* dla BIS						
Para	Grupa	TS	SE	STS	<i>p</i>	adj. <i>p</i> *
BIS postIND- BIS preIND	1	2,867	0,483	5,935	<,001	0,000
BIS postIND- BIS preIND	2	3,536	0,500	7,071	<,001	0,000
BIS postLIDO -BIS preIND	1	3,167	0,483	6,556	<,001	0,000
BIS postLIDO -BIS preIND	2	3,125	0,500	6,250	<,001	0,000
BIS postINC- BIS preIND	1	3,333	0,483	6,901	<,001	0,000
BIS postINC- BIS preIND	2	3,036	0,500	6,071	<,001	0,000
BIS postOP- BIS preIND	1	3,667	0,483	7,591	<,001	0,000
BIS postOP- BIS preIND	2	4,125	0,500	8,250	<,001	0,000
BIS postEXT- BIS preIND	1	0,967	0,483	2,001	0,045	0,681
BIS postEXT- BIS preIND	2	0,964	0,500	1,929	0,054	0,807
BISpostLIDO- BISpostIND	1	0,300	0,483	0,621	0,535	1,000
BIS postIND- BIS postLIDO	2	-0,411	0,500	-0,821	0,411	1,000
BIS postINC- BIS postIND	1	0,467	0,483	0,966	0,334	1,000
BIS postIND- BIS postINC	2	-0,500	0,500	-1,000	0,317	1,000
BIS postOP- BIS postIND	1	0,800	0,483	1,656	0,098	1,000
BIS postOP- BIS postIND	2	0,589	0,500	1,179	0,239	1,000

Tabela 31. Wyniki porównań parami z poprawką Bonferroniego* dla BIS

BIS postIND- BIS postEXT	1	-1,900	0,483	-3,933	<,001	0,001
BIS postIND- BIS postEXT	2	-2,571	0,500	-5,143	<,001	0,000
BIS postINC- BIS postLIDO	1	0,167	0,483	0,345	0,730	1,000
BISpostLIDO- BISpostINC	2	-0,089	0,500	-0,179	0,858	1,000
BIS postOP- BISpostLIDO	1	0,500	0,483	1,035	0,301	1,000
BIS postOP- BIS postLIDO	2	1,000	0,500	2,000	0,046	0,683
BISpostLIDO- BIS postEXT	1	-2,200	0,483	-4,554	<,001	0,000
BISpostLIDO- BIS postEXT	2	-2,161	0,500	-4,321	<,001	0,000
BIS postOP- BIS postINC	1	0,333	0,483	0,690	0,490	1,000
BIS postOP- BIS postINC	2	1,089	0,500	2,179	0,029	0,440
BIS postINC- BIS postEXT	1	-2,367	0,483	-4,899	<,001	0,000
BIS postINC- BIS postEXT	2	-2,071	0,500	-4,143	<,001	0,001
BIS postOP- BIS postEXT	1	-2,700	0,483	-5,590	<,001	0,000
BIS postOP- BIS postEXT	2	-3,161	0,500	-6,321	<,001	0,000

Tabela 32. Porównanie AUC t-norm parametrów badanych w powtarzanych pomiarach między grupami

Tabela 32. Porównanie AUC t-norm parametrów badanych w powtarzanych pomiarach między grupami					
AUC t-norm	G1 (<i>n</i> = 30) <i>Me</i> /IQR	G2 (<i>n</i> = 28) <i>Me</i> /IQR	Wynik testu	<i>p</i>	Wielkość efektu
AUC t-norm HR	63,55/10,72	65,81/17,07	<i>Z</i> = - 0,856 <i>U</i> = 475	0,392	<i>r</i> = - 0,11
AUC t-norm SBP	105,42/15,07	105,81/13,92	<i>Z</i> = - 0,171 <i>U</i> = 409	0,864	<i>r</i> = - 0,02
AUC t-norm DBP	65,13/14,22	63,75/11,82	<i>Z</i> = 0,327 <i>U</i> = 399	0,744	<i>r</i> = 0,04
AUC t-norm MAP	78,02/15,75	79,19/12,28	<i>Z</i> = - 0,249 <i>U</i> = 404	0,803	<i>r</i> = - 0,03
AUC t-norm ANI	59,78/19,299	66,15/15,29	<i>Z</i> = -1,058 <i>U</i> = 488	0,29	<i>r</i> = - 0,14
AUC t-norm BIS	52,46/10	50,08/5	<i>Z</i> = - 1,229 <i>U</i> = 341	0,219	<i>r</i> = - 0,16
G1 - Grupa 1, G2 - Grupa 2, <i>N</i> - liczba pacjentów w grupie, <i>p</i> - prawdopodobieństwo testowe, AUC t-norm - pole pod krzywą znormalizowane przez czas					

Tabela 33. Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR1, MAP1, ANI1, BIS1) podczas znieczulenia.

Tabela 33. Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR1, MAP1, ANI1, BIS1) podczas znieczulenia				
Grupa 1				
	HR1	MAP1	ANI1	BIS1
HR1	1	0,185 $p = 0,328$ 95%CI [- 0,199, 0,519]	- 0,333 $p = 0,072$ 95%CI [- 0,626, 0,042]	0,285 $p = 0,127$ 95%CI [- 0,095, 0,592]
MAP1	0,185 $p = 0,328$ 95%CI [- 0,199, 0,519]	1	- 0,154 $p = 0,416$ 95%CI [- 0,496, 0,229]	0,029 $p = 0,88$ 95%CI [- 0,345, 0,394]
ANI1	- 0,333 $p = 0,072$ 95%CI [- 0,626, 0,042]	- 0,154 $p = 0,416$ 95%CI [- 0,496, 0,229]	1	- 0,294 $p = 0,115$ 95%CI [- 0,599, 0,085]
BIS1	0,285 $p = 0,127$ 95%CI [- 0,095, 0,592]	0,029 $p = 0,88$ 95%CI [- 0,345, 0,394]	- 0,294 $p = 0,115$ 95%CI [- 0,599, 0,085]	1
Grupa 2				
	HR1	MAP1	ANI1	BIS1
HR1	1	0,141 $p = 0,474$ 95%CI [- 0,256, 0,497]	- 0,621 $p < 0,001$ 95%CI [- 0,811, - 0,313]	0,115 $p = 0,56$ 95%CI [- 0,28, 0,477]
MAP1	0,141 $p = 0,474$ 95%CI [- 0,256, 0,497]	1	- 0,284 $p = 0,144$ 95%CI [- 0,601, 0,112]	0,121 $p = 0,54$ 95%CI [- 0,275, 0,482]
ANI1	- 0,621 $p < 0,001$ 95%CI [- 0,811, - 0,313]	- 0,284 $p = 0,144$ 95%CI [- 0,601, 0,112]	1	- 0,086 $p = 0,662$ 95%CI [- 0,454, 0,307]
BIS1	0,115 $p = 0,56$ 95%CI [- 0,28, 0,477]	0,121 $p = 0,54$ 95%CI [- 0,275, 0,482]	- 0,086 $p = 0,662$ 95%CI [- 0,454, 0,307]	1

Tabela 34. Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas znieczulenia

Tabela 34. Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas znieczulenia								
Zmienna	n_1	ρ_{G1}^a	Z_1	n_2	ρ_{G2}^a	Z_2	$Z_{obs.}^{b,c}$	p
HR1/MAP1	30	0,185	0,187	28	0,141	0,142	0,16	0,87
HR1/ANI1	30	-0,333	-0,346	28	-0,621	-0,726	1,37	0,17
HR1/BIS1	30	0,285	0,293	28	0,115	0,115	0,641	0,52
MAP1/ANI1	30	-0,154	0,155	28	-0,284	-0,292	0,49	0,62
MAP1/BIS1	30	0,029	0,029	28	0,121	0,122	-0,335	0,74
ANI1/BIS1	30	-0,294	-0,303	28	-0,086	-0,086	-0,782	0,43
^a współczynnik korelacji Spearmana; ^b wartość krytyczna Z +/-1,96; ^c błąd standardowy różnicy: SE= 0,2776.								

Tabela 35. Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR2, MAP2, ANI2, BIS2) podczas operacji

Tabela 35. Korelacje rang Spearmana badanych parametrów (HR2, MAP2, ANI2, BIS2) podczas operacji				
Grupa 1				
	HR2	MAP2	ANI2	BIS2
HR2	1	0,163 $p = 0,39$ 95%CI [- 0,220, 0,503]	- 0,395 $p = 0,031$ 95%CI [- 0,667, - 0,029]	- 0,023 $p = 0,905$ 95%CI [- 0,389, 0,35]
MAP2	0,163 $p = 0,39$ 95%CI [-0,220, 0,503]	1	-0,088 $p = 0,644$ 95%CI [- 0,443, 0,292]	0,286 $p = 0,126$ 95%CI [- 0,094, 0,593]
ANI2	- 0,395 $p = 0,031$ 95%CI [- 0,667, - 0,029]	- 0,088 $p = 0,644$ 95%CI [- 0,443, 0,292]	1	- 0,091 $p = 0,632$ 95%CI [- 0,446, 0,288]
BIS2	- 0,023 $p = 0,905$ 95%CI [- 0,389, 0,35]	0,286 $p = 0,126$ 95%CI [- 0,094, 0,593]	- 0,091 $p = 0,632$ 95%CI [- 0,446, 0,288]	1
Grupa 2				
	HR2	MAP2	ANI2	BIS2
HR2	1	0,241 $p = 0,217$ 95%CI [- 0,157, 0,571]	- 0,668 $p < 0,001$ 95%CI [- 0,837, - 0,384]	0,232 $p = 0,235$ 95%CI [- 0,166, 0,565]
MAP2	0,241 $p = 0,217$ 95%CI [- 0,157, 0,571]	1	- 0,461 $p = 0,014$ 95%CI [- 0,717, - 0,095]	0,129 $p = 0,513$ 95%CI [- 0,267, 0,488]
ANI2	- 0,668 $p < 0,001$ 95%CI [- 0,837, - 0,384]	- 0,461 $p = 0,014$ 95%CI [- 0,717, - 0,095]	1	- 0,279 $p = 0,151$ 95%CI [- 0,598, 0,117]
BIS2	0,232 $p = 0,235$ 95%CI [- 0,166, 0,565]	0,129 $p = 0,513$ 95%CI [- 0,267, 0,488]	- 0,279 $p = 0,151$ 95%CI [- 0,598, 0,117]	1

Tabela 36. Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas operacji

Tabela 36. Międzygrupowe porównanie korelacji badanych parametrów podczas operacji								
Zmienna	n_1	ρ_{G1}^a	Z_1	n_2	ρ_{G2}^a	Z_2	$Z_{obs.}^{b,c}$	p
HR2/MAP2	30	0,163	0,164	28	0,241	0,246	-0,296	0,77
HR2/ANI2	30	-0,395	-0,418	28	-0,668	-0,808	-1,407	0,16
HR2/BIS2	30	-0,023	-0,023	28	0,232	0,237	-0,937	0,35
MAP2/ANI2	30	-0,088	-0,088	28	-0,461	-0,499	1,477	0,14
MAP2/BIS2	30	0,286	0,294	28	0,129	0,129	0,593	0,55
ANI2/BIS2	30	-0,091	-0,091	28	-0,279	-0,287	0,706	0,48
^a współczynnik korelacji Spearmana ^b wartość krytyczna $Z \pm 1,96$; ^c błąd standardowy różnicy: $SE = 0,2776$								

Tabela 37. Dawkowanie leków zastosowanych w znieczuleniu TIVA (propofol, remifentanyl)

Tabela 37. Dawkowanie leków zastosowanych w znieczuleniu TIVA (propofol, remifentanyl)					
	G1 (n=30)	G2 (n=28)	Wynik testu	p	Wielkość efektu
Σ PROP (mg)	$M \pm SD$ 422 $\pm$ 180,38	$M \pm SD$ 469.41 $\pm$ 298,27	$t(56)=-0,738$	0,463	$d = - 0,194$
Σ PROP (mg/kg m.c./min)	$M \pm SD$ 0,0795 $\pm$ 0,0342	$M \pm SD$ 0,0843 $\pm$ 0,0320	$t(56)=-0,546$	0,587	$d = - 0,144$
Σ REMI (mg)	Me/IQR 0,45/0,433	Me/IQR 0,4735/0,422	$U = 411$ $Z = - 0,14$	0,889	$r = - 0,018$
Σ REMI (μ g/kg m.c./min)	Me/IQR 0,077/0,064	Me/IQR 0,075/0,063	$U = 419$ $Z = - 0,016$	0,988	$r = 0,002$
G1 - Grupa 1, G2 - Grupa 2, n - liczba pacjentów w grupie, p - prawdopodobieństwo testowe, Σ - suma dawek, Σ_{norm} - suma dawek normalizowana przez czas, $M \pm SD$ średnia arytmetyczna $\pm$ odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy, d - siła efektu d-Cohena, r - rangowy współczynnik korelacji dwuseryjnej.					

Tabela 38. Korelacje rang Spearmana między parametrem ANI a oceną natężenia bólu w skalach NRS i VAS bezpośrednio po operacji

Tabela 38. Korelacje rang Spearmana między parametrem ANI a oceną natężenia bólu w skalach NRS i VAS bezpośrednio po operacji				
Grupa 1				
	ANIpstOP	ANIpstEXT	NRS0	VAS0
ANIpstOP	1	0,525 <i>p</i> = 0,003 95%CI [0,192, 0,749]	- 0,137 <i>p</i> = 0,523 95%CI [- 0,521, 0,293]	- 0,056 <i>p</i> = 0,795 95%CI [- 0,459, 0,367]
ANIpstEXT	0,525 <i>p</i> = 0,003 95%CI [0,192, 0,749]	1	0,355 <i>p</i> = 0,088 95%CI [- 0,069, 0,671]	0,273 <i>p</i> = 0,198 95%CI [- 0,159, 0,617]
NRS0	- 0,137 <i>p</i> = 0,523 95%CI [-0,521, 0,293]	0,355 <i>p</i> = 0,088 95%CI [-0,069, 0,671]	1	0,668 <i>p</i> < 0,001 95%CI [0,35, 0,847]
VAS0	- 0,056 <i>p</i> = 0,795 95%CI [-0,459, 0,367]	0,273 <i>p</i> = 0,198 95%CI [-0,159, 0,617]	0,668 <i>p</i> < 0,001 95%CI [0,35, 0,847]	1
Grupa 2				
	ANIpstOP	ANIpstEXT	NRS0	VAS0
ANIpstOP	1	0,418 <i>p</i> = 0,027 95%CI [0,042, 0,691]	- 0,229 <i>p</i> = 0,293 95%CI [- 0,594, 0,215]	- 0,175 <i>p</i> = 0,425 95%CI [- 0,557, 0,268]
ANIpstEXT	0,418 <i>p</i> = 0,027 95%CI [0,042, 0,691]	1	0,198 <i>p</i> = 0,365 95%CI [- 0,245, 0,573]	0,264 <i>p</i> = 0,223 95%CI [- 0,179, 0,618]
NRS0	- 0,229 <i>p</i> = 0,293 95%CI [- 0,594, 0,215]	0,198 <i>p</i> = 0,365 95%CI [- 0,245, 0,573]	1	0,757 <i>p</i> < 0,001 95%CI [0,492, 0,894]
VAS0	- 0,175 <i>p</i> = 0,425 95%CI [- 0,557, 0,268]	0,264 <i>p</i> = 0,223 95%CI [- 0,179, 0,618]	0,757 <i>p</i> < 0,001 95%CI [0,492, 0,894]	1

Tabela 39. Porównanie korelacji ANI, NRS i VAS między grupami bezpośrednio po operacji

Tabela 39. Porównanie korelacji ANI, NRS i VAS między grupami bezpośrednio po operacji									
Zmienna	n_1	ρ_{G1}^a	Z_1	n_2	ρ_{G2}^a	Z_2	SE	$Z_{obs.}^b$	p
ANIpstOP/ANIpstEXT	30	0,525	0,583	28	0,418	0,445	0,277	0,5	0,62
ANIpstOP/NRS0	24	-0,137	-0,138	23	-0,229	-0,233	0,312	0,3	0,76
ANIpstOP/VAS0	24	-0,056	-0,056	23	-0,175	-0,177	0,312	0,39	0,70
ANIpstEXT/NRS0	24	0,355	0,371	23	0,198	0,201	0,312	0,54	0,59
ANIpstEXT/VAS0	24	0,273	0,28	23	0,264	0,27	0,312	0,03	0,98
NRS0/VAS0	24	0,668	0,807	23	0,757	0,989	0,312	0,59	0,56
^a współczynnik korelacji Spearmana, ^b wartość krytyczna $Z \pm 1,96$									

Tabela 40. Porównanie międzygrupowe wartości NRS i VAS w okresie pooperacyjnym

Tabela 40. Porównanie międzygrupowe wartości NRS i VAS w okresie pooperacyjnym					
Parametr (Liczność)	G1 <i>Me/IQR [M±SD]</i>	G2 <i>Me/IQR [M±SD]</i>	Wynik testu*	<i>p</i> *	Wielkość efektu
NRS0 (<i>n</i> =)	2/1 [2,5417±1,1025] (24)	2/2 [1,9565±1,1473] (23)	<i>U</i> = 213,5 <i>Z</i> = 1,378	0,185	<i>r</i> = 0,2
VAS0 (<i>n</i> =)	2/1 [2,1667±1,2394] (24)	2/2 [2±1,2060] (23)	<i>U</i> = 254,5 <i>Z</i> = 0,476	0,65	<i>r</i> = 0,069
NRS4 (<i>n</i> =)	2/0 [1,92±0,7024] (25)	2/1 [1,6667±0,9129] (21)	<i>U</i> = 225 <i>Z</i> = 0,893	0,418	<i>r</i> = 0,13
VAS4 (<i>n</i> =)	2/1 [1,68±0,8021] (25)	2/1 [1,6667±0,7958] (21)	<i>U</i> = 245 <i>Z</i> = 0,409	0,71	<i>r</i> = 0,06
NRS8 (<i>n</i> =)	1/1 [1,428±1,1212] (21)	1/1 [1,4091±1,0538] (22)	<i>U</i> = 230,5 <i>Z</i> = 0,000	0,99	<i>r</i> = 0
VAS8 (<i>n</i> =)	1/1 [1,333±0,483] (21)	1/1 [1,3636±0,8477] (22)	<i>U</i> = 227,5 <i>Z</i> = - 0,082	0,933	<i>r</i> = - 0,013
NRS20 (<i>n</i> =)	1/1 [0,8889±0,9337] (27)	1/2 [1,1818±1,097] (22)	<i>U</i> = 252 <i>Z</i> = - 0,942	0,374	<i>r</i> = - 0,14
VAS20 (<i>n</i> =)	1/1 [0,963±0,8077] (27)	1/1 [0,8636±0,7743] (22)	<i>U</i> = 283 <i>Z</i> = 0,297	0,766	<i>r</i> = 0,04
NRS24 (<i>n</i> =)	1/1 [0,92±0,9092] (25)	1/1 [0,7727±0,8125] (22)	<i>U</i> = 255 <i>Z</i> = 0,467	0,68	<i>r</i> = 0,07
VAS24 (<i>n</i> =)	1/0 [1,2308±1,2746] (26)	1/1 [0,7273±0,4558] (22)	<i>U</i> = 226 <i>Z</i> = 1,43	0,22	<i>r</i> = 0,21
NRS28 (<i>n</i> =)	1/1 [1±0,9045] (23)	1/1 [0,6957±0,8221] (23)	<i>U</i> = 208,5 <i>Z</i> = 1,331	0,22	<i>r</i> = 0,196
VAS28 (<i>n</i> =)	1/0 [1,1818±1,296] (22)	1/1 [0,8261±0,7777] (23)	<i>U</i> = 216,5 <i>Z</i> = 0,911	0,41	<i>r</i> = 0,136
*test <i>U</i> Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość					

Tabela 41. Korelacje rang Spearmana NRS i VAS w okresie pooperacyjnym

Tabela 41.Korelacje rang Spearmana NRS i VAS w okresie pooperacyjnym				
Zmienna	ρ^a	p (dwustronna)	95% CI (dwustronny) ^{b, c}	
			Dolna granica	Górna granica
Grupa G1				
NRS0/VAS0	0,668	<0,001	0,35	0,847
NRS4/VAS4	0,381	0,061	-0,030	0,681
NRS8/VAS8	0,745	<0,001	0,451	0,893
NRS12/VAS12	0,697	0,025	0,098	0,925
NRS16/VAS16	0,736	0,003	0,321	0,914
NRS20/VAS20	0,698	<0,001	0,424	0,855
NRS24/VAS24	0,773	<0,001	0,536	0,897
NRS28/VAS28	0,574	0,005	0,189	0,806
NRS32/VAS32	0,777	0,003	0,349	0,937
Grupa G2				
NRS0/VAS0	0,757	<0,001	0,492	0,894
NRS4/VAS4	0,499	0,021	0,072	0,771
NRS8/VAS8	0,621	0,002	0,257	0,83
NRS12/VAS12	0,509	0,161	-0,256	0,882
NRS16/VAS16	0,707	0,116	-0,276	0,967
NRS20/VAS20	0,87	<0,001	0,701	0,946
NRS24/VAS24	0,623	0,002	0,261	0,831
NRS28/VAS28	0,52	0,011	0,125	0,773
NRS32/VAS32	0,567	0,014	0,122	0,823
^a współczynnik korelacji Spearmana,				
^b Estymacja oparta na transformacji r do z Fishera,				
^c Estymacja błędu standardowego oparta na wzorze zaproponowanym przez Fiellera, Hartleya i Pearsona.				

Tabela 42. Porównanie korelacji NRS i VAS między grupami w okresie pooperacyjnym

Tabela 42. Porównanie korelacji NRS i VAS między grupami w okresie pooperacyjnym									
Zmienna	n_1	ρ_{G1}^a	Z_1	n_2	ρ_{G2}^a	Z_2	SE	$Z_{obs.}^b$	p
NRS0/VAS0	24	0,668	0,807	23	0,757	0,989	0,3125	-0,58	0,56
NRS4/VAS4	25	0,381	0,401	21	0,499	0,548	0,318	-0,46	0,64
NRS8/VAS8	21	0,745	0,962	22	0,621	0,727	0,329	0,71	0,48
NRS12/VAS12	10	0,697	0,861	9	0,509	0,562	0,557	0,54	0,59
NRS16/VAS16	14	0,736	0,941	6	0,707	0,881	0,651	0,093	0,93
NRS20/VAS20	27	0,698	0,864	22	0,87	1,333	0,307	-1,53	0,126
NRS24/VAS24	25	0,773	1,027	22	0,623	0,729	0,313	0,95	0,34
NRS28/VAS28	22	0,574	0,654	23	0,52	0,577	0,32	0,24	0,81
NRS32/VAS32	12	0,777	1,038	18	0,567	0,643	0,422	0,94	0,35
^a współczynnik korelacji Spearmana; ^b wartość krytyczna Z +/-1,96; SE - błąd standardowy różnicy									

Tabela 43. Zestawienie hipotez statystycznych badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji

Tabela 43. Zestawienie hipotez statystycznych badanych parametrów podczas znieczulenia i operacji						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H₀)	Hipoteza alternatywna (H₁)	p	Δ	Wynik	Wnioski
HR1	HR1 _{G1} =HR2 _{G2}	HR1 _{G1} <HR1 _{G2}	0,519	1,4	HR1 _{G1} <HR1 _{G2}	NS
HR2	HR2 _{G1} =HR2 _{G2}	HR2 _{G1} <HR2 _{G2}	0,262	2,5	HR2 _{G1} <HR2 _{G2}	NS
SBP1	SBP1 _{G1} =SPB1 _{G2}	SBP1 _{G1} <SPB1 _{G2}	0,815	2	SBP1 _{G1} <SPB1 _{G2}	NS
SBP2	SBP2 _{G1} =SBP2 _{G2}	SBP2 _{G1} <SBP2 _{G2}	0,767	2	SBP2 _{G1} <SBP2 _{G2}	NS
DBP1	DBP1 _{G1} =DBP1 _{G2}	DBP1 _{G1} <DBP1 _{G2}	0,948	0,14	DBP1 _{G1} =DBP1 _{G2}	NS
DBP2	DBP2 _{G1} =DBP2 _{G2}	DBP2 _{G1} <DBP2 _{G2}	0,845	0,5	DBP2 _{G1} =DBP2 _{G2}	NS
MAP1	MAP1 _{G1} =MAP1 _{G2}	MAP1 _{G1} <MAP1 _{G2}	0,857	0,4	MAP1 _{G1} =MAP1 _{G2}	NS
MAP2	MAP2 _{G1} =MAP2 _{G2}	MAP2 _{G1} <MAP2 _{G2}	0,903	0,35	MAP2 _{G1} =MAP2 _{G2}	NS
ANI1	ANI1_{G1}=ANI1_{G2}	ANI1_{G1}>ANI1_{G2}	0,290	6,03	ANI1_{G1}<ANI1_{G2} ↓ ANI_{G1}	NS*
ANI2	ANI1_{G1}=ANI1_{G2}	ANI1_{G1}>ANI1_{G2}	0,129	6,87	ANI2_{G1}<ANI2_{G2} ↓ ANI_{G1}	NS*
BIS1	BIS1 _{G1} =BIS1 _{G2}	BIS1 _{G1} =BIS1 _{G2}	0,437	0,4	BIS1 _{G1} =BIS1 _{G2}	NS
BIS2	BIS1 _{G1} =BIS1 _{G2}	BIS1 _{G1} =BIS1 _{G2}	0,297	1	BIS2 _{G1} >BIS2 _{G2}	NS
* wynik odwrotny, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie						

Tabela 44. Zestawienie hipotez statystycznych – czynność akcji serca (HR). Punkty czasowe.

Tabela 44. Zestawienie hipotez statystycznych – czynność akcji serca (HR). Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	P-value	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
HRpreIND	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0,846	3	$HR_{G1}>HR_{G2}$	NS*
HRpostIND	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0,46	3,5	$HR_{G1}<HR_{G2}$	NS
HRpostLIDO	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0,95	0	$HR_{G1}=HR_{G2}$	NS
HRpostINC	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0,171	3,7	$HR_{G1}<HR_{G2}$	NS
HRpostOP	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0,430	1,8	$HR_{G1}<HR_{G2}$	NS
HRpostEXT	$HR_{G1}=HR_{G2}$	$HR_{G1}<HR_{G2}$	0.251	3,9	$HR_{G1}<HR_{G2}$	NS
* wynik odwrotny, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie						

Tabela 45 Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie skurczowe (SBP). Punkty czasowe.

Tabela 45. Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie skurczowe (SBP). Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	p	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
SBPpreIND	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,575	2,16	$SBP_{G1}>SBP_{G2}$	NS*
SBPpostIND	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,293	5,5	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	NS
SBPpostLIDO	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,797	0,5	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	NS
SBPpostINC	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,663	1	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	NS
SBPpostOP	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,969	3	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	NS
SBPpostEXT	$SBP_{G1}=SBP_{G2}$	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	0,753	2,35	$SBP_{G1}<SBP_{G2}$	NS
* wynik odwrotny, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie.						

Tabela 46. Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie rozkurczowe (DBP). Punkty czasowe.

Tabela 46. Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie rozkurczowe (DBP). Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	p	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
DBPpreIND	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,399	2,4	$DBP_{G1}>DBP_{G2}$	NS*
DBPpostIND	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,145	9,5	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	NS
DBPpostLIDO	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,867	0,5	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	NS
DBPpostINC	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,202	4,5	$DBP_{G1}>DBP_{G2}$	NS*
DBPpostOP	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,605	1,6	$DBP_{G1}>DBP_{G2}$	NS*
DBPpostEXT	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	$DBP_{G1}<DBP_{G2}$	0,8	0,8	$DBP_{G1}=DBP_{G2}$	NS
* wynik odwrotny, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie.						

Tabela 47. Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie średnie (MAP). Punkty czasowe.

Tabela 47. Zestawienie hipotez statystycznych – ciśnienie średnie (MAP). Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	p	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
MAPpreIND	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,424	2,3	$MAP_{G1}>MAP_{G2}$	NS*
MAPpostIND	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,308	7,5	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	NS
MAPpostLIDO	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,554	4	$MAP_{G1}>MAP_{G2}$	NS*
MAPpostINC	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,236	3	$MAP_{G1}>MAP_{G2}$	NS*
MAPpostOP	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,481	2,2	$MAP_{G1}>MAP_{G2}$	NS*
MAPpostEXT	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	$MAP_{G1}<MAP_{G2}$	0,987	0	$MAP_{G1}=MAP_{G2}$	NS
* wynik odwrotny, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie.						

Tabela 48. Zestawienie hipotez statystycznych – parametr ANI. Punkty czasowe.

Tabela 48. Zestawienie hipotez statystycznych – parametr ANI. Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	p	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
ANIPreIND	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,963	0,2	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	NS
ANIPostIND	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,938	0	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	NS
ANIPostLIDO	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,165	6,6	$ANI_{G1}<ANI_{G2}$	NS*
ANIPostINC	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,180	5,5	$ANI_{G1}<ANI_{G2}$	NS*
ANIPostOP	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,224	5	$ANI_{G1}<ANI_{G2}$	NS*
ANIPostEXT	$ANI_{G1}=ANI_{G2}$	$ANI_{G1}>ANI_{G2}$	0,744	2	$ANI_{G1}<ANI_{G2}$	NS*
* wynik odwrotny niż przewidywano, Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie.						

Tabela 49. Zestawienie hipotez statystycznych – parametr BIS. Punkty czasowe.

Tabela 49. Zestawienie hipotez statystycznych – parametr BIS. Punkty czasowe.						
Zmienna	Hipoteza zerowa (H_0)	Hipoteza alternatywna (H_1)	p	Δ	Wynik	Wnioski statystyczne
BISPreIND	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,283	0,5	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	NS
BISPostIND	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,008	8	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	SS
BISPostLIDO	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,701	1	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	NS
BISPostINC	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,789	0,6	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	NS
BISPostOP	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,131	3,5	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	NS
BISPostEXT	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	$BIS_{G1}>BIS_{G2}$	0,697	1	$BIS_{G1}=BIS_{G2}$	NS
Δ - różnica między wartościami, NS - nieistotny statystycznie, SS - istotny statystycznie.						

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1 Zgoda Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/...../2013

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 18 czerwca 2013r
Lek. med. Anna Dizner-Goląb, I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
ul.Lindleya 4, 02-005 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Porównanie dwóch
schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu
u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej
w znieczuleniu złożonym.”

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo
odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy
Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152
wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i
finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo
farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007
z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie
Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.
W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. p.med. Bożena Tarchalska-Kryńska

• niepotrzebne skreślić

12.2 Informacja dla Pacjenta – wzór

INFORMACJA DLA PACJENTA

Tytuł Badania:

„Porównanie dwóch schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym.”

Badanie prospektywne z randomizacją.

Szanowni Państwo,

W Klinice jest obecnie prowadzone badanie porównujące skuteczność szeroko stosowanego leku przeciwbólowego – metamizolu (Pyralginy). Celem prowadzonego badania jest ustalenie jak najbardziej skutecznej techniki leczenia bólu w okresie okołoperacyjnym.

W trakcie zabiegu zostanie Pani/Panu podany metamizol (Pyralgin) podczas znieczulenia złożonego koniecznego do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w obrębie zatoki szczękowej. Jednocześnie podczas znieczulenia zostaną dokonane pomiary rytmu serca u Pani/Pana z zastosowaniem nieinwazyjnego monitora ANI – MetroDoloris. Monitorowanie jest całkowicie nieinwazyjne i polega na przyklejeniu dwóch dodatkowych elektrod do klatki piersiowej. Po zakończeniu zabiegu operacyjnego w stałych odstępach czasowych lekarz lub pielęgniarka przeprowadzi u Pana/Pani ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowych oraz ustali występowanie ewentualnych objawów niepożądanych.

Dane pomiarowe uzyskane od Pani/Pana zostaną zebrane oraz przeanalizowane zgodnie z celami i założeniami badania. Istnieje możliwość, że wyniki badań zostaną opublikowane w jednym z czasopism naukowych. Sposób ich publikacji nie będzie umożliwiał identyfikacji pacjentów.

Badania przeprowadzane są przez personel uspołecznionej służby zdrowia, pracownicy są ubezpieczeni od odpowiedzialności cywilnej.

Zdarza się, że część informacji nie zostaje zebrana podczas przeprowadzania badania i zaistnieje konieczność ponownego skontaktowania się z Panią/ Panem w celu uzupełnienia informacji (kontakt telefoniczny lub wizyta u lekarza).

Państwa udział w badaniu klinicznym jest całkowicie dobrowolny. Odstąpienie od badania klinicznego nie poniesie za sobą żadnych konsekwencji, jak również nie stracą państwo uprawnień przysługujących Państwu jako pacjentom.

W wypadku jakichkolwiek wątpliwości i pytań proszę o kontakt z lekarzem anestezjologiem prowadzącym badanie: lek. med. Anna Dizner-Gołąb tel. (22 5021721 lub 225021685)

Anna Dizner-Gołąb

Wersja nr 1 z dnia 2013-06-06

12.3 Świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym – wzór

ŚWIADOMA ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM

Tytuł Badania:

„Porównanie dwóch schematów terapeutycznych leczenia bólu z zastosowaniem metamizolu u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie zatoki szczękowej w znieczuleniu złożonym.”

Badanie prospektywne z randomizacją.

Ja niżej podpisany(a) oświadczam, że przeczytałem i zrozumiałem informacje dotyczące opisanego badania klinicznego oraz otrzymałem wyczerpujące, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam zgodę na udział w tym badaniu klinicznym i jestem świadomy (a) faktu, że w każdej chwili mogę cofnąć zgodę na udział w dalszej części badania klinicznego bez podania przyczyny. Otrzymałem (otrzymałam) kopię niniejszego formularza opatrzoną podpisem i datą.

Wyrażam zgodę, aby dla kontroli poprawności wykonania badania klinicznego, przedstawiciele sponsora badania, firmy monitorującej badanie za zleceniem, jak również krajowe, zagraniczne lub międzynarodowe instytucje nadzorujące badanie, mieli wgląd w moje dane osobowe oraz dokumentację medyczną (dane dotyczące mego stanu zdrowia) pod warunkiem, że są oni związani z badaniem. Zostałem (am) poinformowany (a), że administratorem danych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym prowadzone jest badanie. Podpisując ten dokument oświadczam, że swoje dane udostępniam dobrowolnie. Potwierdzam, że zostałem(am) poinformowany(a) o sposobie przetwarzania danych, o prawie wglądu do nich, złożenia wniosku o ich sprostowanie, weryfikowanie ich z moją dokumentacją medyczną oraz, że dane te są zbierane jedynie w celu naukowej analizy badania.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Zgadzam się na przekazanie moich anonimowych danych do innych krajów, zarówno w obrębie Europy, jak i poza nią. Przy czym dane analizowane przez odnośne władze, reprezentantów Ministerstwa Zdrowia, sponsora badania i reprezentujące go osoby, Agencję ds. Żywności i Leków USA (FDA) i inne organizacje rządowe oraz komisje bioetyczne dostępne będą jedynie w postaci anonimowej. Zostałem(am) poinformowany(a), że w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.

Pacjent:

.....

.....
Imię i nazwisko Podpis data złożenia podpisu

Oświadczam, że omówiłem(am) przedstawione badanie z pacjentem (pacjentką) używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłem(am) wyjaśnień dotyczących istoty i znaczenia badania.
Osoba uzyskująca zgodę na badanie

.....

.....
Imię i nazwisko Podpis data złożenia podpisu

12.4 Lista randomizacyjna

2013-09-02

Seed:(17433242880)

blok		blok		blok		blok	
1. 1 grupa 1	04-09-2013	25. 1 grupa 1	03-02-2014	52. 2 grupa 2	24-03-2015	79. 1 grupa 1	
2. 1 grupa 1	09-09-2013	26. 2grupa 2	04-02-2014	53. 2 grupa 2	05-05-2015	80. 2 grupa 2	
3. 1 grupa 1	11-09-2013	27. 1 grupa 1	04-02-2014	54. 2 grupa 2	02-06-2015	81. 1 grupa 1	
4. 2 grupa 2	13-09-2013	28. 2 grupa 2	05-02-2014	55. 1 grupa 1	25-08-2015	82. 1 grupa 1	
5. 2 grupa 2	17-09-2013	29. 1 grupa 1	11-02-2014	56. 2 grupa 2	13-10-2015	83. 2 grupa 2	
6. 2 grupa 2	17-09-2013	30. 1 grupa 1	18-03-2014	57. 1 grupa 1	15-10-2015	84. 2 grupa 2	
7. 1 grupa 1	25-09-2013	31. 2 grupa 2	18-03-2014	58. 2 grupa 2	20-10-2015	85. 2 grupa 2	
8. 2 grupa 2	01-10-2013	32. 2 grupa 2	25-03-2014			86. 1 grupa 1	
9. 1 grupa 1	09-10-2013	33. 1 grupa 1	01-04-2014	blok		87. 2 grupa 2	
10. 2 grupa 2	15-10-2013	34. 1 grupa 1	08-04-2014			88. 1 grupa 1	
		35. 2 grupa 2	13-05-2014	59. 1 grupa 1	21-10-2015		
blok		36. 1 grupa 1	13-05-2014	60. 1 grupa 1		blok	
		37. 2 grupa 2	10-06-2014	61. 2 grupa 2			
11. 1 grupa 1	16-10-2013	38. 1 grupa 1	11-06-2014	62. 2 grupa 2		89. 1 grupa 1	
12. 2 grupa 2	29-10-2013	39. 2 grupa 2	01-07-2014	63. 1 grupa 1		90. 2 grupa 2	
13. 1 grupa 1	19-11-2013	40. 2 grupa 2	01-07-2014	64. 2 grupa 2		91. 1 grupa 1	
14. 2 grupa 2	19-11-2013			65. 1 grupa 1		92. 1 grupa 1	
15. 2 grupa 2	26-11-2013	blok		66. 1 grupa 1		93. 2 grupa 2	
16. 1 grupa 1	26-11-2013			67. 1 grupa 1		94. 2 grupa 2	
17. 1 grupa 1	10-12-2013	41. 1 grupa 1	29-07-2014	68. 2 grupa 2		95. 2 grupa 2	
18. 1 grupa 1	10-12-2013	42. 1 grupa 1	12-08-2014	69. 1 grupa 1		96. 1 grupa 1	
19. 2 grupa 2	11-12-2013	43. 2 grupa 2	23-09-2014	70. 2 grupa 2		97. 1 grupa 1	
20. 1 grupa 1	17-12-2013	44. 1 grupa 1	28-10-2014	71. 1 grupa 1		98. 2 grupa 2	
21. 2 grupa 2	17-12-2013	45. 1 grupa 1	04-11-2014	72. 2 grupa 2		99. 2 grupa 2	
22. 2 grupa 2	14-01-2014	46. 2 grupa 2	04-11-2014	73. 2 grupa 2		100. 1 grupa 1	
23. 2 grupa 2	14-01-2014	47. 1 grupa 1	18-11-2014	74. 1 grupa 1			
24. 1 grupa 1	03-02-2014	48. 2 grupa 2	18-11-2014	75. 2 grupa 2			
		49. 1 grupa 1	16-12-2014	76. 2 grupa 2			
		50. 2 grupa2	03-03-2015	77. 1 grupa 1			
		51. 1 grupa 1	10-03-2015	78. 2 grupa 2			

12.5 Karta monitorowania śródoperacyjnego – wzór

Data:

	preIND	postIND	postLido	postINC	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'
Godz.														
HRV														
BIS														
HR														
NBP														
SpO2														
Temp.														
etO2														
etCO2														
Vt														
RR														
Ppeak														
Pplateau														
PEEP														

Data:

Godz.														
wzrostHR/NBP>10%														
wzrostHR/NBP>20%														
vREMI														
HRV														
BIS														
HR														
NBP														
SpO2														
Temp.														
etO2														
etCO2														
Vt														
RR														
Ppeak														
Pplateau														
PEEP														

12.6 Karta monitorowania bólu w okresie pooperacyjnym – wzór

KARTA DOKUMENTACJI POSTĘPOWANIA PRZECIWBÓLOWEGO

Data, godzina (dzm-cikl):

Nr historii choroby:

Rozpoznanie przedoperacyjne:

Rodzaj zabiegu:

Rodzaj znieczulenia:

Analiza z wyprzedzeniem: ☐ Tak ☐ Nie

Metoda analizy pooperacyjnej: ☐ farmakoterapia ☐ analiza fizjologiczna ☐ analiza zbilansowana

Choroby współistniejące, czynniki ryzyka:

nadciśnienie tętnicze	☐
choroba niedokrwienna serca	☐
przebieg zawału serca, udar niedokrwenny mózgu	☐
ciężka cukrzyca	☐
małozdrężalność	☐
przewlekłe zapalenie oskrzeli, astma oskrzelowa	☐
choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy	☐
choroby nerek	☐
choroby wątroby	☐
nadwrażliwość na leki przeciwbólowe w wywiadzie	☐
ciężka, infekcja	☐
inne	☐

Leczenie		Farmakoterapia		Droga podania	
Leczenie	Metoda	Nazwa leku	Droga podania	Droga podania	Droga podania
Paracetamol	☐				
Metamizol	☐				
Ketoprofen	☐				
Inny NLPZ	☐				
Morfina	☐				
Tramadol	☐				
Petydyna	☐				
Inny opioid	☐				

Naciężenie bólu pooperacyjnego w skali numerycznej (NRS) lub werbalno-analogowej (VAS)	
Godzina	Naciężenie bólu pooperacyjnego w skali numerycznej (NRS) lub werbalno-analogowej (VAS)
08:00	12:00
16:00	20:00
04:00	04:00

Współzależne objawy stosowane leków przeciwbólowych: ☐ TAK (wypełnij "złotą kartę") ☐ NIE

Objawy niepożądane	
Nadmierna sedacja	Objawy niepożądane
☐	nudności
☐	wymioty
☐	świąd
☐	inne