

# Učinkovitost analgezije kontinuiranom paravertebralnom blokadom kod korekcije skolioze prednjim pristupom u dječjoj dobi

---

Židak, Davorka

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:577724>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Davorka Židak

**UČINKOVITOST ANALGEZIJE  
KONTINUIRANOM  
PARAVERTEBRALNOM BLOKADOM  
KOD KOREKCIJE SKOLIOZE  
PREDNJIM PRISTUPOM U DJEČJOJ  
DOBI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2019.



Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Davorka Židak

**UČINKOVITOST ANALGEZIJE  
KONTINUIRANOM  
PARAVERTEBRALNOM BLOKADOM  
KOD KOREKCIJE SKOLIOZE  
PREDNJIM PRISTUPOM U DJEČJOJ  
DOBI**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Ino Husedžinović, dr. med.

Zagreb, 2019.



University of Zagreb  
School of Dental Medicine

Davorka Židak

**EFICACY OF CONTINUOUS  
PARAVERTEBRAL BLOCK ON  
POSTOPERATIVE PAIN AFTER  
VENTRAL SPONDYLODESIS IN  
SCOLIOSIS CORRECTION**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2019.

*Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Ini Husedžinoviću na stručnim i idejnim savjetima u realizaciji ovoga rada.*

Istraživanje potrebno za pisanje ovog rada provedeno je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Kliničkoj bolnici Dubrava, te na Zavodu za traumatologiju i ortopediju Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom prof.dr.sc. Ine Husedžinovića.

Lektorica za hrvatski jezik: Danica Crnobrnja, profesor i magistar knjižničarstva

Lektorica za engleski jezik: Asenka Kramer, profesor engleskog jezika i dipl. etnologinja

## SAŽETAK

### **Učinkovitost analgezije kontinuiranom paravertebralnom blokadom kod korekcije skolioze prednjim pristupom u dječjoj dobi**

Kirurška korekcija skolioza prednjim pristupom je vrlo ekstenzivni ortopedski zahvat. Bol nakon torakotomije je jedna od najintenzivnijih boli što poslijeoperacijsku analgeziju čini vrlo kompleksnom, naročito u populaciji djece i adolescenata. Terapija akutne poslijeoperacijske boli važan je postupak ne samo zbog osiguravanja bolesnikovog komfora nego i zbog preveniranja komplikacija, ponajprije respiracijskih.

Cilj ove studije je ispitati utjecaj kontinuirane paravertebralne blokade na intenzitet poslijeoperacijske boli kod prednje spondilodeze u kirurškoj korekciji skolioza u dječjoj dobi.

Istraživanje je provedeno kao monocentrična prospektivna studija u razdoblju od svibnja 2015. do prosinca 2016.godine. Uključeno je 80 bolesnika u dobi od 10 do 18 godina ASA I i II statusa. U ispitnu skupinu je svrstano 40 bolesnika kojima je paravertebralno postavljen kateter za kontinuiranu regionalnu analgeziju i apliciran 0,25%-tni levobupivacain, a u kontrolnu skupinu 40 bolesnika koji su za analgeziju intravenski dobivali kombinaciju opioidnog analgetika tramala i metamizola. Intenzitet boli nakon operacije procjenjivan je pomoću VAS skale 1, 4, 8, 12 i 24 sata nakon operativnog zahvata, te svakih 12 sati do petog poslijeoperacijskog dana. Respiracijski parametri FVC, FEV1 i PEF određivani su prije operacije, zatim jednom dnevno do 5. poslijeoperacijskog dana. Bilježena je potrošnja analgetika, trajanje hospitalizacije i zadovoljstvo analgezijom te ukupno zadovoljstvo svim postupcima.

Bolesnici u skupini kontinuirane paravertebralne analgezije zahtijevali su oko 50% manje intravenskih analgetika u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije uočena statistički značajna razlika u procjeni boli pomoću vizualno analogne skale niti u vrijednostima respiracijskih parametara osim kod FEV1 2. i 4. poslijeoperacijskog dana. Hospitalizacija je bila kraća i ocjena zadovoljstva veća kod bolesnika ispitne skupine.

Zaključno možemo reći da kontinuirana paravertebralna blokada značajno utječe na smanjenje boli kod korekcije skolioze prednjim pristupom kod djece i adolescenata.

**Ključne riječi:** kontinuirana paravertebralna blokada, intravenska analgezija, terapija boli, torakotomija, korekcija skolioza



## SUMMARY

### **Efficacy of continuous paravertebral block on postoperative pain after ventral spondylodesis in scoliosis correction**

**Aim:** Surgical correction of scoliosis by anterior approach is a very extensive orthopaedic procedure. Pain after thoracotomy is one of the most intense types of pain and its treatment is a very complex procedure, especially in children and adolescents. Acute postoperative pain therapy is an important process, not only for the patient's comfort, but also for preventing complications, mainly respiratory. The aim of this study is to research the impact of continuous paravertebral nerve block on the intensity of pain in the early postoperative period, after the surgical correction of scoliosis by anterior approach.

**Methods:** The research was conducted from May 2015 to December 2016 as a monocentric prospective study of 80 patients of ASA I and II status, aged 10-18 years. The test group consisted of 40 patients with a paravertebral catheter applied with 0.25% levobupivacaine for continuous regional analgesia at a dose of 0,1 ml/kg/h. The 40 patients in the control group were intravenously given a combination of analgesics: metamizole at a dose of 0,5-1 gr and opioid analgesic tramadol at a dose of 2 mg/kg to a maximum of 100 mg. The intensity of pain after the operation was measured using the VAS scale at 1, 4, 8, 12, and 24 hours after the operation, then every 12 hours until the 5th postoperative day. Respiratory parameters FVC, FEV1 and PEF were determined before surgery in a sitting position on the bed and once daily until the 5<sup>th</sup> postoperative day. Analgesics consumption, the number of days in hospital, satisfaction with analgesia and overall satisfaction with the procedures were recorded.

**Results:** Given the demographic characteristics, height, weight, age, gender and Cobb's angle, there were no statistically significant differences between the groups. The patients in the group with continuous paravertebral analgesia consumed about 50% less intravenous analgesics than the patients in the control group. Statistically significant difference was not found in the VAS scores nor was it found in the values of respiratory parameters, except for FEV1 of the second and the fourth postoperative days. The average grade for postoperative analgesia quality was 8,38 in the test group and 7,05 in the control group. This difference was statistically significant. The average satisfaction rating for all procedures was 7.48 in the test group and 6.60 in the

control group and is also statistically significantly different. In the test group the number of days in hospital was lower.

**Conclusion:** The results of this study show that continuous thoracic paravertebral blockade with the use of 0.25% of levobupivacaine achieves satisfactory postoperative analgesia with significantly lower consumption of opioid analgesics and fewer side effects. The multimodal approach, linking peripheral nerve blocks and systemic analgesia, was shown to be the most optimal in the treatment of postoperative pain. It is also important to mention that due to the lowered necessity for opioid analgesics decreases the chances of side effects, such as respiratory depression and addiction. The thoracic paravertebral block is an effective method for postoperative analgesia of children and adolescents after ventral spondylodesis in scoliosis correction.

**Key words:** continuous paravertebral nerve block, intravenous analgesia, pain therapy, thoracotomy, scoliosis correction

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. BOL .....	2
1.1.1. Podjela boli.....	4
1.1.2. Anatomija nocicepcije.....	6
1.1.3. Fiziologija nocicepcije .....	9
1.1.4. Modulacija boli.....	10
1.1.5. Patofiziologija kronične boli .....	12
1.1.6. Sustavni učinci akutne boli.....	12
1.1.7. Liječenje poslijeoperacijske boli .....	14
1.2 FARMAKOLOGIJA ANALGETIKA .....	16
1.3 LOKALNI ANESTETICI .....	19
1.4 REGIONALNA ANESTEZIJA .....	23
1.4.1. Opće značajke središnje regionalne anestezije.....	23
1.4.2. Opće značajke periferne regionalne anestezije.....	24
1.4.3. Torakalni paravertebralni blok .....	24
1.5 SKOLIOZE.....	27
2. HIPOTEZA, SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	31
2.1. HIPOTEZA:.....	32
2.2. SVRHA ISTRAŽIVANJA .....	32
2.3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	33
3. ISPITANICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA .....	34
4. REZULTATI.....	37
5. RASPRAVA.....	55
6. ZAKLJUČAK .....	73
7. POPIS LITERATURE .....	75
8. PRILOZI.....	86

8.1. INFORMIRANI PRISTANAK ZA ISPITANIKE.....	88
8.2. POPIS SLIKA.....	90
8.3. POPIS TABLICA.....	91
9. ŽIVOTOPIS AUTORA.....	93

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

ASA - Američko udruženje anesteziologa

VAS - vizualno – analogna skala

FVC - forsirani vitalni kapacitet

FEV1 - forsirani izdisajni volumen

PEF - vršni ekspratorni protok

IASP - Međunarodno udruženje za proučavanje boli

Pr.kr.- prije Krista

WDR - širokog dinamičkog raspona

ATP - adenzin trifosfat

TRPV1 - tranzitorni receptor potencijal vaniloid

CGRP - kalcitonin gen vezani peptid

VIP - vazoaktivni intestinalni peptid

GABA - gama aminomaslačna kiselina

ACTH - adenokortikotropni hormon

ADH - antidiuretski hormon

NMDA - N metil-D aspartat

NSAID - nesteroidni protuupalni lijek

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija

PTPS - posttorakotomijski bolni sindrom

PVB - Paravertebralni blok

TEA - torakalni epiduralni blok

LA- lokalni anestetik

## **1.UVOD**

## 1.1.BOL

Današnje teorije opisuju bol kao posljedicu međudjelovanja fizioloških, psiholoških i socioloških čimbenika.

Od strane krovne međunarodne udruge za izučavanje boli (IASP), bol je definirana kao: „Neugodno osjetno i emocionalno iskustvo popraćeno stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“<sup>1</sup>. Ova definicija prepoznaje interakciju između objektivnog, fiziološkog aspekta boli i njezinih subjektivnih, emocionalnih i psiholoških komponenti. Bol (lat. Dolor, grč. αλγός) je neugodni individualni osjećaj koji je teško definirati kako u svakodnevnoj tako i u znanstvenoj komunikaciji. Bol je osobno, vrlo složeno iskustvo.

Teorije boli i načini liječenja boli mijenjali su se kroz povijest čovječanstva. Vjerovanja vezana za bol u primitivnim kulturama sadržavala su magijsko-demonske i magijsko-vjerske ideje i postupke, da bi tek u novije doba bili zamijenjeni empirijsko-znanstvenim modelima. Zbog novih anatomskih, fizioloških i biokemijskih spoznaja suvremene teorije boli razvijale su se u 19. i 20. stoljeću. Sintetizirani su suvremeni analgetici i odobreni novi invazivni postupci koji imaju veliki utjecaj na strategije liječenja boli. Međutim, starija tradicionalna uvjerenja i stavovi nisu potpuno zamijenjeni i preživjeli su do određenog stupnja kod suvremenih pacijenata.

Jedna od najranijih teorija o podrijetlu boli nastala je od ideje o izvanzemaljskom elementu koji napada ljudsko tijelo. Bol povezanu sa slučajnom ozljedom bilo je puno lakše razumjeti od boli uzrokovane unutarnjom bolešću. Uzrok bolesti bio je povezan s upadom demona, čarobnih tekućina ili zlih duhova u ljudsko tijelo. Tretman se sastojao od njihovog istjerivanja, a obavljali su ga uglavnom šamani, vračevi i čarobnjaci. Oni su pokušavali odbiti, smiriti ili zastrašiti zle demone pomoću amuleta, čarobnih kipića, talismana, magičnih ceremonija i rituala. Ideja mjesta ulaza duhova i demona u ljudsko tijelo imala je veliki utjecaj na strategije liječenja, obzirom da su demoni trebali napustiti tijelo na isti način. Transkulturalni fenomen trepanacije lubanje mora se tumačiti u ovome kontekstu. Osim toga, koristili su i razne biljke i esencijalna ulja kao sredstva za ublažavanje bolova<sup>2</sup>.

Magijsko-vjersko razumijevanje boli postojalo je u antičkim kulturama poput Egipta. Vjerovali su da je bol koju nije izazvala ozljeda, uzrokovana religijskim utjecajima bogova ili duhova smrti.

Najraniji antropološki dokazi o korištenju lišća biljke koka poznati su iz pre-Inka kultura u Peruu, oko 1300. godine prije Krista. Skulpture ljudi koji žvaču koku iz 3000. godine prije Krista, otkriveni su u Ekvadoru. Koka je smatrana svetom biljkom i imala je važnu ulogu u mitologiji i religiji nekih južnoameričkih plemena. Koristila se za vjerske obrede i medicinske svrhe. Iskapanja drevnog peruanskog groba otkrila su medicinsku primjenu koke kao lokalnog anestetika u operacijama trepaniranja.

Uporaba opijuma, dobivenog rezom iz nezrelih kapsula biljke *Papaver somniferum*, u Maloj Aziji i Egiptu (1500 – 1300 g. pr.Kr.) imala je vjersku i medicinsku svrhu. Mješavina opijuma i smole korištena je za liječenje zubobolje. U Indiji i Kini opijum je također korišten za liječenje zubobolje i boli zglobova. Međutim, medicinska uporaba opijuma u tim kulturama nikako ne može biti odvojena od njegove "rekreativne" uporabe. Postoje također opisi uporabe opijuma za liječenje boli kod djece <sup>2</sup>.

Za ublažavanje boli kod reumatoidnog artritisa u drevnom Egiptu kod starih Grka i Rimljana korišten je elektricitet. Za generiranje elektriciteta korištene su žive električne ribe. Elektroitiološki tretmani su korišteni sve do 19. st. kada su razvijene nove tehnike za proizvodnju i akumulaciju elektriciteta. Gate Control Theory je bila prva moderna teorija koja je mogla objasniti neurofiziološki princip elektroterapije u liječenju boli <sup>3</sup>.

U vrijeme srednjeg vijeka bol se shvaćala kao oblik duševne patnje. S obzirom na ovaj medicinski koncept, kršćanska vjera stavila je bol u kontekst s krivnjom i grijehom. Ljudi nisu tolerirali bol u uvjerenju pravednosti transcendentnog svijeta niti su bili neosjetljivi prema boli. Formulacije koje sadrže opijum pojavljuju se već u 8. stoljeću, zatim u često kopiranoj "Circa Instans" napisanoj od strane anonimnog autora iz Salerna u početku 12. stoljeća.

Razvoj poimanja boli i načina liječenja boli predstavlja jedno od zanimljivijih poglavlja u povijesti medicine. Zbog dramatičnih kulturnih, društvenih i političkih promjena te rastuće uloge prirodnih znanosti i filozofije, iskustvo boli kod ljudi rekonceptualizirano je u 19. i 20. stoljeću. Proveden je veliki broj znanstvenih studija i eksperimenata koji je doveo do sve boljeg razumijevanja fiziologije boli. Predloženo je nekoliko teorija koje su potaknule razvoj različitih terapijskih modaliteta te je postignut veliki napredak.



### 1.1.1. Podjela boli

Dvije su temeljne vrste boli - nociceptorska bol, koja nastaje pobuđivanjem perifernih receptora za bol (nociceptora) i neuropatska bol koju pobuđuju poremećaji živčanog sustava. Često je osjet boli rezultat podražaja nociceptora i neuropatskih mehanizama koji pojačavaju i podržavaju osjet boli. Bol možemo klasificirati na različite načine: prema fiziologiji (nociceptorska ili neuropatska), etiologiji (kao posljedica upalnog procesa ili karcinomska bol), prema zahvaćenom području (glavobolja ili bol u donjem dijelu leđa). Klinički je najvažnija podjela u dvije kategorije – akutnu bol koja je primarno posljedica nocicepcije i kroničnu bol koja može nastati zbog nocicepcije ali pri kojoj i psihološki i bihevioralni čimbenici imaju važnu ulogu.

#### 1.1.1.1. Akutna bol

Akutna bol je izazvana bolnim podražajem nastalim zbog ozljede, patološkog procesa ili patološke funkcije mišića ili organa. U pravilu je nociceptorska, a uloga joj je detektirati, lokalizirati i ograničiti oštećenje tkiva, pri čemu su uključena četiri fiziološka procesa: transdukcija, transmisija, modulacija i percepcija.

Transdukcija je proces kod kojega u završecima aferentnih živčanih vlakana dolazi do pretvaranja bolnog impulsa u nocicepcijski signal. Postoje tri tipa aferentnih živčanih vlakana: A $\beta$ , A $\delta$  i C vlakna. U procesu transmisije bolni impulsi putuju prema stražnjem rogu leđne moždine i dalje senzornim putevima do mozga. Primarni aferentni neuroni su aktivni primatelji i pošiljatelji kemijskih i električkih signala. Njihovi aksoni završavaju u stražnjem rogu leđne moždine gdje se povezuju s mnoštvom spinalnih neurona. Modulacija je proces prigušivanja i pojačavanja bolnih impulsa. Odvija se prvenstveno u stražnjim korjenovima leđne moždine ali vrlo vjerojatno i na mnogim drugim razinama. Veliki broj opioidnih receptora (mi  $\mu$ , kapa  $\kappa$  i delta  $\delta$ ) smješten je u stražnjem rogu. Percepcija je svjesna prisutnost bolnog iskustva. Rezultat je interakcije transdukcije, transmisije, modulacije, psiholoških aspekata i drugih karakteristika određene osobe. Sva četiri koraka puta boli spadaju u „teoriju vrata“ (Gate Control Theory). To je model modulacije boli koji podrazumijeva postojanje endogenih mehanizama za pojačavanje ili smanjenje stupnja percipirane boli kroz modulaciju ulaznog signala na „vratima“ u stražnjem rogu leđne moždine. Vrata funkcioniraju i za uzlazne i silazne signale. Teorija vrata objašnjava poznatu važnost fizioloških varijabli u percepciji boli, osjećaja, stavova, motivacije, stres reakcija u pojačavanju i smanjenju bolnih signala.

Akutna bol u pravilu prestaje tijekom liječenja za nekoliko dana ili tjedana. Postoje dva tipa akutne (nociceptorske) boli ovisno o podrijetlu i obilježjima boli. To su somatska i visceralna bol.

#### 1.1.1.2. Somatska bol

Somatska bol se još može podijeliti na površinsku i duboku. Površinska somatska bol je posljedica podražaja nociceptora u koži, potkožnom tkivu i mukoznim membranama. Obično je dobro lokalizirana i opisuju je kao oštru, probadajuću, pulsirajuću ili žareću bol. Duboka somatska bol nastaje u mišićima, tetivama, zglobovima ili kostima. Po karakteru je obično tupa i slabije je lokalizirana.

#### 1.1.1.3. Visceralna bol

Visceralna bol nastaje zbog bolesti ili neadekvatne funkcije nekog unutarnjeg organa ili njegove ovojnice (perikard, pleura, peritoneum). Opisana su četiri podtipa visceralne boli: lokalizirana visceralna bol, lokalizirana parijetalna bol, prenesena visceralna bol i prenesena parijetalna bol. Prava visceralna bol je tupa, difuzna i obično u središnjoj liniji. Često je udružena sa simpatičkom i parasimpatičkom aktivnošću koja izaziva mučninu, povraćanje, znojenje, promjene arterijskog tlaka i frekvencije pulsa. Parijetalna bol je tipično oštra, probadajuća, lokalizirana ili u području oko organa ili na udaljenom mjestu. Fenomen prenesene boli je posljedica embrionalnog razvoja i migracije tkiva te konvergencije visceralnih i somatskih aferentnih puteva u središnjem živčanom sustavu.

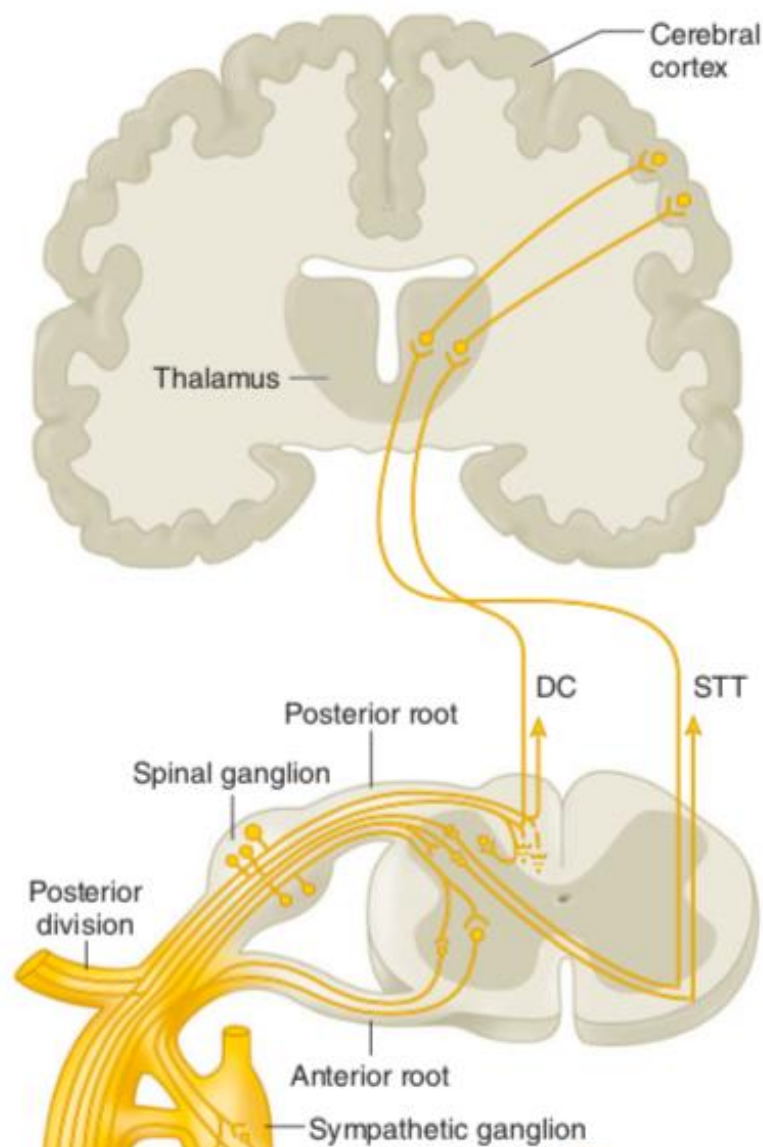
#### 1.1.1.4. Kronična bol

Kronična bol se definira kao bol koja traje i nakon uobičajenog vremena trajanja neke bolesti ili nakon isteka vremena u kojemu je trebalo doći do zacjeljivanja. To razdoblje varira od 1 do 6 mjeseci. Kronična bol može biti nociceptivna, neuropatska ili miješana. Fiziološki mehanizmi i faktori okoline često imaju vodeću ulogu. Bolesnici s kroničnom boli često imaju oslabljen ili odsutan neuroendokrini stresni odgovor, a imaju izražene poremećaje spavanja i raspoloženja. Najčešći oblici kronične boli javljaju se kod mišićno-koštanih bolesti, kroničnih bolesti visceralnih organa, oštećenja perifernih živaca i živčanih korjenova, oštećenja središnjeg živčanog sustava te malignih bolesti<sup>4</sup>.

## 1.1.2. Anatomija nocicepcije

### 1.1.2.1. Put širenja boli

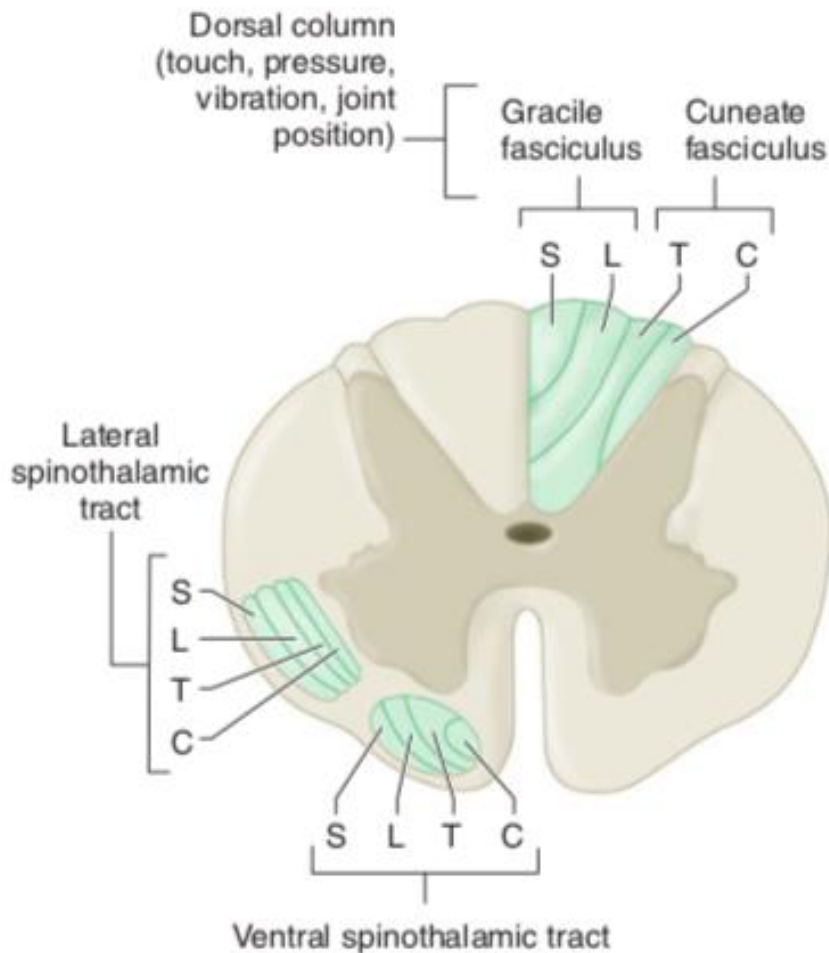
Bol se prenosi duž tri živčana puta koji prenose podražaje od periferije do moždanog korteksa. Tijela primarnih aferentnih neurona nalaze se u ganglijima stražnjih korjenova koji su smješteni u intervertebralnim otvorima određene razine kralješnice. Svaki neuron ima samo jedan akson koji se dijeli na dva ogranka, jedan ide do perifernog tkiva kojega inervira a drugi u stražnji korijen leđne moždine. U stražnjem korijenu se primarni aferentni neuron spaja s neuronom drugog reda čiji akson prelazi medijalnu liniju i u spinotalamičkom snopu kontralateralne strane doseže talamus. Neuroni drugog reda u talamičkim jezgrama tvore sinapse s neuronima trećeg reda koji šalju vlakna do postsredišnjeg girusa kroz kapsulu internu i koronu radijatu. Većina neurona prvog reda šalje proksimalni kraj svojega aksona u leđnu moždinu preko stražnjeg osjetnog spinalnog korijena na svakoj vratnoj, grudnoj, slabinskoj i sakralnoj razini. Kada se nađu u stražnjem korijenu leđne moždine, aksoni neurona prvog reda tvore sinapse s neuronima drugog reda, ali jednako tako mogu tvoriti sinapse s interneuronima, simpatičkim neuronima i motoričkim neuronima prednjeg roga. Kada aferentna vlakna uđu u leđnu moždinu, ona se grupiraju prema veličini na način da se debela mijelinizirana vlakna nalaze medijalno, a tanka nemijelinizirana vlakna lateralno. Vlakna za prijenos boli mogu uzlaziti ili se spuštati za 1-3 segmenta u Lissauerovom traktu iste strane prije nego što stvore sinapse s neuronima drugog reda s kojima često komuniciraju preko interneurona. Neuroni drugog reda mogu biti ili specifično nocicepcijski i prenositi samo bolne impulse ili neuroni širokog spektra (wide dynamic range WDR) koji primaju i druge impulse preko A $\beta$ , A $\delta$  i C vlakana.



Slika 1 - Put boli - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013.

Siva tvar leđne moždine je po Rexedu podijeljena u deset lamina. Prvih šest lamina koje formiraju stražnji rog primaju svu aferentnu neuronsku aktivnost i predstavljaju glavno mjesto za modulaciju boli uzlaznih i silaznih živčanih puteva. Lamina II substantia gelatinosa sadrži veliki broj interneurona i vjeruje se da ima glavnu ulogu u procesiranju i modulaciji bolnih podražaja iz receptora u koži. Također se vjeruje da je ona glavno mjesto djelovanja opioda. Aferentna vlakna iz visceralnih organa završavaju primarno u lamini V i manje u lamini I. One predstavljaju mjesto središnje konvergencije između somatskih i visceralnih signala što se klinički referira kao prenesena bol. U komparaciji sa somatskim vlaknima, nocicepcijska

vlakna iz visceralnih organa su malobrojnija, šire distribuirana te proporcionalno tome aktiviraju veći broj spinalnih neurona i nisu somatotopski organizirana.



Slika 2 - Prikaz položaja aferentnih vlakna koja prenose bolni podražaj u leđnoj moždini - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013.

Aksoni većine neurona drugog reda prelaze na kontralateralnu stranu vrlo blizu razine svojega početnog dermatoma prije nego formiraju spinothalamički snop i šalju svoja vlakna u talamus, retikularnu formaciju, nucleus raphe magnus i periakveduktalnu sivu tvar. Spinothalamički snop koji se smatra glavnim putem za prijenos boli, leži anterolateralno u bijeloj tvari leđne moždine.

Somatska i visceralna aferentna vlakna su potpuno integrirana s motoričkim i simpatičkim sustavom u leđnoj moždini, moždanom deblu i višim središtima. Aferentni neuroni stražnjeg roga direktno i indirektno formiraju sinapse s motoričkim neuronima prednjeg roga. Somatska

i visceralna aferentna vlakna su potpuno integrirana s motoričkim i sinapse su odgovorne za refleksnu mišićnu aktivnost koja je povezana s boli. Na sličan način, sinapse između aferentnih nocicepcijskih neurona i simpatičkih neurona u intermediolateralnoj kolumni rezultiraju refleksnom vazokonstrikcijom, simpatički posredovanoj, grčevima glatkih mišića i otpuštanjem kateholamina lokalno i iz nadbubrežne žlijezde.

Neuroni trećeg reda smješteni su u talamusu i šalju vlakna u somatosenzorna područja I i II u postsredišnjem girusu parijetalnog korteksa i gornjem dijelu Silvijeve fisure. U tim kortikalnim područjima odvijaju se percepcija i lokalizacija boli <sup>4</sup>.

### 1.1.3. Fiziologija nocicepcije

#### Nociceptori

Nociceptori, receptori za bolne podražaje, karakterizirani su visokim pragom za aktivaciju, a intenzitet nekog podražaja kodiraju na način da postupno povećavaju brzinu izbijanja. Bolni osjeti se uglavnom mogu podijeliti u dvije komponente: brzu, oštru i dobro lokaliziranu senzaciju („prva bol“) koja se provodi A $\delta$  vlaknima te bol sporijeg nastanka, tupu i uglavnom lošije lokaliziranu („drugu bol“) koja se provodi C vlaknima. Većina nociceptora su slobodni živčan završeci koji prepoznaju toplinsko, mehaničko i kemijsko oštećenje. Dije se u mehanoreceptore koji se aktiviraju kod štipanja i ubadanja, tihe nociceptore koji se aktiviraju samo u prisutnosti upale i polimodalne mehanotoplinske receptore koji su najbrojniji i odgovaraju na promjene tlaka, ekstremlne temperature i djelovanja supstanci kao što su bradikinin, histamin, serotonin, vodik, kalij, neki prostaglandini, kapsaicin i vjerojatno ATP. Do sada su identificirana barem dva receptora za bol, TRPV1 i TRPV2. Oba reagiraju na visoku temperaturu a kapsaicin stimulira TRPV1 receptor.

Nociceptori su prisutni u somatskim i visceralnim tkivima. Somatski nociceptori uključuju one u koži i dubokim tkivima, mišićima, tetivama, fasciji i kosti. Visceralni nociceptori uključuju receptore na unutarnjim organima. Primarni aferentni neuroni pružaju svoja vlakna od pojedinih tkiva preko spinalnih somatskih, simpatičkih i parasimpatičkih živaca. Rožnica i zubna pulpa su jedinstvene u tome što su gotovo isključivo inervirane nociceptivnim A $\delta$  i C vlaknima. Duboki somatski nociceptori nisu toliko osjetljivi na bolne podražaje kao oni smješteni u koži, ali u prisutnosti upale vrlo lako se podražuju. Bol koja počinje u tim

receptorima je u pravilu tupa po karakteru i nije precizno lokalizirana. Visceralni organi su općenito neosjetljiva tkiva koja uglavnom sadrže tihe nociceptore. Neki organi kao što su srce, pluća, testisi i žučni vodovi vjerojatno imaju specifične nociceptore. Mnogi drugi organi, npr. crijeva, inervirani su polimodalnim nociceptorima koje podražuju grčevi glatke muskulature, ishemija i upala. Ovi receptori u pravilu ne reagiraju na rezanje, paljenje i gnječenje koje nastaje tijekom operativnog zahvata. Neki organi uopće nemaju nociceptore, npr. mozak, ali ih ima u ovojnica mozga. Nociceptori u unutarnjim organima, isto kao i somatski nociceptori, slobodni su živčani završeci primarnih aferentnih neurona čija su stanična tijela smještena u stražnjem rogu leđne moždine. Aferentna živčana vlakna putuju s eferentnim simpatičkim vlaknima koja inerviraju unutarnje organe.

### Kemijski medijatori boli

Nekoliko neuropeptida i ekscitatornih aminokiselina funkcioniraju kao neurotransmiteri u aferentnim neuronima za prijenos boli. Većina tih neurona sadrži više od jednog neurotransmitera koji se simultano otpuštaju. Najvažniji peptid je supstanca P i CGRP (calcitonin gene-related peptide). Glutamat je najvažnija ekscitatorna aminokiselina <sup>5</sup>.

#### 1.1.4. Modulacija boli

##### 1.1.4.1. Periferna modulacija boli

Modulacija boli počinje već na razini receptora na periferiji i nastavlja se u leđnoj moždini i supraspinalnim strukturama. Modulacijom se bol može pojačati ili zatomiti. Kod nociceptora i njihovih neurona dolazi do senzitivacije nakon ponovljene stimulacije. Senzitivacija se manifestira kao pojačani odgovor na bolnu stimulaciju ili kao novostečena podražljivost na široki spektar podražaja, uključujući i ne bolne podražaje.

### Primarna hiperalgezija

Senzitivacija nociceptora rezultira smanjenjem praga podražaja, povećavanjem brzine izbijanja za podražaje istog intenziteta, skraćanjem razdoblja latencije i pojavom spontanog izbijanja i nakon prestanka bolnog podražaja. Takva senzitivacija najčešće nastaje kod ozljeda i nakon aplikacije topline a posredovana je otpuštanjem histamina, bradikinina i serotonina iz oštećenih tkiva.

### Sekundarna hiperalgezija

Sekundarna hiperalgezija odnosno neurogena upala igra važnu ulogu u nastanku periferne senzitivacije nakon ozljede. Manifestira se crvenilom oko mjesta ozljede, lokalnim tkivnim edemom i senzitivacijom na bolne podražaje. Primarno je rezultat otpuštanja supstancije P i vjerojatno CGRP. Supstanca P izaziva degranulaciju histamina i serotonina, vazodilataciju krvnih žila i tkivni edem te produkciju leukotriena. Neurološko podrijetlo ovih zbivanja potvrđuje činjenica da se učinak može izazvati električkim podraživanjem osjetnog živca, a da kod denervirane kože ne postoji takav učinak te da je smanjen kod primjene lokalnog anestetika.

#### 1.1.4.2. Centralna modulacija boli

##### A. Facilitacija

Za središnju senzitivaciju u leđnoj moždini odgovorna su barem tri mehanizma.

a) Prvi je tzv. „Wind up“, senzitivacija neurona drugog reda. WDR neuroni povećavaju brzinu i trajanje izbijanja kod ponovljenih podražaja čak i kada prestane podražaj.

b) Drugi mehanizam su neuroni stražnjeg roga leđne moždine koji proširuju područje za prihvatanje podražaja na način da određeni neuroni postaju osjetljivi na podražaje na koje to prije nisu bili. Pojačavanje fleksijskih refleksa je primijećeno i istostrano i kontralateralno.

c) Treći su kemijski medijatori koji posreduju središnju senzitivaciju: supstanca P, CGRP, VIP vazoaktivni intestinalni peptid, holecistokinin, angiotenzin i galanin kao i ekscitatorne aminokiseline L glutamat i L aspartat.

##### B. Inhibicija

Prekid bolnog signala u leđnoj moždini može se postići prekidom segmentalne aktivnosti u samoj leđnoj moždini - segmentalna inhibicija ili descendnom aktivnošću iz viših središta - supraspinalna inhibicija.

Segmentalna inhibicija - aktivacija velikih aferentnih vlakana koja pomažu u prijenosu osjeta inhibira WDR neuron i aktivnost spinotalamičkog snopa. Isto tako aktivacija bolnim podražajima iz nepovezanih dijelova tijela inhibira WDR neurone na drugim razinama što objašnjava zašto bol iz jednog dijela tijela inhibira bol iz drugih dijelova. Ova dva mehanizma podupiru „teoriju vrata“ za obradu boli u leđnoj moždini. Glicin i GABA su aminokiseline koje



služe kao inhibitorni neurotransmiteri i imaju važnu ulogu u segmentalnoj inhibiciji boli u leđnoj moždini.

Supraspinalna inhibicija - nekoliko supraspinalnih struktura šalje impulse u leđnu moždinu kako bi inhibirali bol u stražnjem rogu leđne moždine. Glavna polazna mjesta za silazne puteve su periakveduktalna siva tvar, retikularna formacija i nucleus raphe magnus. Stimulacija periakveduktalne sive tvari izaziva široko rasprostranjenu analgeziju u ljudi. Aksoni iz ovih snopova djeluju presinaptički na primarne aferentne neurone i postsinaptički na neurone drugog reda ili interneurone. Ovi silazni snopovi posreduju svoju antinociceptivnu aktivnost preko  $\alpha 2$ -adrenergičkih, serotoninergičkih i opijatnih  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  receptora. Uloga monoamina u inhibiciji boli objašnjava analgetski učinak antidepressiva koji blokiraju „reuptake“ kateholamina i serotonina<sup>4</sup>.

#### 1.1.5. Patofiziologija kronične boli

Kombinacija perifernih, središnjih i psiholoških mehanizama može utjecati na razvoj kronične boli. Mehanizam senzitivacije nociceptora ima najvažniju ulogu u razvoju kronične boli mišićnokoštanog sustava i visceralnih organa. Neuropatska bol uključuje periferno-središnji i središnji neuronski mehanizam koji je vrlo složen i uglavnom povezan s djelomičnim ili potpunim oštećenjem perifernih živaca, ganglijima stražnjih korjenova, korijenima živaca ili više središnjim strukturama. Periferni mehanizmi uključuju spontano odašiljanje i senzitivaciju receptora na mehaničke, termalne i kemijske podražaje te „UP- regulaciju“ adrenergičkih receptora. Isto tako može postojati upala živca. Pokazalo se da sustavna primjena lokalnog anestetika i antikonvulziva suprimira spontano odašiljanje senzitiviranih i traumatiziranih neurona. To zapažanje potvrđuje učinkovitost primjene lidokaina, meksiletina, karbamazepina u velikog broja bolesnika s neuropatskom boli. Središnji mehanizmi uključuju gubitak segmentalne inhibicije, wind-up WDR neurona, reorganizaciju neuronskih spojeva. Simpatički živčani sustav ima važnu ulogu u nekih bolesnika s kroničnom boli - složeni regionalni bolni sindromi, sindromi kod otrgnuća živaca i amputacija, postherpetička neuralgija. Psihološki mehanizmi ili čimbenici iz okoline su rijetko jedini uzrok kronične boli ali često su prisutni u kombinaciji s drugim čimbenicima<sup>6</sup>.

#### 1.1.6. Sustavni učinci akutne boli

Akutna bol izaziva neuroendokrini stresni odgovor koji je proporcionalan intenzitetu boli i posredovan simpatičkim i endokrinim sustavom. Simpatička aktivnost znači pojačavanje

simpatičkog tonusa svih organa i otpuštanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Endokrini odgovor rezultat je pojačane simpatičke aktivnosti i hipotalamički posredovanih refleksa. Umjerena i jaka bol bez obzira na mjesto nastanka, obzirom na sustavne učinke, može utjecati na funkciju gotovo svakog organa, a time i negativno utjecati na perioperacijski morbiditet i mortalitet.

#### Kardiovaskularni sustav

Učinci na srčanožilni sustav su u pravilu jako naglašeni i uključuju hipertenziju, tahikardiju, pojačanu podražljivost miokarda i povišeni sustavni vaskularni otpor. Minutni volumen srca se povećava, ali se može i smanjiti kod bolesnika s kompromitiranom funkcijom klijetki. Zbog porasta potrebe za kisikom u miokardu, bol može pogoršati ili precipitirati ishemiju miokarda.

#### Respiratorni sustav

Povišenje ukupne tjelesne potrošnje kisika i povećana produkcija ugljičnog dioksida zahtijeva i povećanje minutne ventilacije što povećava dišni rad, posebno u bolesnika s bolesti pluća. Bol izazvana incizijama u području trbuha ili grudnog koša dodatno kompromitira plućnu funkciju. Smanjena amplituda pokreta zida grudnog koša smanjuje respiracijski volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet pluća što pogoduje razvoju atelektaza, hipoksemije i hipoventilacije. Smanjenje vitalnog kapaciteta otežava kašljanje i čišćenje pluća od sekreta. Bez obzira na lokalizaciju boli prolongirano mirovanje u krevetu i imobilizacija dovode do sličnih promjena u funkciji pluća.

#### Gastrointestinalni i urinarni sustav

Pojačani tonus simpatikusa pojačava tonus sfinktera i smanjuje motilitet crijeva i mokraćnih puteva čime pogoduje usporenju peristaltike crijeva i retenciju urina. Pojačana sekrecija želučane kiseline izaziva nastanak stres ulkusa i pogoršava posljedice eventualne aspiracije. Česti su mučnina, povraćanje i konstipacija.

#### Endokrini učinci

Bol izaziva stresni odgovor koji pojačava lučenje kataboličkih hormona, kateholamina, kortizola i glukagona te smanjuje anaboličke hormone inzulin i testosteron. Kod bolesnika se

razvija negativni balans dušika, intolerancija glukoze i pojačana lipoliza. Povećane količine kortizola, renina, angiotenzina, aldosterona i antidiuretskog hormona rezultiraju retencijom natrija i vode te sekundarnim povećanjem ekstracelularnog prostora.

#### Hematološki sustav

Stres posreduje u pojačanju adhezivnosti trombocita, smanjenju fibrinolize i na taj način stanju hiperkoagulabilnosti.

#### Imunološki sustav

Neuroendokrini stresni odgovor dovodi do leukocitoze a smanjuje i funkciju retikuloendotelnog sustava što povećava predispoziciju za razvoj infekcije. Stresom posredovana imunosupresija može pojačati rast tumora i metastaza.

#### Psihološki učinci

Uznemirenost i problemi sa spavanjem su česte reakcije na akutnu bol. Kod produženog trajanja boli često dolazi do nastanka depresije a neki bolesnici reagiraju ljutnjom i agresijom <sup>4</sup>.

### 1.1.7. Liječenje poslijeoperacijske boli

Cilj liječenja akutne boli je olakšanje bolesnikovih tegoba i sprječavanje nastanka komplikacija. U suvremenom liječenju akutne poslijeoperacijske boli učinkovitom se pokazala balansirana multimodalna analgezija. Balansirana multimodalna analgezija se postiže optimalnom kombinacijom dvaju ili više lijekova koji djeluju različitim mehanizmima čime se pojačava analgetski učinak a smanjuje nastanak nuspojava. Koriste se još i tehnike regionalne anestezije i nefarmakološke metode.

#### 1.1.7.1. Procjena boli

Preduvjet za uspješno liječenje boli je procjena svih čimbenika vezanih za bolni doživljaj određene osobe. Postoji veći broj jednodimenzionalnih i multidimenzionalnih ljestvica za procjenu boli. U kliničkoj praksi se za procjenu jačine akutne boli koriste uglavnom jednodimenzionalne ljestvice prilagođene dobi i kognitivnim sposobnostima bolesnika <sup>7</sup>. Vizualno analogna ljestvica (VAS) je najčešće u primjeni, ne samo u svakodnevnoj kliničkoj praksi nego i u znanstvenom radu. Najčešće je prezentirana kao horizontalna linija duljine 100

mm, pri čemu 0 označava stanje „bez boli“, a točka na 100 mm predstavlja stanje „najjače moguće boli“. Funkcionira na način da bolesnik obilježi intenzitet svoje boli onako kako ga on doživljava na skali od 0 do 100 mm. Mjerenjem razmaka između bolesnikove oznake i početne točke dobiva se numerička vrijednost. Njezina jednostavnost, pouzdanost i valjanost čine ju optimalnim sredstvom za procjenu intenziteta boli<sup>8</sup>. Ekspresija boli kod djece ovisi o dobi djeteta, kognitivnom razvoju i sociokulturalnom kontekstu. Mlađa djeca koriste vrlo jednostavne riječi za opis boli i mogu pokazati dio tijela u kojemu osjećaju bol. Sposobnost verbalnog opisivanja boli počinje između druge i četvrte godine života. Postupno djeca nauče razlikovati intenzitet boli, najprije kao slabu, srednju i jaku. S pet godina djeca mogu opisati bol i odrediti joj intenzitet, sa šest godina mogu precizno opisati intenzitet boli. Djeca između sedme i desete godine u stanju su objasniti i zašto ih boli.

Precizna dokumentacija boli neophodna je za prilagodbu i praćenje terapije. Ne postoji instrument za mjerenje boli koji je prikladan za sve dobne skupine i vrste boli, ali neki način određivanja intenziteta boli uvijek je moguć. Za djecu stariju od osam godina, preporuča se VAS skala<sup>9</sup>.

#### 1.1.7.2. Liječenje boli u djece

Liječenje boli djece specifično je zbog anatomskih, fizioloških i psiholoških razlika koje postoje između djece i odraslih. Djetinjstvo je razdoblje u kojemu dolazi do maturacije organa, sazrijevanja enzima, receptora i medijatora boli. Postoje razlike prema odraslima u anatomskim odnosima te strukturi i fiziologiji pojedinih organa koji su važni za metabolizam i izlučivanje lijekova.

Bol se u dječjoj dobi liječi farmakološkim i nefarmakološkim metodama na načelima preemtivne i multimodalne analgezije. Intenzitet boli mjerimo skalama odgovarajućima za dob i kognitivni razvoj djeteta. Za medikamentno liječenje boli u dječjoj dobi rabe se periferno i središnje djelujući analgetici, lokalni anestetici i adjuvantna terapija a sve je više u uporabi i regionalna analgezija. Blokovi perifernih živaca praktički su bez komplikacija, posebice ako se izvode pod ultrazvučnom kontrolom. Najčešće su komplikacije neuspostavljanje bloka, infekcija, ozljeda perifernog živca, toksičnost lokalnog anestetika. Nakon procjene intenziteta

boli primjenjuje se analgetik odgovarajuće jačine i trajanja djelovanja i to ispravnim putem, pravilnim razmacima i adekvatnoj dozi <sup>7</sup>.

## 1.2 FARMAKOLOGIJA ANALGETIKA

### OPIOIDI

Opioidi djeluju preko opioidnih receptora smještenih u mozgu, leđnoj moždini i perifernim tkivima. Aktivacijom opioidnih receptora inhibira se presinaptičko otpuštanje i postsinaptički odgovor na ekscitatorne neurotransmitere (acetilkolin, tvar P) u osjetnim živcima. Pripadaju skupini receptora spregnutih s G proteinima. Postoje tri skupine opioidnih receptora.  $\mu$  (mi) receptori putem kojih se ostvaruje supraspinalna analgezija, odgovorni su i za respiracijsku depresiju, mijožu, mučninu i povraćanje, euforiju, psihičku i fizičku ovisnost i hipomotilitet crijeva.  $\kappa$  (kapa) receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju.  $\delta$  (delta) receptori facilitiraju aktivnost  $\mu$  receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju.

Prema učinku na receptore opioidni analgetici dijele se na agoniste, agoniste-antagoniste i antagoniste.

Agonisti se vežu na receptore srednjim do visokim afinitetom i dovode do maksimalnog učinka u odgovarajućoj dozi. U tu skupinu spadaju morfij, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, diamorfin i petidin.

Djelomični agonisti se vežu na  $\mu$  receptore velikim afinitetom ali ih nepotpuno aktiviraju. Tu spadaju buprenorfin i pentazocin.

Antagonisti imaju visoki afinitet za opioidne receptore ali na njima ne izazivaju unutarstanični učinak, odnosno oni istiskuju agoniste s receptora. U skupinu antagonista ulaze nalokson i naltrekson.

Glavni učinak opioidnih analgetika je analgezija. U različitoj mjeri dovode do respiracijske depresije, sedacije, vazodilatacije, bradikardije i hipotenzije, mučnine i povraćanja, euforije, disforije, rigiditeta mišića, oslobađanja histamina, pruritusa, opstipacije, mijoze, usporenog

praznjenja želuca, retencije urina, pojačanog lučenja adrenokortikotropnog (ACTH) i antidiuretskog (ADH) hormona, tolerancije i ovisnosti. Koriste se u najvećoj mjeri za liječenje umjerene i teške boli različitih etiologija.

Najčešće korišteni opioidni analgetici:

Morfij – alkaloid izoliran iz opijuma, dobio je naziv po Bogu snova, standard je za sve ostale opioide. Nespecifični je agonist, veže se za  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  receptore. Umjereno je potentan, sporog nastupa djelovanja i srednje duljine djelovanja. Morfij oslobađa histamin i pojačava tonus glatke muskulature. Metabolizira se u jetri glukuroniziranjem u morfij-6-glukuronid, izlučuje se bubrezima.

Oksikodon je semisintetski  $\mu$  agonist, ima znatno manje nuspojava od morfija, bioraspoloživost nakon oralne primjene je 60-85%, metabolizira se u jetri.

Kodein je prirodni opioid slabog djelovanja, putem CYP2D6 metabolizira se u morfin, smatran zlatnim standardom za smirenje kašlja, novije studije ograničavaju indikacije i duljinu liječenja.

Fentanil je visoko potentan, sintetski  $\mu$  selektivni agonist iz skupine fenilpiperidina, najšire upotrebljavani sintetski opioid u medicini. Koristi se za anesteziju i analgeziju, djelovanje mu nastupa brzo i traje 1-2 sata. Metabolizira se u jetri putem CYP3A4.

Metadon je sintetski opioidni agonist, agonist je  $\mu$  i  $\delta$  receptora i antagonist NMDA. Supstitucijska metadonska terapija koristi se za smanjenje simptoma apstinencije kod heroinskih ovisnika.

Petidin (meperidin) je slabi opioidni agonist, ima znatne antimuskarinske učinke i negativni inotropni učinak na srce, stvara se neurotoksični metabolit norpetidin.

Tramadol je slabi  $\mu$  agonist i inhibitor pohrane noradrenalina i serotonina. Može izazvati serotoniniski sindrom. Konvertira se u desmetramadol preko CYP2D6 enzima. Najčešće su mu nuspojave vrtoglavica, mučnina i povraćanje.

Buprenorfin je semisintetski parcijalni agonist visokog afiniteta za  $\mu$  receptore i antagonist  $\kappa$  i  $\delta$  receptora, u liječenju ovisnika jednako je djelotvoran kao metadon.

## ANALGOANTIPIRETICI

### NSAIL

NSAIL imaju središnji i periferni učinak. Djeluju analgetski, antipiretski i protuupalno. Glavnina učinka je na periferiji gdje inhibiraju enzim ciklooksigenazu. Postoje dvije vrste ciklooksigenaze: COX1 koja je medijator fizioloških učinaka prostaglandina, protekcija želučane sluznice, bubrežna tubularna funkcija, bronhodilatacija, proizvodnja tromboksana i endotelnog prostaciklina, te COX2 koja je medijator upale i boli.

NSAIL mogu biti nespecifični COX inhibitori, kao što su acetilsalicilna kiselina, derivati octene kiseline, derivati propionske kiseline, oksikami, derivati fenamične kiseline. Specifični COX2 inhibitori su celekoksib i rofekoksib. Zbog povećane incidencije tromboembolijskih incidenata selektivnih COX2 inhibitora upotreba im je ograničena. Središnji učinak NSAIL ostvaruje smanjenjem senzitivacije boli na spinalnoj razini indirektnim učinkom preko NMDA receptora.

NSAIL se u liječenju teške poslijeoperacijske boli koristi u kombinaciji s opioidima čime se postiže bolja analgezija uz manju potrošnju opioida.

Nuspojave su uglavnom vezane za kroničnu uporabu te uporabu kod bolesnika s određenim faktorima rizika i starijih. One uključuju dispepsiju, gastritis, peptičku ulceraciju, gastrointestinalno krvarenje, oštećenje bubrega, antitrombocitni učinak i koštano cijeljenje.

PARACETAMOL (derivat anilina). Analgetski djeluje putem inhibicije ciklooksigenaze u CNS-u, ali ne i periferno. Nedavna otkrića sugeriraju da može modulirati endogeni kanaboidni sistem a preko svog metabolita AM404 direktno aktivira TRPV1. Oralna bioraspoloživost je 70-90%. Metabolizira se u jetri glukuronidacijom i konjugiranjem sulfatima. Jedan od metabolita koji se javlja u niskom postotku je visokotoksični N-acetil -p-benzokinomin. Oštećenje jetre se uglavnom događa kod prekoračenja preporučenih doza. Primjenom u preporučenim dozama paracetamol ima malo nuspojava i siguran je lijek.

METAMIZOL (derivat pirazolona) je snažan analgetik s antipiretskim, spazmolitičkim i slabijim antiinflamatornim učinkom. Mehanizam djelovanja je inhibicija sinteze prostaglandina u perifernim tkivima i CNS-u. Dobro se resorbira nakon oralne i parenteralne primjene, najveću koncentraciju postiže nakon 60-90 min. Novija istraživanja pokazuju da kratkotrajno izlaganje ne povećava rizik od agranulocitoze <sup>10</sup>.

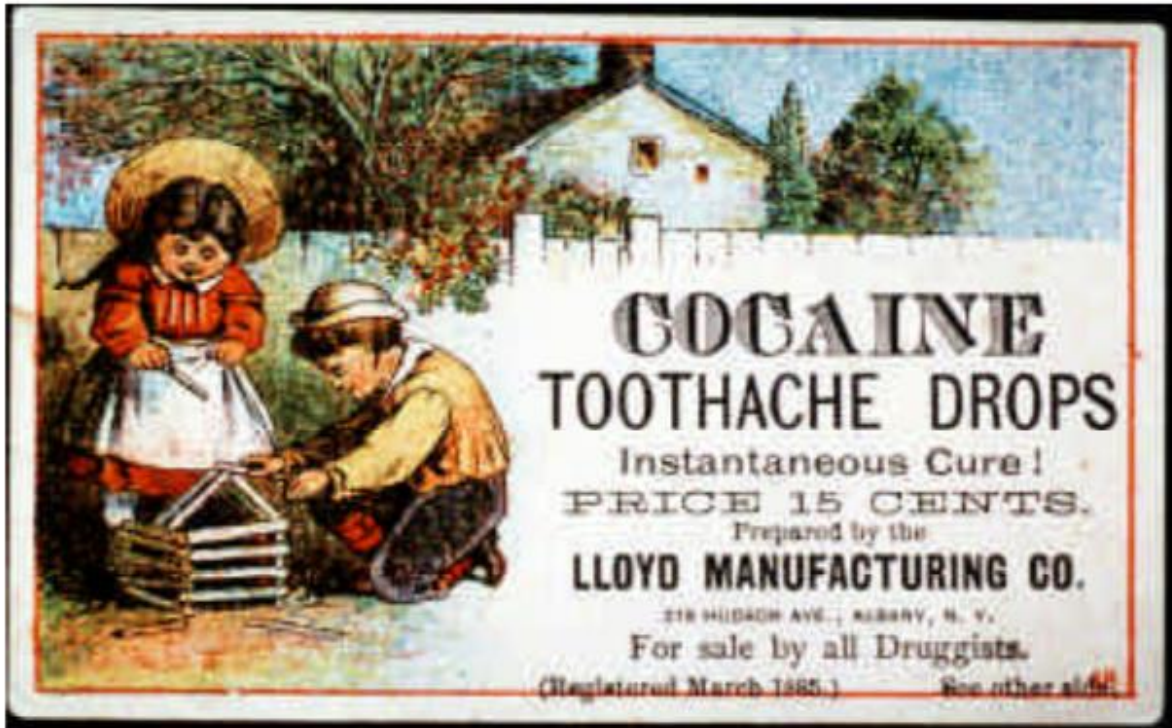
ADJUVANTNI ANALGETICI su lijekovi koji nemaju primarno analgetski učinak ali u kombinaciji s analgeticima pojačavaju njihov učinak. Tu spadaju antidepresivi, antikonvulzivi, alfa 2 agonisti, NMDA antagonisti, topici <sup>11</sup>.

### **1.3 LOKALNI ANESTETICI**

Lokalni anestetici su lijekovi koji reverzibilno blokiraju širenje akcijskog potencijala duž živčanog vlakna blokirajući ulazak Na iona kroz natrijske kanale u stanicu. Sastoje se od aromatskog kraja koji je središnjim lancem povezan s aminskim krajem. Dijele se u dvije skupine prema kemijskom sastavu središnjeg lanca. Aminoesteri imaju estersku vezu a aminoamidi imaju amidnu vezu između aromatskog i aminskog kraja. Međusobno se razlikuju po metabolizmu, stabilnosti i potencijalu za alergije. Esteri se metaboliziraju u plazmi pomoću pseudokolinesteraze, dosta su nestabilni u otopini a njihov metabolit paraaminobenzojeva kiselina je odgovorna za alergijske reakcije. Amidi se enzimatski razgrađuju u jetri, izrazito su stabilni u otopini a alergijske reakcije su vrlo rijetke.

Djelovanje lokalnih anestetika ovisi o topljivosti u lipidima, vezanju za proteine, konstanti disocijacije i vazodilataciji. Lokalni anestetici veće topljivosti u lipidima brže prolaze kroz membranu živčane stanice i imaju snažniji učinak. Što je pKa pojedinog anestetika bliži tkivnom pH, nastup djelovanja je brži. Gotovo svi lokalni anestetici izazivaju vazodilataciju koja dovodi do veće vaskularne apsorpcije lijeka čime se smanjuje aktivnost lokalnog anestetika. Dodavanje vazokonstriktora otopini povećava anestezijski učinak.





Slika 3 - reklama za kokainske kapi protiv zubobolje sa početka 20. stoljeća, preuzeto iz Sabatowski R, Schäfer D, Kasper SM, Brunsch H. Pain treatment: a historical overview. *Curr Pharm Des.* 2004;10(7):701–16

### **Aminoesteri:**

Kokain – alkaloid ekstrahiran iz biljke koka, najstariji upotrijebljeni lokalni anestetik, toksičan je i izaziva ovisnost, danas se kao lokalni anestetik koristi iznimno rijetko

Prokain – prvi sintetski lokalni anestetik, slabe jakosti i sporog nastupa djelovanja.

Kloroprokain – ima brzi nastup djelovanja, kratko trajanje i malu sustavnu toksičnost.

Tetrakain – odličan topički anestetik, za anesteziju rožnice i traheobronhalnog stabla.

### **Aminoamidi:**

Lidokain - prvi aminoamid uveden u kliničku praksu, koristi se i kao antiaritmik. Primjenjuje se za lokalnu anesteziju i periferne blokove, nije pogodan za spinalnu upotrebu zbog nastanka prolaznog neurološkog sindroma. Lokalno se može primijeniti i kod neuropatske boli

Prilokain - uzrokuje brzi duboki blok umjerenog trajanja.

Mepivakain - snaga i toksičnost su slični lidokainu, nastup bloka je brz i trajanje je 2 sata.

Bupivakain - izaziva jaku blokadu uz dugo trajanje djelovanja i srednje brzi nastup djelovanja. U malim koncentracijama izaziva odličnu osjetnu blokadu uz slabu motoričku što ga čini pogodnim za korištenje u regionalnoj anesteziji.

Levobupivacain – S enantiomer bupivacaina, slične jačine djelovanja, manji rizik od kardiovaskularne i CNS toksičnosti, srednje brz nastup djelovanja i dugo trajanje bloka.

Etidokain - sličan lidokainu ali 4 puta jači, brzi nastup djelovanja uz produljeno trajanje.

Dibukain - jak, dugodjelujući lokalni anestetik, vrlo toksičan.

Ropivakain - po strukturi sličan bupivacainu, jakost i duljina blokade su nešto kraći.

Agent	Techniques	Concentrations Available	Maximum Dose (mg/kg)	Typical Duration of Nerve Blocks <sup>1</sup>
<b>Esters</b>				
Benzocaine	Topical <sup>2</sup>	20%	NA <sup>3</sup>	NA
Chloroprocaine	Epidural, infiltration, peripheral nerve block, spinal <sup>4</sup>	1%, 2%, 3%	12	Short
Cocaine	Topical	4%, 10%	3	NA
Procaine	Spinal, local infiltration	1%, 2%, 10%	12	Short
Tetracaine (amethocaine)	Spinal, topical (eye)	0.2%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2%	3	Long
<b>Amides</b>				
Bupivacaine	Epidural, spinal, infiltration, peripheral nerve block	0.25%, 0.5%, 0.75%	3	Long
Lidocaine (lignocaine)	Epidural, spinal, infiltration, peripheral nerve block, intravenous regional, topical	0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 4%, 5%	4.5 7 (with epinephrine)	Medium
Mepivacaine	Epidural, infiltration, peripheral nerve block, spinal	1%, 1.5%, 2%, 3%	4.5 7 (with epinephrine)	Medium
Prilocaine	EMLA (topical), epidural, intravenous regional (outside North America)	0.5%, 2%, 3%, 4%	8	Medium
Ropivacaine	Epidural, spinal, infiltration, peripheral nerve block	0.2%, 0.5%, 0.75%, 1%	3	Long

Slika 4 - prikaz mjesta primjene i razrijeđenja najčešće korištenih lokalnih anestetika - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013.

Svi lokalni anestetici mogu izazvati neželjene učinke koji mogu biti lokalni i sustavni. Sustavna apsorpcija lokalnog anestetika je rijetka (0,1 - 0,4 %) ali može biti vrlo ozbiljna, a nastaje nakon slučajnog i neželjenog vaskularnog davanja lijeka. Toksičnost se očituje simptomima vezanim uz središnji živčani i kardiovaskularni sustav. Kod ekscitacije SŽS javlja se uznemirenost, mučnina i pospanost, vrtoglavica i zujanje u ušima, tremor mišića lica i gornjih ekstremiteta. Pogoršanje može dovesti do generaliziranih toničko-kloničkih grčeva, gubitka svijesti, konvulzija te naposljetku kome i respiratornog zastoja. Ovi simptomi nastaju zbog neravnoteže između ekscitatornih i inhibitornih puteva središnjeg živčanog sustava koja je uzrokovana blokadom sustava gama amino-maslačne kiseline. Liječenje uključuje održavanje dišnog puta i adekvatnu oksigenaciju te ukoliko je potrebno primjenu propofola ili midazolama za terapiju konvulzija. Toksični učinci na kardiovaskularni sustav posljedica su izravnog djelovanja na miokard i neurogene depresije. Nastaje izraziti pad krvnog tlaka, aritmije i srčani zastoj koji se liječi po protokolu uznapredovalog održavanja života<sup>12</sup>.

Alergijske reakcije su češće kod aminoesterskih lokalnih anestetika. Simptomi variraju od utrikarije do bronhospazma, edema larinksa i anafilaktičkog šoka<sup>13</sup>.

## **1.4 REGIONALNA ANESTEZIJA**

Regionalna anestezija je tehnika kod koje se apliciranjem lokalnog anestetika u neposrednu blizinu živca ili kralješnične moždine inhibira osjet, motorički podražaj i bol. Dijeli se na središnje (neuroaksijalne) i periferne tehnike. U središnje tehnike spadaju epiduralna i spinalna anestezija koje se mogu koristiti kao samostalne anesteziološke tehnike ili u kombinaciji s općom anestezijom. Od lijekova se najčešće koriste lokalni anestetici koji se mogu i kombinirati s opioidima i/ili adjuvantnim lijekovima. U periferne tehnike svrstavaju se blokovi perifernih živčanih spletova ili pojedinačnih živaca.

### **1.4.1. Opće značajke središnje regionalne anestezije**

Središnja regionalna anestezija dovodi do senzorne, motoričke i autonomne blokade jednog dijela tijela, a učinak je ovisan o dozi, koncentraciji i volumenu lokalnog anestetika. Prednosti ovih tehnika su visoka kvaliteta analgezije, zadovoljstvo bolesnika i mogućnost produljenog korištenja.

Spinalni blok je tehnika kod koje se lokalni anestetik aplicira subarahnoidalno, u prostor ispunjen cerebrospinalnom tekućinom. Razina analgezije obuhvaća sve dermatome od najvišega zahvaćenog segmenta pa naniže. Indiciran je kod operativnih zahvata u području donjeg dijela trbuha, zdjelice i donjih ekstremiteta. Najčešće se koristi za jednokratnu blokadu, ali može se plasirati kateter i kontinuirano aplicirati anestetik.

Kod epiduralnog bloka lokalni anestetik se aplicira u epiduralni prostor a postignuta blokada je segmentalna. Koristi se za zahvate u području grudnog koša, trbuha, te na donjim ekstremitetima, u opstetriciji i terapiji boli.

Kontraindikacije za izvođenje središnjih neuroaksijalnih blokova su odbijanje bolesnika, lokalna i sustavna infekcija, koagulopatija, teška hipovolemija, teška mitralna i aortalna stenoza te povišeni intrakranijski tlak.

Komplikacije su rijetke. Kod spinalne blokade u 0,1 - 7 % slučajeva, ovisno o vrsti i orijentaciji igle, nastupi postpunkcijska glavobolja, teškoće mokrenja, hipotenzija, visoka motorička blokada, toksični učinak lokalnog anestetika zbog nehotične intravaskularne aplikacije i vrlo rijetko spinalni šok. Kod epiduralne blokade u 5% slučajeva analgezija je neuspjela, lezija dure nastaje u 1% slučajeva s posljedičnom postpunkcijskom glavoboljom u polovice bolesnika <sup>14</sup>.

#### 1.4.2. Opće značajke periferne regionalne anestezije

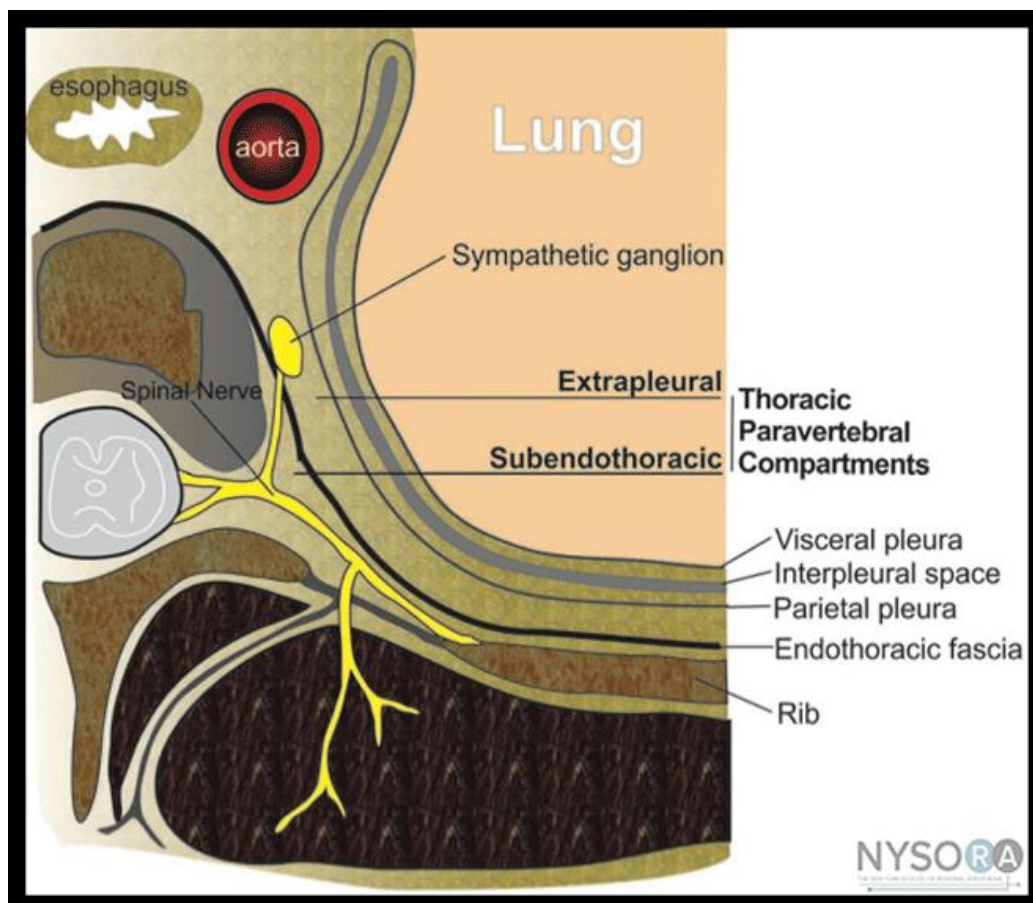
Periferna regionalna anestezija koristi se za blokadu perifernih živaca pri operativnim zahvatima u području vrata, gornjih ekstremiteta, grudnog koša i abdomena te donjih ekstremiteta.

Prednosti primjene ove tehnike su mnogobrojne. Osigurava izvrsnu anesteziju tijekom operativnog zahvata, smanjuje poslijeoperacijsku bol, manje je rizična tehnika od opće anestezije, omogućuje znatno brži oporavak i kraći boravak u bolnici. Broj apsolutnih kontraindikacija u ovoj anesteziološkoj tehnici znatno je manji nego u neuroaksijalnim tehnikama, a uključuje infekciju na predviđenom mjestu uboda i bolesnikovo odbijanje navedene tehnike

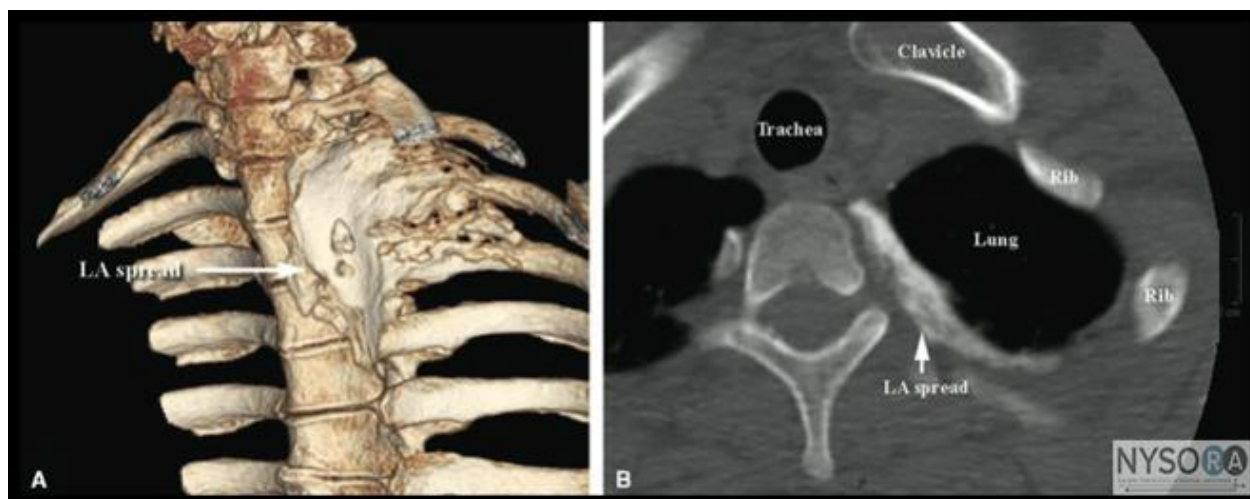
Komplikacije pri primjeni perifernih regionalnih blokova su rijetke. Može doći do ozljede živca prilikom injiciranja anestetika, upale živca te neurotoksičnog djelovanja primijenjenog lokalnog anestetika. Pojava sustavnih komplikacija je vrlo rijetka, a do njih dolazi zbog nenamjernog intravenskog apliciranja.

#### 1.4.3. Torakalni paravertebralni blok

Paravertebralni blok podrazumijeva injekciju lokalnog anestetika u blizinu živčanih korjenova unutar paravertebralnog prostora pri čemu nastaje segmentalna anestezija i analgezija torakalnih i lumbalnih dermatoma. Indiciran je za anesteziju i analgeziju u slučajevima kada je aferentni put boli uglavnom jednostran i započinje u području abdomena i grudnog koša.



Slika 5 - anatomija paravertebralnog prostora - preuzeto sa web lokacije <https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block>



Slika 6 - shematski prikaz (3D magnetna rezonanca) distribucije lokalnog anestetika kod torakalnog paravertebralnog bloka - preuzeto sa web lokacije <https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block>

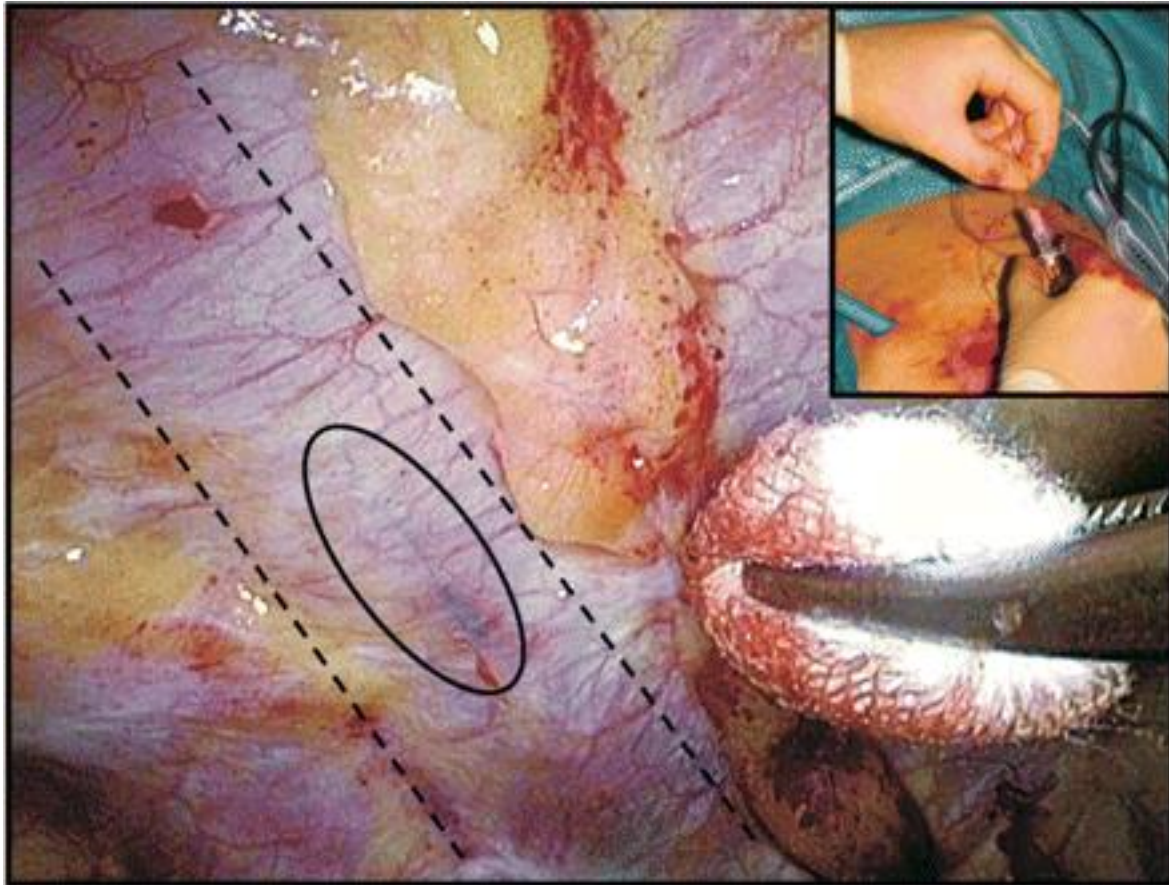
Lijek se može aplicirati jednokratno, višekratno («single shot«, »multiple shot«) ili kao kontinuirana infuzija. Mehanizam djelovanja paravertebralne blokade uključuje direktno djelovanje lokalnog anestetika na spinalni živac. Lokalni anestetik se može širiti longitudinalno (kranijalno i kaudalno), zatim lateralno duž interkostalnog živca ali i medijalno u epiduralni

prostor. Torakalna paravertebralna blokada nudi neke tehničke i kliničke prednosti pred epiduralnom anestezijom koja predstavlja zlatni standard analgezije u torakalnoj kirurgiji. Analgetski učinak je jednak ali su nuspojave manje. Značajnija hipotenzija je vrlo rijetka zbog toga što je simpatička blokada jednostrana, manji je rizik od neuroloških komplikacija, ne nastaje retencija urina. Komplikacije su vrlo rijetke, uključuju punkciju krvne žile ili pleure te pneumotoraks<sup>15</sup>.

Koristi se za poslijeoperacijsku analgeziju u torakalnoj kirurgiji, kirurgiji dojke, minimalno invazivnoj kardijalnoj kirurgiji, kirurgiji bubrega i uretera te kod hernioplastika i holecistektomija. Za zahvate na dojci i abdominalnoj stjenci osigurava i kiruršku anesteziju. Isto tako se koristi u terapiji kronične boli i liječenju složenih bolnih sindroma sa simpatičkom komponentom.

Kontraindikacije za paravertebralni blok su malobrojne, alergija na lokalne anestetike, infekcija na mjestu uboda, tumor paravertebralnog prostora, odbijanje bolesnika. Relativne kontraindikacije su vezane uz smetnje koagulacije (antikoagulacijska terapija i koagulopatije). Poseban oprez je važan kod bolesnika s kifoskoliozom i onih koji su već imali torakotomiju<sup>15,16</sup>.





Slika 7 - intraoperacijski postavljen paravertebralni kateter - preuzeto iz Wildgaard K, Petersen RH, Hansen HJ i sur. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(5):1072-7.

## 1.5 SKOLIOZE

Skolioza je trodimenzionalna deformacija kralješnice koja se sastoji od postraničnog iskrivljenja kralješnice s prisutnom rotacijom kralješnice oko uzdužne osi i torzijom kralješaka. Analizira se u frontalnoj, sagitalnoj i horizontalnoj ravnini.

Epidemiološke studije pokazuju da je prevalencija skolioza u svijetu između 0,47 % do 5,2%<sup>17</sup>.

Skolioze se mogu klasificirati na više načina: prema etiologiji, lokalizaciji, morfotipu, veličini zakrivljenosti, progresivnosti, strukturalnosti, vremenu nastanka. Najčešće se primjenjuje klasifikacija Scoliosis Research Society. Pojednostavljena etiološka klasifikacija dijeli strukturne skolioze na:

### 1. Idiopatske



- infantilne (do 3 godine)
- juvenilne (od 3.god. do puberteta)
- adolescentne

## 2. Prirođene

3. Sekundarne (posljedica nekog primarnog oštećenja, npr neuromuskularnih bolesti, traume, upalnih i metaboličkih poremećaja).

Idiopatska skolioza je najčešći oblik, radi se o deformaciji kod zdravog djeteta a čini 70-80% svih skolioza.

Skolioze po lokalizaciji mogu biti cervikalne, cervikotorakalne, torakalne, torakolumbalne, lumbalne i lumbosakralne. Veličina zakrivljenosti kralješnice u frontalnoj ravnini mjerimo metodom po Cobbu iz standardnih rendgenskih snimaka kralješnice u posteroanteriornj projekciji u stojećem položaju.

Zbog naglog rasta u adolescenciji progresija deformacija često je značajna. Postoji nekoliko problema vezanih uz deformaciju kralješnice. Nefiziološko opterećenje kralješnice koje uzrokuje deformitet dovodi do ranih degenerativnih promjena koje uzrokuju pojavu boli kod određenog postotka bolesnika. Skolioze većeg stupnja zakrivljenosti dovode do oštećenja kardiopulmonalnog sustava koji može i vitalno ugroziti bolesnika. Zbog deformacije grudnog koša dolazi do restriktivnih promjena na plućima i posljedično do razvoja kroničnog plućnog srca, tzv. cor pulmonale. Prema nekim autorima skolioza od 60 stupnjeva je granica iznad koje nastupa oštećenje plućne funkcije.

Liječenje idiopatskih skolioza može biti konzervativno i operacijsko. Glavni terapijski ciljevi su korekcija postojeće zakrivljenosti i zaustavljanje progresije deformacije. Za skolioze krivine od 30 do 50 stupnjeva preporuča se primjena ortoze uz bavljenje sportom, a za skolioze krivine preko 50 stupnjeva preporuča se kirurško liječenje<sup>18</sup>.

Osnovni princip operacijskog liječenja skolioza je spinalna fuzija u korigiranom položaju deformacije. Korekcija deformacije pomoću posebnog instrumentarija obavlja se prednjim, stražnjim ili kombiniranim pristupom na kralješnicu. Indikacija za operacijsko liječenje se postavlja kada više nema prihvatljive alternative liječenja, unatoč riziku poremećaja rasta.

Funkcija kralješnice nakon zahvata ostaje u pravilu očuvana jer artrodeza ne zahvaća lumbosakralni prijelaz i vratnu kralješnicu <sup>19</sup>.



*Slika 8 - RTG snimka skolioze u anteroposteriornoj projekciji – preuzeto iz Kovač V. Problematika kralješnice razvojne dobi. Paediatrica Croatica, Supplement. 2000. p. 199–204.*

Bolesnici sa skoliozom su anesteziološki vrlo zahtjevni <sup>20</sup>. Često imaju pridružene još neke deformacije, bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava, bolesti vezivnog tkiva, mišića i kostiju, a nekad su dio i nekog složenijeg sindroma. Zahvati su dugotrajni i složeni, praćeni opsežnim intraoperacijskim krvarenjem, kod nekih postoji potreba za induciranom hipotenzijom i testom buđenja za provjeru motoričkih funkcija.

Kirurška korekcija skolioza prednjim pristupom ubraja se u vrlo ekstenzivne ortopedске zahvate a bol nakon torakotomije je jedna od najintenzivnijih boli uopće. Neadekvatna analgezija dovodi do čitavog niza neželjenih učinaka. Osim što bol trigerira snažan stresni odgovor organizma, pogoduje razvoju kroničnog posttorakotomijskog bolnog sindroma, lošija mehanika disanja pogoduje razvoju plućnih komplikacija u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Obzirom na to da se u kirurgiji skolioza radi u populaciji djece i adolescenata, liječenje akutne boli zbog etičkih aspekata i udruženosti s morbiditetom i mortalitetom mora uvijek imati prioritet. Potreban je razvoj novih tehnika za analgeziju kako bismo popravili uspješnost liječenja boli i ublažili njezin utjecaj na živote ove osjetljive skupine bolesnika.

Multimodalni pristup koji povezuje sustavnu analgeziju i provodnu blokadu živaca pokazao se optimalnim analgetskim pristupom <sup>21</sup>

## **2. HIPOTEZA, SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. HIPOTEZA:**

Kontinuirana blokada interkostalnih živaca značajno smanjuje poslijeoperacijsku bol kod korektivnih operacija skolioza prednjim pristupom.

## **2.2.SVRHA ISTRAŽIVANJA**

Istraživanjem se želi ispitati utjecaj kontinuirane paravertebralne blokade na smanjenje poslijeoperacijske boli nakon kirurške korekcije skolioze prednjim pristupom u djece.

Torakotomija je operativni zahvat koji izaziva vrlo jaku bol i značajno oštećuje respiracijsku funkciju. Neadekvatna analgezija ima za posljedicu lošiju mehaniku disanja, veći broj plućnih komplikacija, a dokazano je i da pogoduje razvoju kroničnog posttorakotomijskog bolnog sindroma. Osim toga, izaziva vrlo snažan stresni odgovor organizma. Obzirom na to da se u kirurgiji skolioza radi o populaciji djece i adolescenata pitanje dobre analgezije još je važnije.

U našoj ustanovi se godišnje učini između 100 i 150 kirurških korekcija skolioza, pri čemu se u polovice bolesnika na kralješnicu pristupa sprijeda, kroz grudni koš. Svakodnevni klinički rad nameće potrebu za metodom koja uspješno smanjuje bol a da pri tome ima što manje nuspojava i neželjenih učinaka. Opcije za posttorakotomijsku analgeziju uključuju uporabu najpotentnijih lijekova za analgeziju kao što su opijati i drugi ne-opijatni analgetici, razne lokalne blokove živaca i regionalne tehnike. Uspostavljanje visoko učinkovitog i univerzalno prihvaćenog pristupa u kontroli posttorakotomijske boli još nije postignuto. Novije studije govore u prilog multimodalnom pristupu u terapiji poslijeoperacijske boli nakon torakotomije.

Dobra strana regionalne analgezije je u tome što se blokira aferentni put prijenosa bolnih podražaja s mjesta kirurškog podražaja i time sprječava pojačavanje bolnog signala u stražnjim rogovima leđne moždine čime se smanjuje pojava kronifikacije boli. Uz to je smanjena potreba za opioidnim analgeticima što dovodi do rjeđeg nastanka nuspojava. Paravertebralni blok je tehnika koja predstavlja dobru alternativu torakalnoj epiduralnoj analgeziji. Do sada se pokazao sigurnim i učinkovitim u terapiji poslijeoperacijske boli, ali postoji potreba za evaluacijom metode u različitim operativnim zahvatima, naročito u djece.

## **2.3.CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **Primarni:**

1. Utvrditi utjecaj kontinuirane paravertebralne blokade na intenzitet poslijeoperacijske boli kod prednje spondilodeze kralješnice u kirurškoj korekciji skolioza u dječjoj dobi.
2. Usporediti analgetski učinak paravertebralne blokade i intravenske analgezije kod korekcija skolioza prednjim pristupom kod djece.

### **Sekundarni:**

3. Utvrditi utjecaj kontinuirane paravertebralne blokade na respiracijske parametre.
4. Utvrditi utjecaj analgezije paravertebralnom blokadom na trajanje hospitalizacije.
5. Odrediti zadovoljstvo analgezijom i zadovoljstvo svim primijenjenim postupcima.

### **3. ISPITANICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je provedeno kao monocentrična prospektivna studija od svibnja 2015. do prosinca 2016.god. na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i Zavodu za ortopediju i traumatologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Ispitanici su bolesnici s dijagnozom skolioze torakalne i torakolumbalne kralješnice kod kojih je izvršen korektivni operativni zahvat prednja spondilodeza. U studiju su uključeni bolesnici u dobi od 10 do 18 godina ASA I i ASA II statusa (American Society of Anesthesiologist Physical Status Classification System). Istraživanjem je obuhvaćeno 80 bolesnika: 40 bolesnika kojima je paravertebralno postavljen kateter za kontinuiranu regionalnu analgeziju (ispitna skupina) i 40 bolesnika koji su dobivali intravensku analgeziju (kontrolna skupina). Veličina uzorka određena je power analizom.

U premedikaciji svi su bolesnici dobili intramuskularno midazolam 0,1 mg/kg (Dormicum, Roche, Basel, Švicarska) i atropin 0,01 mg/kg (Atropini Sulfas, Belupo, Koprivnica, Hrvatska). Anestezija je vođena standardizirano: u indukciji fentanil 10 mcg/kg (Fentanyl, GlaxosmithKline Manufacturing, Torrile, Italija), zatim 1 mcg/kg-~~u~~ vremenskim razmacima, rocuronij 0,6 mg/kg (Esmeron, Organon, Oss, Nizozemska ) u indukciji i 0,1 mg/kg u vremenskim razmacima, propofol (Propofol, Fresenius Kabi, Graz, Austrija) 2mg/kg u indukciji i zatim 3-8 mg/kg/h.

Bolesnicima ispitivane skupine je pri kraju zahvata a prije zatvaranja grudnog koša od strane kirurga i pod direktnom vizualnom kontrolom, u paravertebralni prostor postavljen kateter kako je opisao Sabanathan<sup>22</sup> a prihvatili ostali autori<sup>23,24, 25</sup>. Tunelirano je područje ispod parijetalne pleure uz formiranje tunela usmjerenog prema kranijalno u visini dva interkostalna prostora iznad i ispod razine torakotomijske rane. U formirani tunel postavljen je kateter (Healthcat, PlanHealth, Amaro, Italija) na koji je spojena infuzijska pumpa (Braun Perfuzor Space, B.Braun, Melsungen, Njemačka) i apliciran 0,25%-tni levobupivacain (Chirocaine, AbbVie, Campoverde, Italija) u dozi od 0,1 ml/kg/h.

Intenzitet boli nakon operacije mjeren je VAS skalom 1, 4, 8, 12 i 24 sata nakon operativnog zahvata te dalje svakih 12 sati do petog poslijeoperacijskog dana. Kontrolna skupina bolesnika dobivala je uobičajenu intravensku analgeziju, kombinaciju opioida i metamizola (Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting, Anesthesiology 2012). Za liječenje boli intenziteta 5 ili više na numeričkoj skali ili na zahtjev, ispitanici su primali jednu dozu opioidnog analgetika tramal 1-2mg/kg do max 100 mg i dozu 0,5 – 1 gr metamizola. Kod intenziteta boli 3-5 dobivali su dozu metamizola. Kontrolna skupina bolesnika dobivala je



metamizol 0,5 – 1 gr na zahtjev + tramal 100-400 mg/dan uz bilježenje intenziteta boli (VAS score) u istim vremenskim intervalima. Obzirom da su ispitanici djeca u rasponu tjelesne težine od 23 do 82 kg potrošnja analgetika je definirana brojem doza.

Zadovoljstvo analgezijom i ukupno zadovoljstvo liječenjem bolesnici su ocjenjivali pri otpustu iz bolnice pomoću numeričke skale.

Respiracijski parametri FVC, FEV1 i PEF određivani su na spirometru MIR Minispir Light (MIR, Roma, Italija) u sjedećem položaju na krevetu 12 sati prije operacije i zatim jednom dnevno od drugog do petog dana nakon operativnog zahvata.

Koncentracija levobupivakaina u serumu određivana je nakon 72 sata metodom likvidne kromatografije u masenom spektrometru.

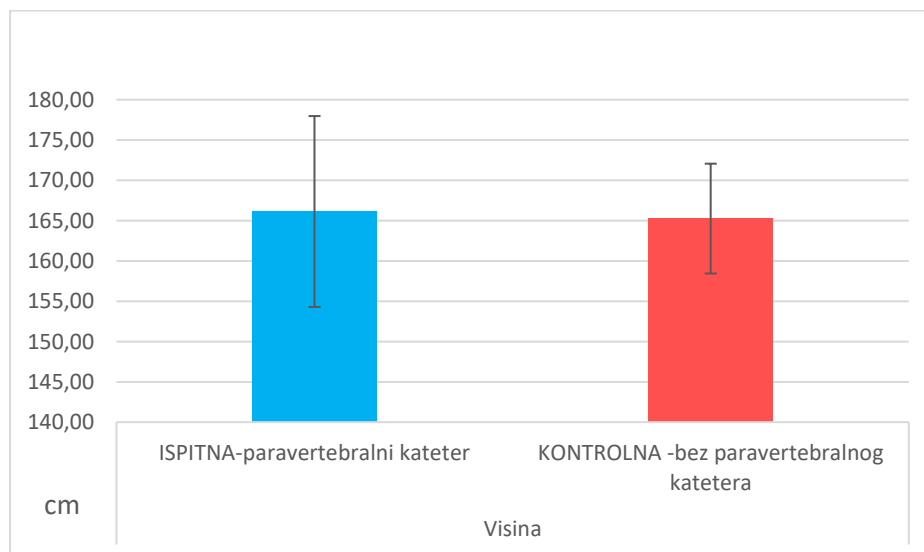
Za istraživanje je izrađena baza podataka u koju su uneseni podaci tijekom istraživanja i koja je obrađena na osobnom računaru. Obrada je napravljena u statističkom programu SPSS (version 7.0, IBM corporation). U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne statistike te standardni statistički testovi (jednosmjerni Kolmogorov-Smirnov test za pravilnost distribucije podataka, one-way ANOVA, T-test ). Granica statističke značajnosti je  $p < 0,05$ .

Bolesnici koji su planirani za operativni zahvat prednje spondilodeze zbog torakalne i/ili torakolumbalne skolioze na Zavodu za traumatologiju i ortopediju Kliničke bolnice Dubrava pozivani su u bolnicu prema listi čekanja, a razvrstani su u skupine metodom slučajnog odabira, prema tablici nasumičnih brojeva.

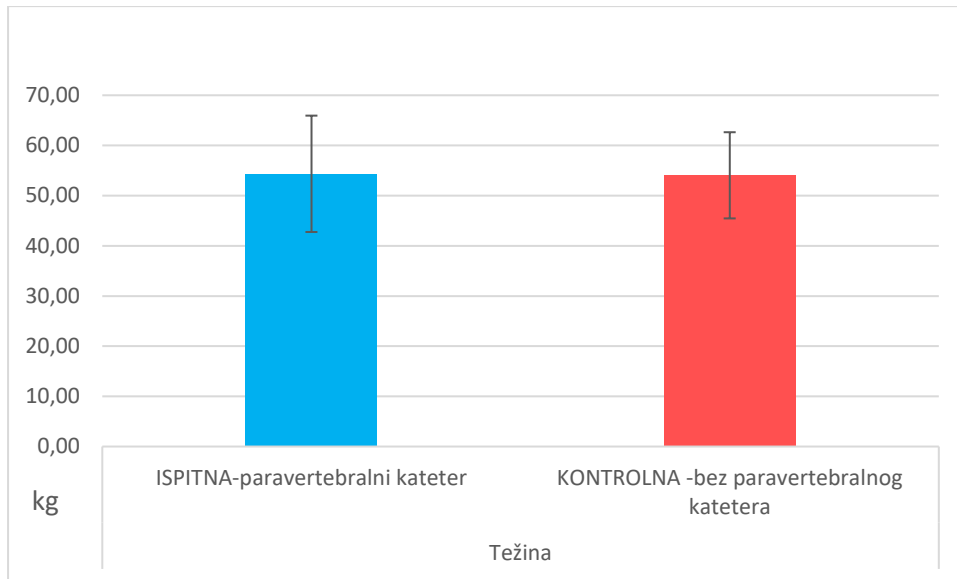
Po primitku u bolnicu, a prije predviđenog operativnog zahvata s bolesnicima i njihovim roditeljima/skrbnicima obavljen je razgovor i ponuđen im je informirani pristanak u pisanom obliku. Tekst informiranog pristanka je pregledan i odobren od Etičkog povjerenstva KB Dubrava i Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanicama je jasno objašnjeno da je ispitivanje dragovoljno i anonimno te da mogu odustati od ispitivanja u bilo kojem trenutku.

## **4. REZULTATI**

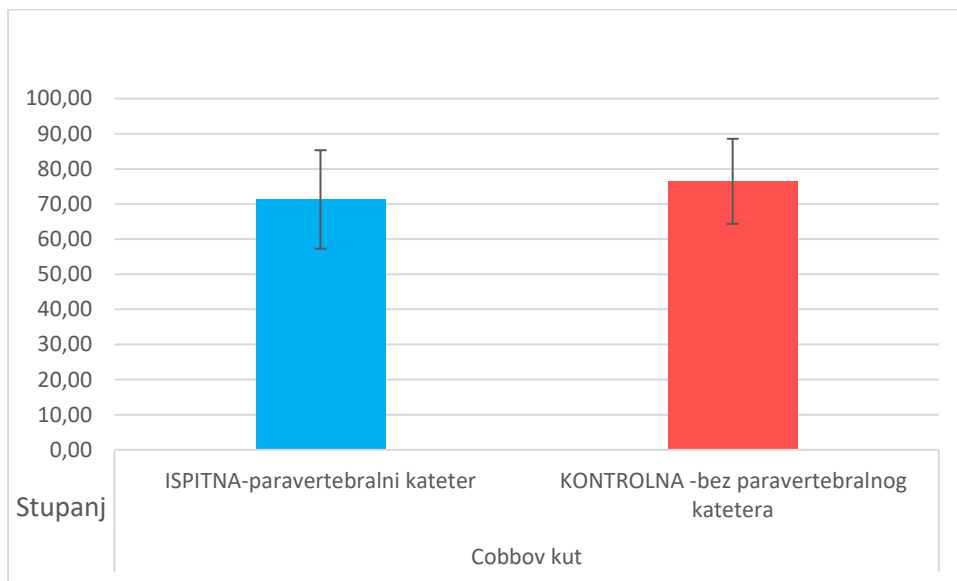
U istraživanje je uključeno ukupno 80 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Obzirom na demografske osobine: visinu, težinu, dob i spol, te veličinu zakrivljenosti kralježnice prije operacijskog zahvata, odnosno Cobbov kut, nije bilo statistički značajne razlike među skupinama (Tablica 1). Prosječna visina bolesnika u ispitnoj skupini je bila 166,13 cm (u rasponu od 131-190 cm), a 165,25 cm (od 151-178 cm) u kontrolnoj (Slika 9). Prosječna težina bolesnika ispitne skupine iznosila je 54,35 kg (u rasponu od 23-82 kg), a bolesnici kontrolne skupine težili su prosječno 54,05 kg (od 35-74 kg) (Slika 10). Zakrivljenost kralježnice bolesnika ispitne skupine je iznosila u prosjeku 71,41 stupanj, a kod kontrolne skupine 76,79 stupnjeva (Slika 11). U studiju su uključeni bolesnici od 10 – 18 godina. Prosječna dob bolesnika ispitne skupine iznosila 15,85 godina, a kontrolne skupine 15,22 godine (Slika 12). U ispitnoj skupini je bilo 5 dječaka i 35 djevojčica, a u kontrolnoj 4 dječaka i 36 djevojčica (Slika 13).



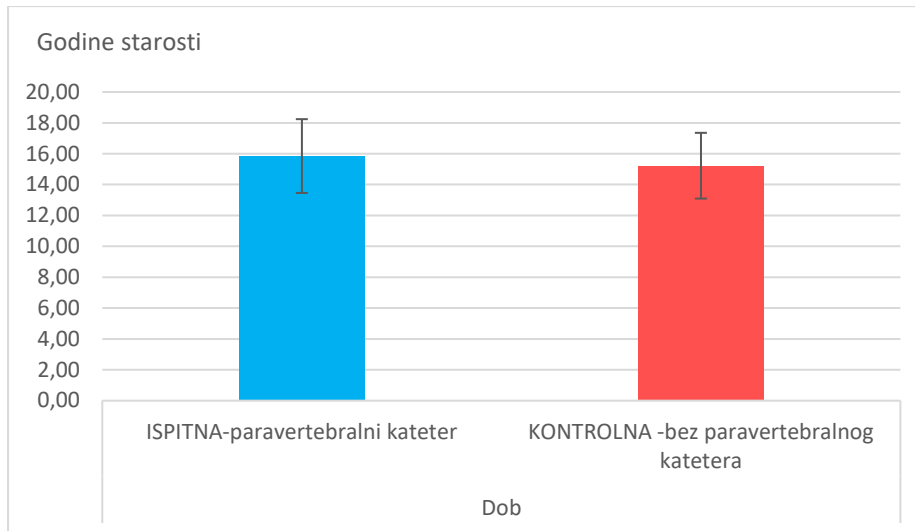
Slika 9 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na visinu; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama



Slika 10 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na težinu; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama



Slika 11 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na Cobbov kut; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama

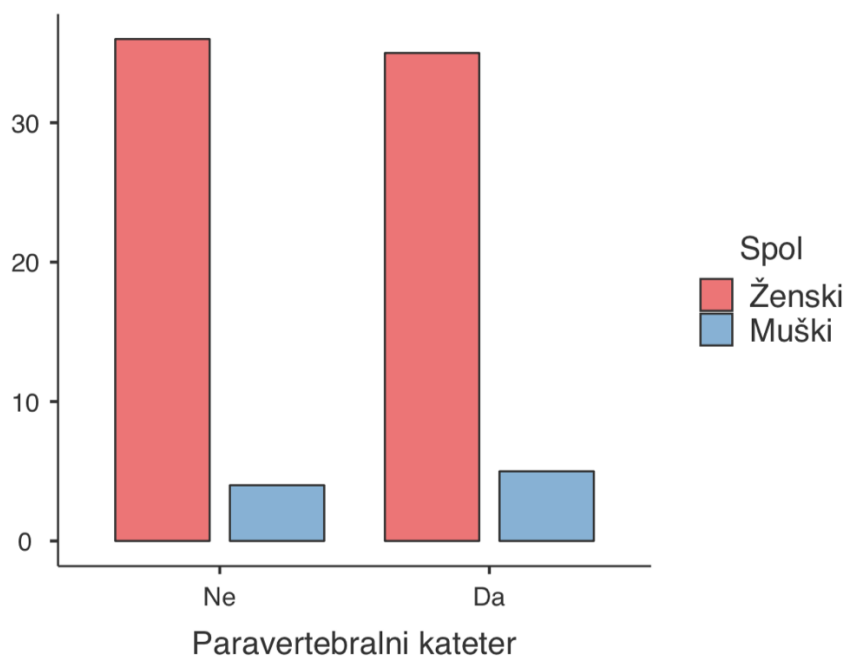


Slika 12 - ispitna i kontrolna skupina obzirom na dob; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama

Tablica 1 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na visinu, težinu i Cobbov kut

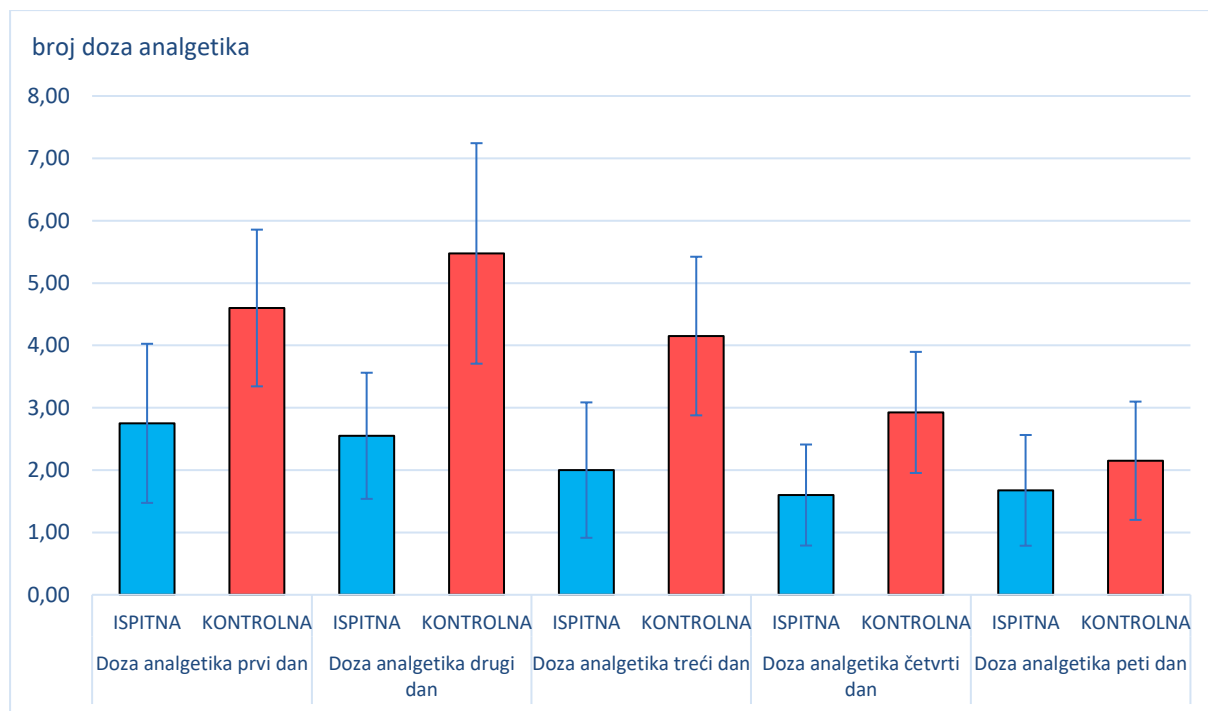
Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
Visina	0,405	78	0,687 NS	0,88
Težina	0,132	78	0,896 NS	0,30
Cobbov kut	-1,766	78	0,081 NS	-5,18
Dob	1,234	78	0,221 NS	0,625

NS= nije značajno;  $p > 0,05$



Slika 13 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na spol;  $X^2 = 0,457$ ;  $p = 0,737$  NS

Broj primijenjenih doza analgetika se statistički značajno razlikuje među skupinama u svakom promatranom poslijeoperacijskom danu (Tablica 2). Bolesnici ispitne skupine, odnosno oni bolesnici koji su imali paravertebralno postavljen kateter za kontinuiranu regionalnu analgeziju trošili su oko 50% manje intravenskih analgetika u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. U prvom poslijeoperacijskom danu prosječno im je trebalo 2,75 doza, dok su bolesnici kontrolne skupine trebali 4,6 doza. Tijekom drugog dana bolesnici ispitne skupine su trebali 2,55 doza a bolesnici kontrolne skupine 5,48 doza. U trećem danu taj je odnos bio 2,00 doze prema 4,15 doza, a četvrti dan 1,60 doza ispitne skupine prema 2,93 doze kontrolne skupine (Slika 14). Prva četiri dana je nivo statističke značajnosti  $p < 0,001$  (Tablica 2). Peti dan je u ispitnoj skupini bolesnika prosječno utrošeno 1,68 doza analgetika, a u kontrolnoj 2,15 doza  $p = 0,023$ .



Slika 14 - Doze analgetika u ispitnoj i kontrolnoj skupini

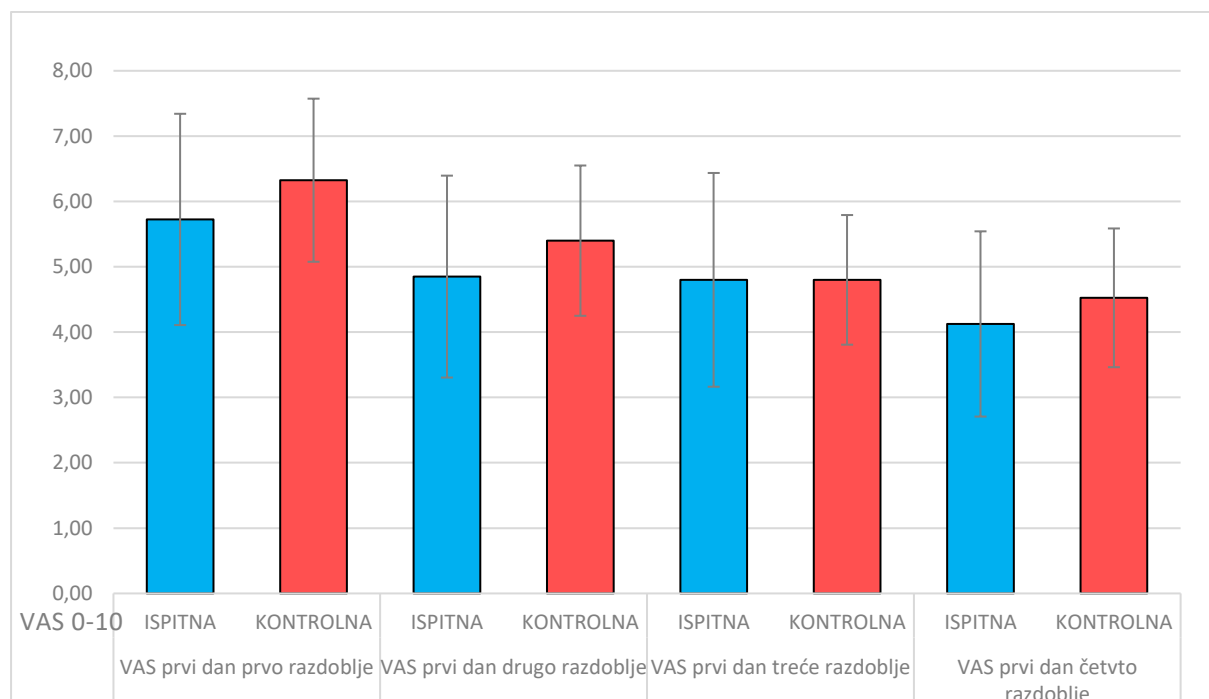
Tablica 2 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na količinu analgetika

Doza analgetika	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
Prvi dan	-6,54	78	<0,001 S**	-1,85
Drugi dan	-9,08	78	<0,001 S**	-2,93
Treći dan	-8,13	78	<0,001 S**	-2,15
Četvrti dan	-6,63	78	<0,001 S**	-1,33
Peti dan	-2,31	78	0,023 S*	-0,48

\*\*=p<0,001; \*=p<0,05

Između ispitne i kontrolne skupine bolesnika nije uočena statistički značajna razlika tijekom prvih 5 poslijeoperacijskih dana u procjeni boli pomoću vizualno analogne skale. Prvog dana VAS score je bilježen 1, 4, 8 i 12 sati nakon operacijskog zahvata. U ispitnoj skupini je prosječno iznosio 5,73; 4,85; 4,80 i nakon 12 sati 4,13. U kontrolnoj skupini su vrijednosti VAS scora bile neznatno više, iznosile su u prosjeku 6,33; 5,40; 4,80 i 4,53 ali ta razlika nije statistički značajna (Slika 15, Tablica 3). Tijekom ostala 4 dana VAS score je bilježen svakih 12 sati, vrijednosti intenziteta boli su bile nešto više u kontrolnoj skupini bolesnika, ali i dalje

to nije bilo statistički značajno. Prosječan VAS drugog dana je bio 4,23 i 4,08 u ispitnoj te 4,65 i 4,33 u kontrolnoj skupini bolesnika, a trećeg dana 3,70 i 3,53 u ispitnoj te 4,20 i 4,18 u kontrolnoj skupini (Slika 16, Tablica 4). Četvrti i peti poslijeoperacijski dan odnos intenziteta boli je sličan, u ispitivanoj skupini je četvrtog dana iznosio 3,70 i 2,95, a petog dana 2,30 i 2,08. U kontrolnoj skupini je bio 3,48 i 3,10 četvrti dan, a 2,40 i 2,03 peti dan (Slika 17, Tablica 5).



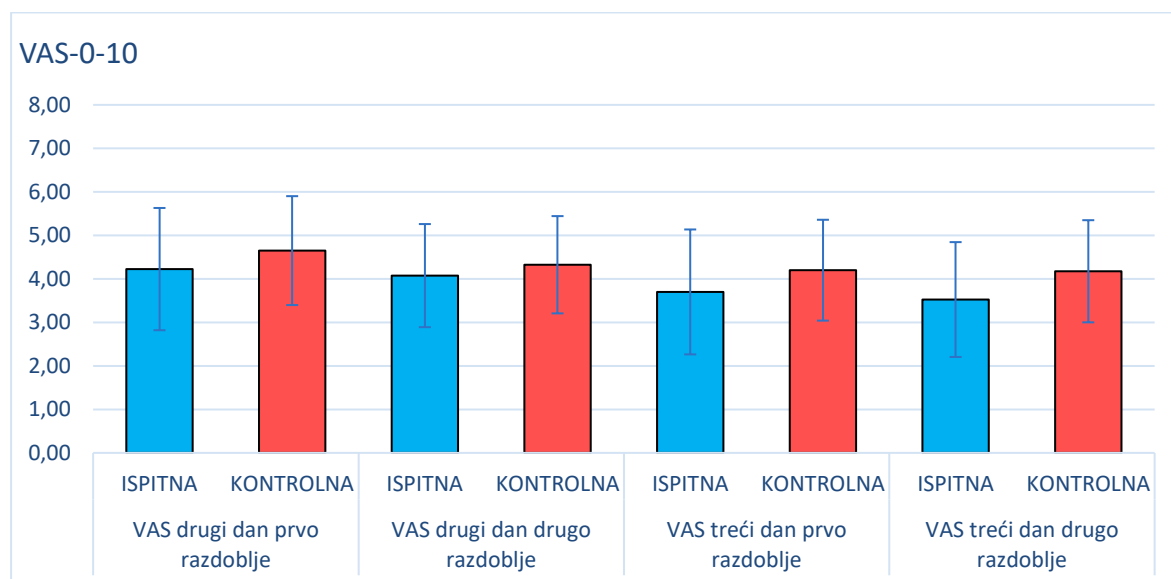
Slika 15 - Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 prvi poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 3 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli prvi poslijeoperacijski dan na vizualno-analognj skali od 0-10

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
VAS prvi dan prvo razdoblje	-1,86	78	0,067 NS	-0,6
VAS prvi dan drugo razdoblje	-1,81	78	0,075 NS	-0,55
VAS prvi dan treće razdoblje	0	78	1,00 NS	-5,18
VAS prvi dan četvrto razdoblje	-1,43	78	0,157 NS	-0,4

NS= nije značajno



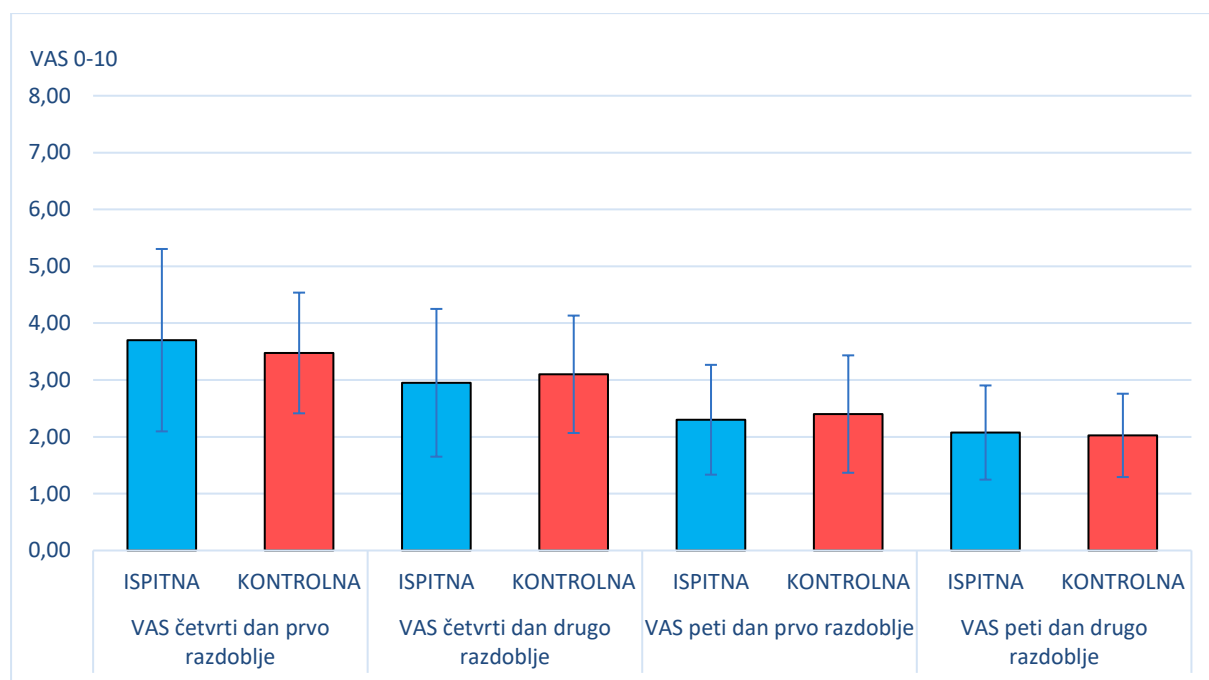


Slika 16- Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 drugi i treći poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 4 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli drugi i treći poslijeoperacijski dan na vizualno-analognj skali od 1-10

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
VAS drugi dan prvo razdoblje	-1,43	78	0,157 NS	-0,43
VAS drugi dan drugo razdoblje	-0,97	78	0,335 NS	-0,25
VAS treći dan prvo razdoblje	-1,71	78	0,091 NS	-0,50
VAS treći dan drugo razdoblje	-2,22	78	0,023 S*	-0,65*

NS= nije značajno;  $p > 0,05$ , S\*= $p < 0,05$



Slika 17 - Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 četvrti i peti poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 5 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli četvrti i peti poslijeoperacijski dan na vizualno-analognj skali od 0-10

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
VAS četvrti dan prvo razdoblje	0,74	78	0,462 NS	0,23
VAS četvrti dan drugo razdoblje	-0,57	78	0,569 NS	-0,15
VAS peti dan prvo razdoblje	-0,45	78	0, 656 NS	-0,10
VAS peti dan prvo razdoblje	0,29	78	0,776 NS	-0,05

NS= nije značajno;  $p > 0,05$

VAS score je bilježen i kod forsiranog kašlja u istim vremenskim razmacima. Dinamika promjena pokazuje sličan obrazac, prvih 24-36 h intenzitet boli je nešto viši a zatim opada. Vrijednosti zabilježene prvoga dana u ispitnoj skupini su 7,58; 5,82; 5,58 i 4,76, a u kontrolnoj 7,73; 6,53; 5,93 i 5,73 (Slika 18). Drugog i trećeg dana iznosile su 5,20; 5,00; i 5,03; 4,76 u ispitnoj, te 5,56; 5,40 i 5,10; 5,16 u kontrolnoj. Vriiednosti jesu nešto niže u ispitnoj skupini ali nije uočena statistički značajna razlika među skupinama (Tablice 6 i 7).

Tablica 6 - Razlika u dinamici promjene vizualno analogne procjene boli (VAS) između ispitne i kontrolne skupine. Analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA) sa interakcijama unutar skupina i između skupina te post hoc korekcijom po Bonferroniju.

	Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	p
Vrijeme	725.5	11	65.96	58.28	< .001
Vrijeme * PVK	13.2	11	1.20	1.06	0.389
Greška	722.1	638	1.13		

\*Zbroj kvadrata tipa III

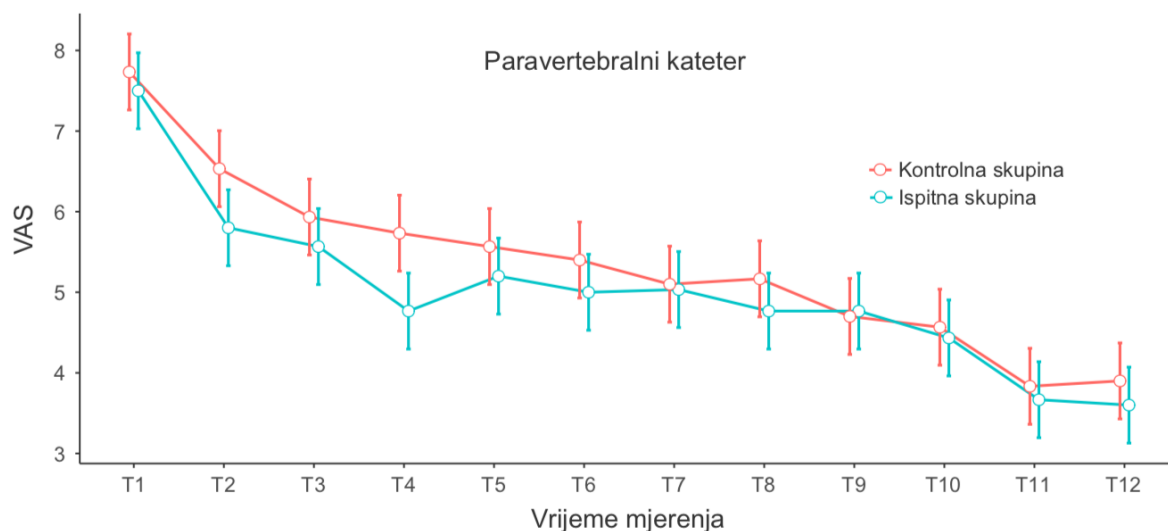
Analizom varijance za ponavljana mjerenja ustanovljena je značajna razlika u ukupnoj dinamici promjene VAS skora ( $P < 0,001$ ). Međutim, ta dinamika nije bila značajna s obzirom na ispitivane skupine ( $P = 0,389$ ).

Tablica 7 - Usporedba ukupnih predviđenih vrijednosti VAS (LS estimated means) za sva vremena mjerenja s obzirom na razlike između ispitne i kontrolne skupine. Post-hoc Bonferroni korekcija. Nije dokazana statistički značajna razlika između skupina ( $p = 0,118$ ).

	Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	p
PVK	20.7	1	20.67	2.52	0.118
Residual	475.7	58	8.20		

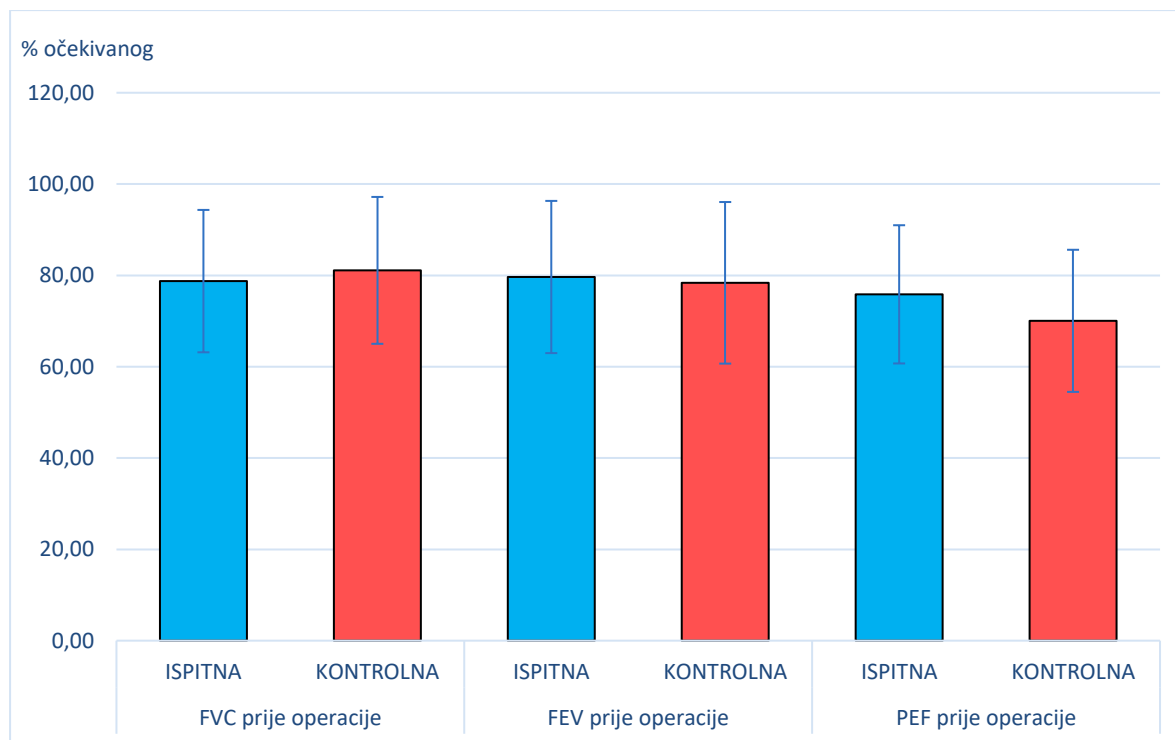
\*Zbroj kvadrata tipa III

Usporedba						
PVK	PVK	Prosječna razlika	SG	df	t	p <sub>Bonferroni</sub>
Kontrolna	- Ispitna	0.339	0.213	58.0	1.59	0.118



Slika 18 - Grafički prikaz dinamike promjene VAS kroz prvih 5 poslijeoperacijskih dana (1. dan T1-T4, 2. dan T5-T6, 3. dan T7-T8, 4. dan T9-T10, 5. dan T11-T12)

Kod svih bolesnika određivani su respiracijski parametri FVC, FEV1 i PEF prije operacijskog zahvata i zatim od drugog do petog poslijeoperacijskog dana. Nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednostima tih parametara osim kod FEV1 drugog i četvrtog poslijeoperacijskog dana (Tablica 10 i Tablica 12). Prosječne vrijednosti prije operacijskog zahvata u ispitnoj skupini iznosile su FVC 78,75 %; FEV1 79,65% i PEF 75,85%, a u kontrolnoj FVC 81,10%; FEV1 78,38% i PEF 70,05% (Slika 19, Tablica 8). Prvog poslijeoperacijskog dana dolazi do smanjenja tih vrijednosti za oko 50% u objema skupinama bolesnika tako da one iznose u ispitnoj skupini FVC 39,75 %; FEV1 38,58 % i PEF 32,10 %, a u kontrolnoj FVC 40,63%; FEV1 39,90% i PEF 35,50% (Slika 20, Tablica 9). Drugog poslijeoperacijskog dana respiracijski parametri se ne mijenjaju značajno u odnosu na prethodni dan , u ispitnoj skupini iznose FVC 43,18%; FEV1 45,45% i PEF 40,98% a u kontrolnoj FVC 40,22%; FEV1 39,33% i PEF 36,78% (Slika 21, Tablica 10). Trećeg i četvrtog poslijeoperacijskog dana vrijednosti respiracijskih parametara ostaju stacionarne : ispitna skupina treći dan bilježi FVC 44,38%; FEV1 45,00% i PEF 42,38% a četvrti dan FVC 42,70%; FEV1 41,65% i PEF 44,13%. Kod kontrolne skupine bolesnika te su vrijednosti trećeg dana bile FVC 44,43%; FEV1 41,50% i PEF 38,25%, a četvrtog FVC 45,08%; FEV1 46,58% i PEF 41,15% ( Slike 22 i 23,Tablice 11 i 12 ).

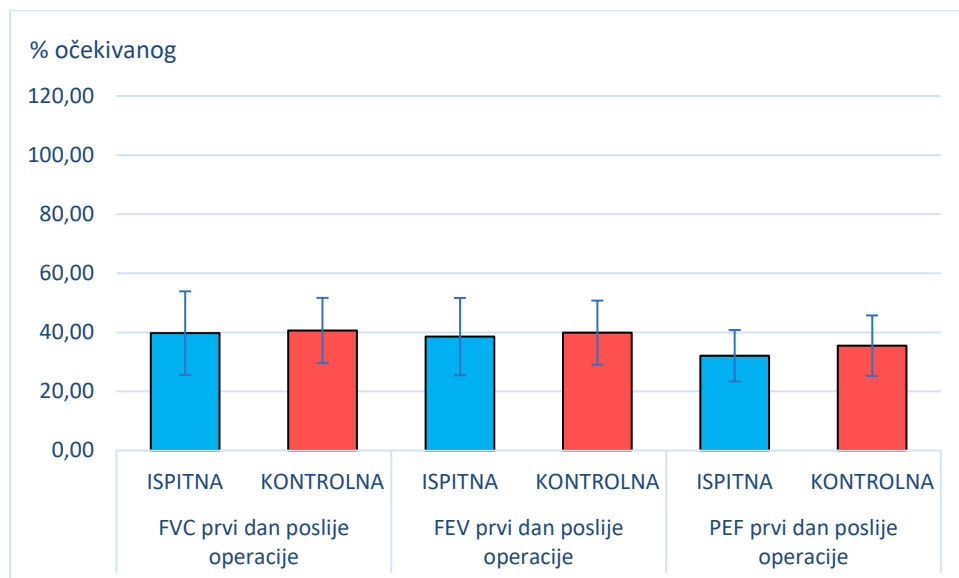


Slika 19 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti prije operacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 8 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre prije operacije

<b>Varijabla</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>p</b>	<b>Srednja vrijednost razlike</b>
<i>FVC prije operacije</i>	-0,66	78	0,509 NS	-2,35
<i>FEV1 prije operacije</i>	3,33	78	0,741 NS	-1,28
<i>PEF prije operacije</i>	1,69	78	0,095 NS	5,8

NS= nije značajno

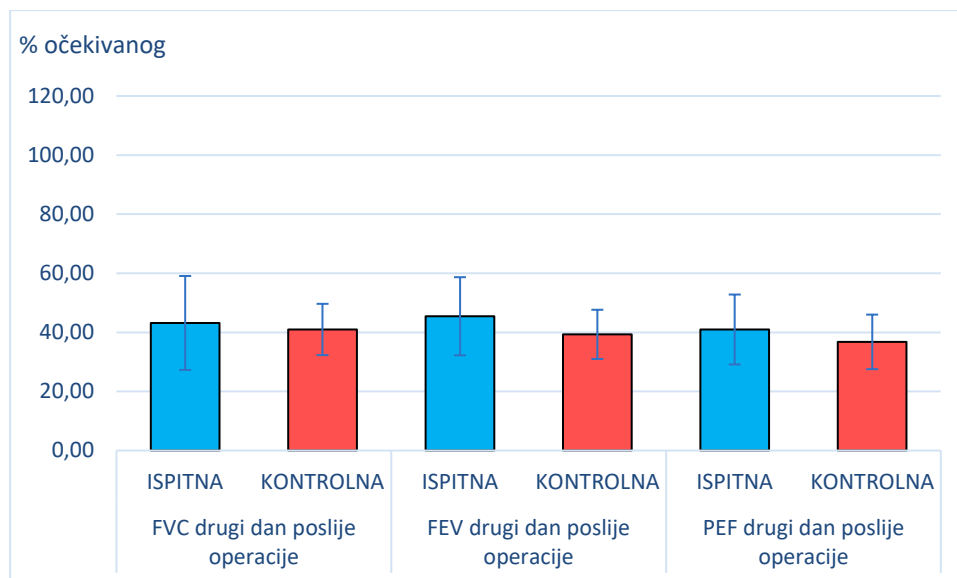


Slika 20 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti prvi dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 9 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre prvi dan poslije operacije

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
<i>FVC prvi dan poslije operacije</i>	-0,31	78	0,759 NS	-0,88
<i>FEV1 prvi dan poslije operacije</i>	-0,49	78	0,623 NS	-1,33
<i>PEF prvi dan poslije operacije</i>	-1,60	78	0,114 NS	-3,40

NS= nije značajno

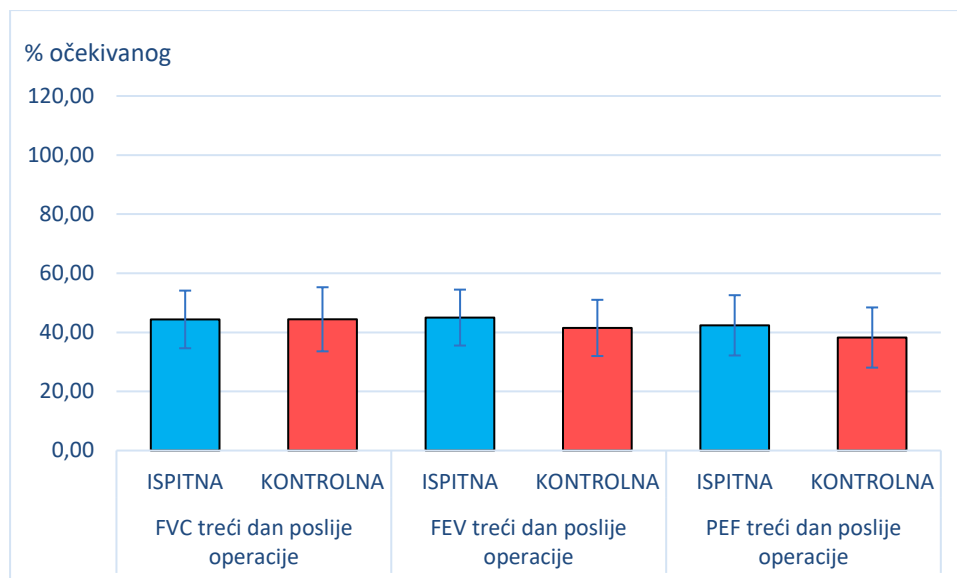


Slika 21 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti drugi dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 10 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre drugi dan poslije operacije

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
<i>FVC drugi dan poslije operacije</i>	0,77	78	0,445 NS	2,20
<i>FEV1 drugi dan poslije operacije</i>	2,48	78	0,015 S*	6,13
<i>PEF drugi dan poslije operacije</i>	1,77	78	0,081 NS	4,20

NS= nije značajno; S\*= $p < 0,05$



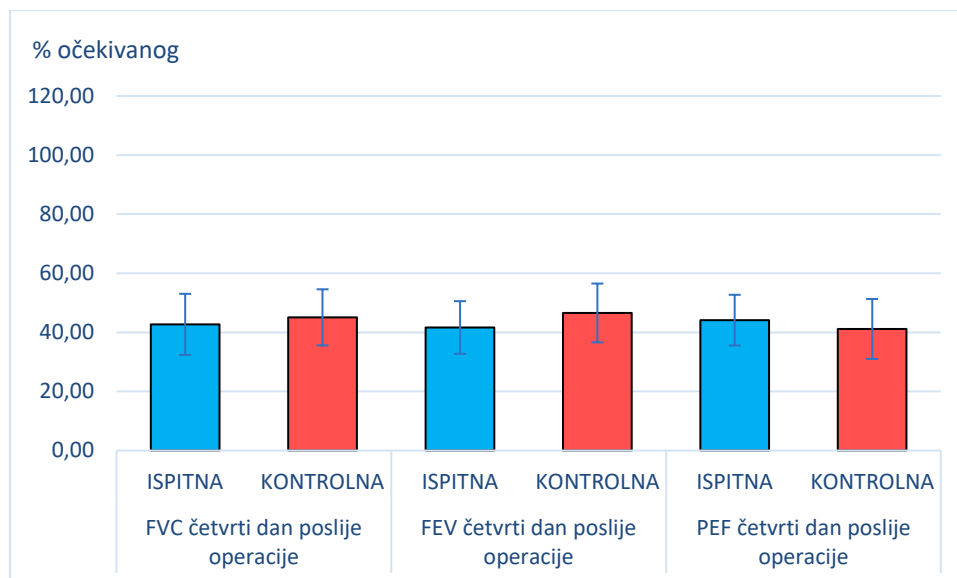
Slika 22 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti treći dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 11 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre treći dan poslije operacije

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
<i>FVC treći dan poslije operacije</i>	-0,22	78	0,983 NS	-0,05
<i>FEV1 treći dan poslije operacije</i>	1,65	78	0,103 NS	3,50
<i>PEF treći dan poslije operacije</i>	1,81	78	0,074 NS	4,13

NS= nije značajno; S\*= $p < 0,05$





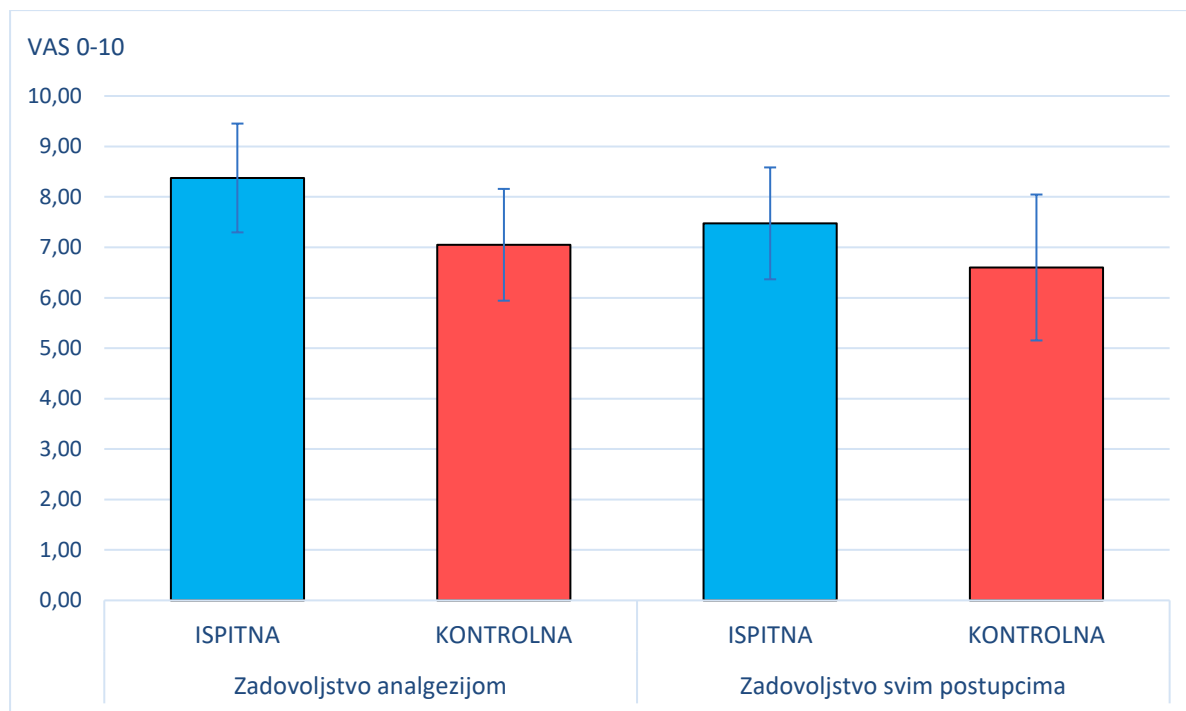
Slika 23 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti četvrti dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 12 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre četvrti dan poslije operacije

Varijabla	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
FVC četvrti dan poslije operacije	-1,07	78	0,288 NS	-2,38
FEV1 četvrti dan poslije operacije	-2,33	78	0,02 S*	-4,93
PEF četvrti dan poslije operacije	1,42	78	0,161 NS	2,98

NS= nije značajno; S\*= $p < 0,05$

Petog poslijeoperacijskog dana određena je razina zadovoljstva s obzirom na poslijeoperacijsku analgeziju i sve postupke kojima su bolesnici bili podvrgnuti. Bolesnici su pomoću vizualno-analogne skale određivali zadovoljstvo. Prosječna ocjena za kvalitetu poslijeoperacijske analgezije je iznosila u ispitnoj skupini 8,38, a u kontrolnoj 7,05 i ta razlika je statistički značajna (Slika 24, Tablica 13). Prosječna ocjena zadovoljstva svim postupcima iznosila je 7,48 u ispitnoj skupini, a u kontrolnoj 6,60. Ta ocjena zadovoljstva se također statistički značajno razlikuje među grupama (Tablica 13).



Slika 24 - Procjena zadovoljstva analgezijom i općeg zadovoljstva svim postupcima pomoću analogno vizualne skale od 0-10 kod ispitne i kontrolne skupine

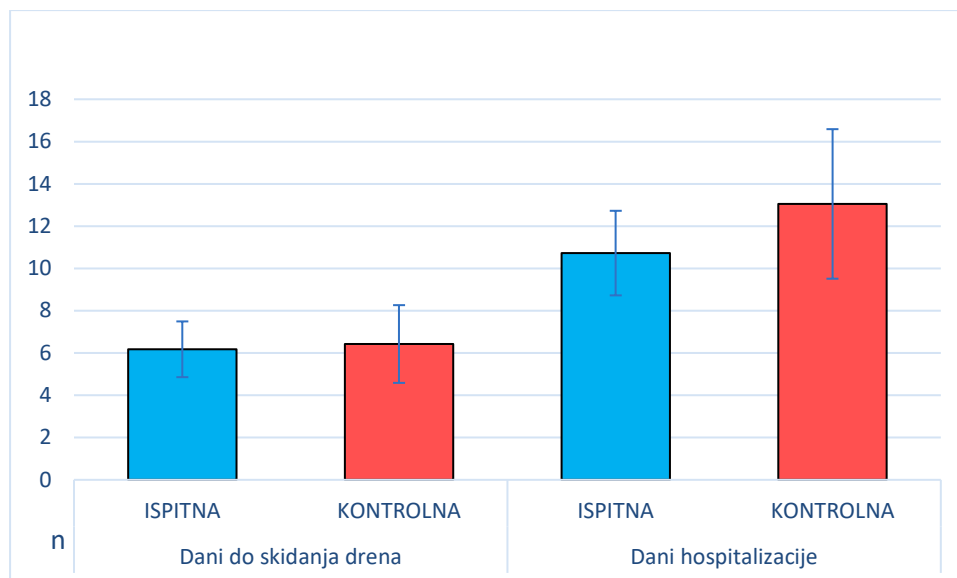
Tablica 13 - Značajnost razlike u procjeni zadovoljstva analgezijom i općeg zadovoljstva svim postupcima između ispitne i kontrolne skupine na vizualno-analognj skali od 0-10

VAS 0-10	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
Zadovoljstvo analgezijom	5,42	78	<0,01 S**	1,33
Zadovoljstvo svim postupcima	3,04	78	<0,01S**	0,88

S\*\*p<0,01, S\*=p<0,05

Jedan od promatranih čimbenika kod naših ispitanika je i broj dana do vađenja torakalnog drena. U ispitnoj skupini bolesnika je prosječan broj dana bio 6,18, a u kontrolnoj 6,43 i ne razlikuju se statistički značajno (Tablica 14).

Ukupno trajanje boravka bolesnika u bolnici je bilo prosječno 10,73 (6-14) dana u ispitivanoj skupini, a 13,05 (7-25) dana u kontrolnoj skupini, i ta razlika je među skupinama je statistički značajna (Tablica 14).



Slika 25 - Broj dana do vađenja torakalnog drena i broj dana hospitalizacije kod ispitne i kontrolne skupine

Tablica 14 - Značajnost razlike u broju dana do vađenja drena i broju dana hospitalizacije između ispitne i kontrolne skupine

Broj dana	t	df	p	Srednja vrijednost razlike
Dani do skidanja drena	-0,70	78	0,487 NS	-0,25
Dani hospitalizacije	-3,62	78	<0,01S**	-2,33

NS= nije značajno;  $p > 0,05$ , S\*\*= $p < 0,01$

U grupi bolesnika s paravertebralnim kateterom nije zabilježen niti jedan slučaj infekcije niti bilo koja druga komplikacija vezana za kateter. Zabilježena su dva slučaja mehaničkog oštećenja katetera pa su bolesnici isključeni iz studije.

Nije zabilježena niti jedna nuspojava vezana uz lokalni anestetik (alergija ili neki od simptoma toksičnosti).

U grupi bolesnika s paravertebralnim kateterom mučnina i povraćanje su se javili kod 12% bolesnika, a u grupi bolesnika koji su primali intravensku analgeziju kod 32%.

Pojava hipotenzije nije zabilježena niti u jednoj skupini bolesnika.

Nakon 72 sata primjene našim bolesnicima je određena koncentracija levobupivakaina u serumu koja je prosječno iznosila  $1,2 \pm 0,4$  mcg/ml.

## **5. RASPRAVA**

Bol je najstariji medicinski problem čovječanstva. Vjerojatno ne postoji ništa tako korisno i zastrašujuće kao što je bol. S jedne strane štiti integritet našeg tijela učeći nas izbjegavati sve ono što predstavlja potencijalnu opasnost u našoj okolini. S druge strane može biti izrazito jaka i neugodna i ovisno o duljini trajanja, jako utjecati na kvalitetu života pojedinca. Bol je najčešći simptom koji dovodi bolesnika liječniku. Ponekad je rezultat jasne ozljede i jednostavno ju je identificirati, a ponekad nije moguće utvrditi uzrok boli ili je on disproporcionalan postojećoj bolesti ili ozljedi. Iskustvo boli je više od jednostavnog osjetnog iskustva. Predstavlja kompleksnu percepciju koja uključuje viša središta središnjeg živčanog sustava, emocije i mentalne procese više razine. Osobe koje trpe bol, posebno dugotrajnu, sklone su razviti neke bihevioralne i psihološke mehanizme kao odgovor. Način na koji osoba doživljava bol ovisi o brojnim fiziološkim, psihološkim, društvenim i kulturnim varijablama kao i prijašnjim iskustvima. Činjenica da ti faktori mogu imati jak utjecaj na pojedinca, ne čine bol manje realnom. Ona je simptom koji može uzrokovati patnju, nelagodu i promjene u načinu života. Neugoda koju izaziva osjet boli je oduvijek tjerala ljude da pokušaju pronaći neko objašnjenje. Poimanje boli se tijekom povijesti mijenjalo od magijsko - demonsko- religijskih tumačenja do empirijsko - znanstvenih modela razvijenih tek u novije vrijeme. Početkom 19. stoljeća porastao je interes znanstvenika i počele su se provoditi brojne znanstvene studije i eksperimenti koji su doveli do boljeg razumijevanja fiziologije boli.

Razvoj pojma boli i njegovo liječenje predstavlja jedno od najzanimljivijih i najfascinantijskih poglavlja u povijesti medicine. Koncept koji je predložio Aristotel i drugi drevni grčki filozofi da je bol strast duše, ostala je široko prihvaćena kroz 22 stoljeća, a liječenje je ostalo empirijsko i često neučinkovito. Stoljeće nakon početka znanstvenog proučavanja boli, predloženo je nekoliko teorija koje su potaknule razvoj različitih terapijskih modaliteta. Međutim, do prije dva desetljeća istraživanja boli su stagnirala, rezultati i napredak nisu bili sukladni veličini i kliničkom značaju boli. Liječenje boli je ostalo donekle empirijsko i neučinkovito bez obzira na znanje i dostupne terapijske modalitete. Razlog tome je djelomično i u činjenici da liječnici nisu bili dovoljno upoznati s osnovnim načelima terapije boli i njezinoj važnosti<sup>26</sup>.

Svjetsko udruženje za liječene boli (IASP) zalaže se za to da liječenje boli bude priznato kao ljudsko pravo i da se kronična bol prihvati kao bolest te da „pain medicine“ dobije status medicinske specijalnosti. Problem boli se sve više ističe kao javnozdravstveni problem. Ključno načelo javnozdravstvenih politika u današnje doba postaje briga o socijalnoj pravdi i pravima čovjeka. Svjetska zdravstvena organizacija, Ujedinjeni narodi i druge međunarodne

organizacije ulažu značajan napor u zagovaranju koncepta terapije boli kao fundamentalnog ljudskog prava. Takav koncept se zadnjih desetak godina razvio od pojedinačnih istupa istaknutih pravnika i liječnika do principa koji priznaju i odobravaju tijela Ujedinjenih naroda.

Pravo na uživanje najvišeg dostignutog standarda zdravlja jedno je od temeljnih prava svakog ljudskog bića, bez razlike u rasi, vjeri, političkom uvjerenju ili ekonomskom ili socijalnom statusu. Konvencija Ujedinjenih naroda o pravima djeteta iz 1989.god. naglašava "pravo djeteta na uživanje najvišeg dostignutog standarda zdravlja i svih resursa za liječenje bolesti i rehabilitaciju zdravlja". Zemlje potpisnice Konvencije, među kojima je i Hrvatska, nastoje osigurati da niti jedno dijete nije lišeno njegovog prava na pristup tim zdravstvenim uslugama <sup>9</sup>.

Kako su opiodi najvažniji lijekovi za ublažavanje umjerene i teške boli, prisutna je opasnost od njihove zlouporabe. Paralelno s naporima za unaprjeđenje liječenja boli ulažu se i naponi za ograničenjem zlouporabe droga. Međunarodne organizacije priznaju da danas oko 80% svjetske populacije nema pristup opioidima u svrhu ublažavanje boli. Stoga je potrebno raditi na uklanjanju prepreka koje onemogućavaju njihovu medicinsku uporabu kao analgetika i na sprječavanju njihove nezakonite uporabe. Preduvjet za izradu smjernica o vrstama lijekova i formulacija koje će biti dostupne za liječenje boli kod odraslih i djece je učinkovitost liječenja i sigurnost bolesnika.

Problem neadekvatno liječene boli postoji u svim oblicima liječenja kronične boli, ali i u slučajevima kada akutna bol nije adekvatno liječena na kirurškim odjelima, jedinicama intenzivne medicine i u obiteljskoj medicini <sup>27-31</sup>. WHO ističe da su uzroci neadekvatno liječene akutne, posebno poslijeoperacijske boli, neznanje liječnika o potrebi liječenja akutne boli i posljedicama njezinog neliječenja, nedostatak pisanih protokola te neuvažavanje intenziteta boli kojega bolesnik navodi.

Incidencija boli kod djece je slična incidenciji u odraslih, ali naše znanje o tome kako pomoći djetetu koje trpi bol nije dovoljno razvijeno. Za razliku od odraslih u pedijatrijskoj populaciji je puno teže utvrditi intenzitet i efikasno liječiti bol te je često ovaj simptom nedovoljno dobro tretiran. Liječenje boli treba biti modificirano na način da osigura najveći dostupni standard za liječenje boli pri čemu ne smijemo zaboraviti psihološku i fiziološku jedinstvenost bolesnika dječje dobi.

Promatrajući problem boli kroz povijest vidimo da je to problem s kojim smo se uvijek borili a borit ćemo se i u budućnosti. Blagotvorni učinci opijuma poznati su ljudima još od početaka civilizacije. Sumerani su ga nazivali „biljkom radosti“ a koristili su ga i za ublažavanje boli. Opijum je osušeni mliječni sok koji se dobiva zarezivanjem iz nezrelih plodova maka (*Papaver somniferum*). Sadrži oko 25 alkaloida, aktivnih supstanci zbog kojih ima narkotička svojstva koji se koriste u medicini kao najpotentniji analgetici. U 19 st. je značajno poraslo znanje o opijumu i njegovim derivatima ali su ljudi i dalje vjerovali da je čisti opijum „univerzalni lijek“. Korišten je za mnogobrojne indikacije, od glavobolja i ozljeda do vodenih kozica i dizenterije. Najviše se primjenjivao kao mješavina opijuma, šafrana, cimeta, klinčića i šerija (*laudanum Sydenhami*). Obzirom da se mogao primjenjivati u odgovarajućoj dozi, preporučivan je i za primjenu kod djece. Morfij je alkaloid izoliran iz opijuma 1804.god., nazvan je po Morfeusu, grčkom bogu sna. Vjerovalo se da predstavlja usavršeni opijum sa svim njegovim efektima a bez stvaranja ovisnosti, pa se smatrao pouzdanim, dugotrajnim i sigurnim lijekom. Glavni terapijski učinci su mu analgezija i sedacija. Veže se najviše na opioidne receptore i snažno ih aktivira. Dodatno se mogu javiti promjene raspoloženja kao euforija i disforija, pospanost i ošamućenost. Morfij djeluje depresorno na respiratorno središte i refleks kašlja, ublažava strah, osjećaj umora i gladi, sužava zjenice, povećava tonus glatke muskulature gastrointestinalnog i urinarnog sustava. Londonski kirurg James Moore je 1784.god. izvijestio o uporabi morfija kao poslijeoperacijskog analgetika. Izum igala i šprica omogućio je novu tehniku subkutane aplikacije morfija u definiranoj dozi i započeo novu eru u liječenju boli. U početku se vjerovalo da se subkutanom aplikacijom izbjegavaju neželjeni učinci koji postoje kod oralne primjene. Sve šira uporaba ali i zlouporaba morfija dovela je do brojnih istraživanja i porasta znanja o opijatima <sup>2</sup>. Danas postoje mnogi sintetski i polusintetski derivati (kodein, oksikodon, hidrokodon, dihidromorfin, petidin, tramadol), različitog intenziteta i trajanja djelovanja. Opioidi su vrlo potentni analgetici, kada se primjenjuju na odgovarajući način sigurni su i učinkoviti. Međutim, mogu imati neke neugodne nuspojave kao što su mučnina, povraćanje, svrbež kože i opstipacija. Isto tako, doziranje opioida može biti ograničeno zbog nastanka konfuzije i respiratorne depresije, a mogu se pojaviti i tolerancija i ovisnost. Učinak tolerancije znači da česta uporaba lijeka može rezultirati njegovim smanjenim učinkom. Opioidna tolerancija se često rješava opioidnom rotacijskom terapijom u kojoj se bolesniku zamjenjuju opioidni lijekovi kako bi se spriječilo prekoračenje sigurnih doza. Osim toga, kombiniraju se s lijekovima drugih skupina u pokušaju postizanja adekvatnog analgetskog učinka uz smanjenje nuspojava.

Kirurška korekcija skolioza je složeni ortopedski zahvat. Vršiti se prednjim, stražnjim ili kombiniranim pristupom. Kod prednjih spondilodeza, zahvata kod kojih se na kralješnicu pristupa kroz grudni koš, poslijeoperacijska bol je vrlo intenzivna. Mnogo čimbenika utječe na iznimno snažnu bol operacijskih procedura u toj vrsti kirurgije: incizija kože, mišićnih slojeva i pleure, istezanje mišića, ligamenata i kostovertebralnih zglobova, ozljede interkostalnih živaca i frakture rebara. Terapija akutne poslijeoperacijske boli je kompleksan i važan postupak ne samo zbog osiguravanja bolesnikovog komfora nego i preveniranja komplikacija, ponajprije respiracijskih. Obzirom na to da se u kirurgiji skolioza radi o populaciji djece i adolescenata, pitanje dobre analgezije još više dobiva na važnosti<sup>32</sup>. Neadekvatna analgezija uzrokuje smanjenje amplitude disanja, lošiju eliminaciju sekreta iz dišnih puteva zbog manje učinkovitog kašljanja što dovodi do razvoja plućnih komplikacija kao što su atelektaza i pneumonija<sup>33</sup>. Osim toga, akutna poslijeoperacijska bol pogoduje razvoju kroničnog posttorakotomijskog bolnog sindroma<sup>34</sup>. Međunarodno udruženje za liječenje boli (International Association for the Study of Pain-IASP) definira PTPS kao „bol duž torakotomijske incizije koja traje ili se ponovo javlja barem dva mjeseca nakon operativnog zahvata<sup>35, 36, 37</sup>. Stoga rano i agresivno liječenje boli može pridonijeti smanjenju relativno česte pojave kronifikacije boli. Perttunen i sur.<sup>38</sup> su izvjestili o incidenciji dugotrajne boli nakon torakotomije od 80% nakon 3 mjeseca, 75% nakon 6 mjeseci i 61% nakon jedne godine, pri čemu je incidencija jake boli 3-5%, a bol koja utječe na svakodnevnu aktivnost je prisutna kod 50% bolesnika. U studiji Conachera i sur. u više od 70% bolesnika s kroničnom boli nakon torakotomije trebalo primijeniti tri ili više metoda terapije boli koje su bile dokazane kao učinkovite. Iznad 50% bolesnika moralo je posjetiti više od tri različita specijalista<sup>39, 40</sup>.

Idealna metoda poslijeoperacijske analgezije bila bi visoko učinkovita u smanjenju boli, jednostavna za primjenu i dovodila bi do minimalnog broja komplikacija. Budući da je teško postići zadovoljavajuću analgeziju jednim lijekom ili tehnikom, nakon operativnih zahvata koji uključuju torakotomiju koriste se razni medikamenti, njihove kombinacije te razne tehnike analgezije. Uz sustavno davanje potentnih analgetika, prvenstveno opioda, primjenjuju se neuroaksijalne metode a u zadnje vrijeme su sve prihvaćenije metode regionalne blokade živaca<sup>41, 42, 43, 44, 45</sup>. Zbog načina djelovanja lokalnih anestetika, njihov učinak na organizam je vrlo povoljan. Lokalni anestetici blokiraju prijenos živčanih impulsa u nemijeliniziranim C vlaknima tako da kod regionalne anestezije kroz leđnu moždinu ne prolaze aferentni impulsi iz područja kirurške stimulacije. Na taj način preveniraju refleksnu ekscitabilnost u stražnjim korjenovima leđne moždine, fenomen poznat kao „wind up“ ili središnja senzitivizacija<sup>46</sup>. Čak



niti visoke doze opijata same ne mogu proizvesti takav učinak <sup>47</sup>. Multimodalni pristup koji povezuje sustavnu analgeziju i provodnu blokadu živaca pokazao se optimalnim analgetskim pristupom u terapiji akutne poslijeoperacijske boli nakon zahvata u torakalnoj kirurgiji (5)<sup>48</sup>.

U KB Dubrava se godišnje učini između 100 i 150 kirurških korekcija skolioza, od čega oko 50% zahvata ventralnim pristupom. Najčešće koristimo intravensku analgeziju koristeći kombinaciju opioida i NSAID <sup>21, 49, 50, 51</sup>. Tijekom godina, u nastojanju unaprjeđenja poslijeoperacijske analgezije, pokušali smo primijeniti još neke metode regionalne analgezije. Koristili smo interpleuralnu blokadu, tehniku kod koje se lokalni anestetik aplicira preko katetera postavljenog između dva lista pleure. No, ona nije pokazala zadovoljavajući analgetski učinak a uz to je porastao i broj infekcija te smo odustali od primjene ove metode. Jednokratna interkostalna blokada živaca na kraju operativnog zahvata pokazala se učinkovitom ali je imala ograničeno trajanje. Izbjegavanje nuspojava opioida kao što su mučnina, povraćanje, tolerancija i navikavanje važan je imperativ posebno u populaciji djece <sup>52</sup>. Dodavanje paracetamola ili nesteroidnih upalnih lijekova jakom opioidnom analgetiku smanjuje potrebu za opijatima, pojačava analgetski učinak i smanjuje broj nuspojava <sup>49, 53</sup>.

Postoji čitavi niz tehnika, medikamentata i njihovih kombinacija primjenjivanih u nastojanju da se što je moguće učinkovitije djeluje na poslijeoperacijsku bol nakon torakotomije. Opcije za posttorakotomijsku analgeziju su općenito poznate. Uključuju razne lokalne blokove živaca, brojne regionalne tehnike, uporabu najpotentnijih lijekova za analgeziju kao što su opijati i drugi neopijatni analgetici. Uspostavljanje visoko učinkovitog i univerzalno prihvaćenog pristupa u kontroli posttorakotomijske boli još nije postignuto. U pravilu, svaki kirurški centar ima neki vlastiti pristup liječenju poslijeoperacijske boli, a oni variraju među institucijama. Negdje se preferiraju pojedinačne metode, dok drugi koriste kombinacijske pristupe u nastojanju pojačati analgetski učinak i smanjiti neželjene nuspojave.

U većini centara metoda izbora je epiduralna analgezija koja se danas smatra zlatnim standardom analgezije u torakalnoj kirurgiji. Analgetska učinkovitost epiduralne blokade je visoka, najšire je primjenjivana tehnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi u centrima za torakalnu kirurgiju, no ima i svoja ograničenja te nije pogodna za sve bolesnike. Praćena je nuspojavama vezanim uz vrstu primjenjenih lijekova, kao što su mučnina, povraćanje, svrbež, hipotenzija, retencija urina, sedacija i depresija disanja a iako rijetko, postoji i mogućnost nastanka epiduralnog apscesa ili hematoma. Postoje i određene kontraindikacije za tu tehniku, kao što su odbijanje od strane bolesnika, koagulacijski poremećaji i infekcija na mjestu

punkcije. Sve više bolesnika ima u svojoj terapiji neku vrstu antikoagulansa koji čine relativnu kontraindikaciju za primjenu epiduralnog bloka. Plasman epiduralnog katetera u području torakalne kralješnice je rizičniji postupak nego je to slučaj u lumbalnoj regiji zbog povećanog rizika od ozljede leđne moždine. Međutim, komplikacije su relativno rijetke i ukupna incidencija iznosi negdje oko 3% <sup>54</sup>. Incidencija epiduralnog hematoma je manja od 1 na 150000 bolesnika i nastaje uglavnom u slučajevima oštećene koagulacije <sup>55</sup>. Još uvijek postoji neslaganje u tome da li rizici i složenost procedure opravdavaju benefit obzirom na ishod i protekciju organa. Kod bolesnika s deformacijom kralješnice svakako nije metoda izbora obzirom na tehničke poteškoće u postavljanju epiduralnog katetera.

Torakalni paravertebralni blok je tehnika regionalne analgezije koja je prvi put primijenjena još 1905.god., a zadnjih godina 20. st. se počela ponovo uvoditi u kliničku praksu. Od tada je objavljen veći broj kvalitetnih studija, te je po mišljenju mnogih autora jednako učinkovita tehnika kao i epiduralna analgezija <sup>56, 57, 58, 59</sup> a vezana je uz manji broj komplikacija. Incidencija komplikacija se kreće između 2.6 i 5%, a rizik nekog dugotrajnijeg morbiditeta vezanog uz PVB je iznimno nizak. Postotak neuspješnosti bloka je ispod 10% što je komparabilno s epiduralnom blokadom <sup>60</sup>. Od ostalih komplikacija hipotenzija se javlja u 4,6% slučajeva, punkcija krvne žile 3,8%, punkcija pleure 1,1% i pneumothorax 0,5% <sup>61</sup>. Prednosti paravertebralnog bloka su mnogobrojne. Lakše ga je izvesti nego TEA a analgezija je komparabilna ako promatramo stopu uspješnosti i efikasnost. Može ga se sigurno primijeniti i kod potpuno anesteziranog bolesnika a rizik od neuroloških komplikacija je manji nego kod većine drugih regionalnih tehnika. Za razliku od neuroaksijalnih tehnika ne nastaje retencija urina, a značajnija hipotenzija je rijetka zahvaljujući činjenici da je somatska i simpatička blokada kod paravertebralnog bloka u pravilu jednostrana. Manje su prisutni sedacija, mučnina, povraćanje i konstipacija u usporedbi s analgetskim tehnikama temeljenim na uporabi opioida tako da je moguća ranija enteralna prehrana i mobilizacija bolesnika. Pokazalo se da PVB smanjuje razvoj kronične boli u torakalnoj kirurgiji i kirurgiji dojki <sup>62, 63</sup>.

Neki autori smatraju da bi paravertebralni blok mogao ponuditi valjanu alternativu epiduralnoj analgeziji obzirom na to da predstavlja sigurnu proceduru, tehnika postavljanja je relativno jednostavna, te ima nisku stopu komplikacija <sup>56, 64, 34, 33, 25, 65, 66</sup>. Nije zanemariva niti činjenica da je zbog veće sigurnosti ove tehnike, bolesnike moguće zbrinjavati na kirurškim odjelima umjesto u jedinicama za intenzivnu medicinu što pozitivno utječe na ekonomski segment liječenja. Postoje brojne studije i metaanalize koje su uspoređivale torakalni paravertebralni

blok s epiduralnom analgezijom referirajući se na njihove analgetske učinke i učestalost nuspojava. Davies i sur.<sup>67</sup> su evaluirajući efikasnost i sigurnost ovih dviju tehnika analgezije analizirali 10 randomiziranih studija sa ukupno 520 odraslih bolesnika. U promatranim studijama su uspoređivali intenzitet boli, potrošnju opioida, broj bolesnika kojima je trebala dodatna analgezija, postotak neuspješnih blokova, respiracijske parametre, komplikacije (retenciju urina, mučninu i povraćanje, hipotenziju, depresiju disanja i plućne komplikacije) te trajanje hospitalizacije. Analizom su zaključili da paravertebralni blok nudi komparabilnu analgeziju epiduralnoj blokadi ali uz povoljniji odnos nuspojava. Paravertebralni blok dovodi do manje slučajeva retencije urina i hipotenzije, manji je broj poslijeoperacijskih mučnina i povraćanja kao i plućnih komplikacija. Do sličnih rezultata došao je i Scarci sa suradnicima<sup>68</sup> u svojoj analizi studija koje su obuhvatile ukupno 1482 bolesnika. Njihovi zaključci govore da paravertebralna blokada ima otprilike jednak analgetski profil, ali je udružena s manje nuspojava nego je to slučaj kod epiduralne blokade. U nekima od promatranih studija respiracijski parametri FVC, FEV1 i PEF te oksimetrijske vrijednosti su bile povoljnije u skupini bolesnika s PVB nego u epiduralnoj. Do sličnih rezultata se došlo i u drugim studijama<sup>59, 69, 67, 70, 68</sup>. Postoje i studije koje su došle do suprotnih rezultata, zbog čega daju prednost epiduralnoj analgeziji<sup>71, 72, 73</sup>.

U ovoj studiji je ispitivana učinkovitost analgezije postignute torakalnom paravertebralnom blokadom u odnosu na primjenu sustavnih intravenskih analgetika, kombinaciju opioida i metamizola, što je u našoj ustanovi uobičajena klinička praksa. Obzirom na činjenicu da se dugi niz godina bavimo korektivnim operativnim zahvatima kod deformacija kralješnice dječje dobi, postoji i interes za učinkovitijom poslijeoperacijskom analgezijom. Kako epiduralna blokada nije izbor kod ovih bolesnika obzirom na značajnu trodimenzionalnu deformaciju kralješnice, torakalni paravertebralni blok pruža izazov kao alternativna metoda. Prednost ove tehnike je i u tome što je metoda postavljanja katetera modificirana na način da kateter bude plasiran od strane kirurga pod direktnom vizualnom kontrolom čime se izbjegava mogućnost malpozicije katetera i ozljeda okolnih struktura. Manja učestalost komplikacija ove tehnike paravertebralne blokade, kao što su hipotenzija, retencija urina, moguća infekcija svakako su značajne prednosti.

Ovim istraživanjem nastoji se utvrditi učinkovitost paravertebralne blokade u kontroli poslijeoperacijske boli kod djece koja su podvrgnuta korektivnom operativnom zahvatu prednje spondilodeze. Uvidom u dostupnu literaturu nisam našla podatke o toj problematici u ovoj

vrsti kirurgije i dobi bolesnika. U prospektivnu, monocentričnu studiju uključeno je ukupno 80 bolesnika i podijeljeni su u dvije skupine. U ispitnoj skupini su bolesnici kojima je paravertebralno postavljen kateter za kontinuiranu regionalnu blokadu i apliciran im je 0,5 %-tni levobupivacain tijekom pet poslijeoperacijskih dana. U tom vremenu bilježen je intenzitet boli kojega su bolesnici procjenjivali temeljem vizualno-analogne skale. U kontrolnoj skupini bolesnika nalazili su se bolesnici koji su kao poslijeoperacijsku analgeziju intravenski primali kombinaciju opioida tramala i metamizola, te su i oni procjenjivali bol VAS skalom. Između skupina bolesnika nema statistički značajne razlike po demografskim karakteristikama, odnosno visini, težini, dobi i spolu. Obzirom na mladu dob bolesnika i veliki raspon u tjelesnoj težini, potrošnju intravenskih analgetika koju promatramo kao jedan od parametara učinkovitosti analgetske metode, definirali smo brojem doza koje su određene prema tjelesnoj težini bolesnika što je uobičajena praksa u pedijatrijskoj populaciji<sup>24, 74</sup>. Prema veličini zakrivljenosti kralješnice prije operativnog zahvata, odnosno Cobbovom kutu, skupine se statistički značajno ne razlikuju. Zakrivljenost kralješnice bolesnika ispitivane skupine je iznosila u prosjeku 71,41 stupanj, a u kontrolne skupine 76,79 stupnjeva. Indikacija za operacijsko liječenje postavlja se u pravilu kod krivina većih od 50 stupnjeva kada više nema prihvatljive alternative liječenja, unatoč riziku poremećaja rasta<sup>75</sup>.

U studiju su uključeni bolesnici od 10 do 18 godina, djevojčica ima oko 7 puta više. Takva distribucija po spolu odgovara epidemiološkim studijama koje navode češću učestalost deformacije kralješnice kod djevojčica. Podaci se razlikuju ovisno o dijelu svijeta u kojem je epidemiološko istraživanje provedeno, odnosno o kriterijima za definiciju skolioze. Stoga incidencija skolioza ovisno o spolu jako varira, odnos djevojčica prema dječacima se kreće od 1,5 : 1 kod skolioza od 10 stupnjeva do čak 10:1 kod skolioza većih od 40 stupnjeva<sup>76, 17</sup>.

Postoji više parametara koje je potrebno analizirati da bi se mogle uspoređivati različite tehnike analgezije. Najdirektniji pokazatelj uspješnosti je procjena intenziteta boli, ali su vrlo važni i indirektni pokazatelji kao što su potrošnja analgetika i broj nuspojava jer tek svi zajedno daju kompletniju sliku uspješnosti metode.

Ispitanici u objema skupinama su poslijeoperacijski procjenjivali bol prema vizualno-analognj skali, bilježena je poslijeoperacijska potrošnja analgetika, uspoređene su vrijednosti respiracijskih parametara FVC, FEV1 i PEF među skupinama tijekom poslijeoperacijskog razdoblja trajanja regionalne blokade. Isto tako je promatrano postojanje razlike u broju dana do vađenja torakalnog drena i duljini hospitalizacije.

Najznačajnija razlika u promatranim parametrima između skupina naših bolesnika utvrđena je u količini utrošenih analgetika. U svakom od pet poslijeoperacijskih dana bolesnici ispitne skupine su trošili upola manje intravenskih analgetika  $p < 0,001$  što je u skladu sa sličnim studijama provedenim u odrasloj populaciji<sup>77,78</sup>, kao i na dječjoj<sup>24,68,80,81</sup>. Studije provedene u dječjoj populaciji su rijetke i s manjim brojem bolesnika. Lonnqvist i sur.<sup>74</sup> su proveli studiju u kojoj su usporedili učinke paravertebralne i epiduralne blokade kod djece nakon operacije bubrega. Bolesnici s PVB su trebali 81 mcg/kg morfina kao dodatnu analgeziju, a bolesnici iz skupine s epiduralnom blokadom 143 mcg/kg. Kako su uz to bolesnici imali i manji broj komplikacija u smislu retencije i hipotenzije, autori su zaključili da PVB ima potencijal postati superiorniji epiduralnoj blokadi u ovoj vrsti kirurgije. Eng<sup>82</sup> je primijenio PVB na djeci staroj 7 do 16 godina podvrgnutoj torakotomiji. Poslijeoperacijska analgezija je bila zadovoljavajuća i dostatna, nije bilo potrebe za dodatnim analgeticima te je zaključio da je kontinuirana paravertebralna blokada efikasna i sigurna metoda za poslijeoperacijsku analgeziju u torakalnoj kirurgiji kod djece. Carabine<sup>83</sup> je kod svojih odraslih torakalnih bolesnika u skupini onih kojima je bio postavljen kateter za regionalnu blokadu živaca zabilježio potrošnju opioidnih analgetika koja je iznosila 56% od količine koja je bila primijenjena kod bolesnika bez katetera da bi se postigao zadovoljavajući analgetski učinak. Marret i sur.<sup>84</sup> su promatrali bolesnike tijekom 48 sati. Tijekom prvog dana potrošnja morfina u skupini s paravertebralnom blokadom je bila značajno manja. Kumulativna potrošnja tijekom 48 sati nije se statistički značajno razlikovala, ali je ocjena boli, odnosno VAS score, u skupini s kateterom bila statistički značajno manja.

Komparativno gledano, manja potrošnja opioidnih i drugih potentnih analgetika govori u prilog postojanja analgetskog učinka postignutog primijenjenom regionalnom tehnikom. To je slučaj i kada postoji razlika u procjeni intenziteta boli ali isto tako kada u prosječnim vrijednostima VAS scora nema značajne razlike. Ukoliko je smanjenje potrošnje analgetskih lijekova veliko, kao što je u našoj studiji gdje iznosi oko 50%, možemo zaključiti da je taj analgetski učinak značajan. Ako tome pribrojimo činjenicu da je smanjeno korištenje opioida imalo za posljedicu razmjerno manji broj nuspojava te da nije bilo komplikacija vezanih uz samu tehniku regionalne blokade, ukupni učinak analgetske tehnike je višestruko povoljan. Stoga mogu reći da rezultati ove studije o potrošnji analgetika potvrđuju značajnu učinkovitost kontinuirane paravertebralne blokade na smanjenje boli u ovoj skupini bolesnika i ovoj vrsti kirurgije.

Postoji potreba za prepoznavanjem, procjenom, mjerenjem i praćenjem boli i strategijama kontrole boli, koristeći alate koji odgovaraju dobi djeteta, kulturnom podrijetlu i fizičkom stanju. Važno je odabrati psihometrijski validirane alate za određenu pedijatrijsku populaciju. Nijedan alat za mjerenje intenziteta boli nije prikladan za sve uzraste ili sve vrste boli. Za procjenu i dokumentiranje boli kod starije djece razvijen je veći broj različitih ljestvica koje se temelje na sposobnosti kvantificiranja boli. One su prikladne za sve kulture i jezike, a za djecu stariju od 8 godina preporuča se vizualno-analoga ljestvica<sup>85</sup>.

Vas skala je psihometrijski instrument za mjerenje subjektivnih karakteristika ili stavova koji ne mogu biti direktno mjereni<sup>86, 87</sup>. Njezina jednostavnost, pouzdanost i valjanost čine ju optimalnim sredstvom za procjenu intenziteta boli. Uglavnom je prezentirana kao horizontalna linija duljine 100 mm, pri čemu 0 označava stanje „bez boli“ a točka na 100 mm predstavlja stanje „najjače moguće boli“. Funkcionira na način da bolesnik obilježi intenzitet svoje boli onako kako ga on doživljava na skali od 0 do 100 mm. Mjerenjem razmaka između bolesnikove oznake i početne točke dobiva se numerička vrijednost. VAS skala je osjetljiva na promjenu intenziteta boli, značajno korelira s ocjenama roditelja i/ili staratelja djece, jednostavna je za primjenu, djecu se može podučiti korištenju kvantitativnih ljestvica i rezultat je lako reproducibilan. Procjena boli je potrebna za procjenu uspješnosti liječenja boli i za komparaciju učinkovitosti različitih tehnika i metoda za terapiju boli.

Joshi sa sur.<sup>58</sup> je objavio meta analizu randomiziranih studija koje su istraživale različite tehnike regionalne analgezije uspoređujući ih međusobno i sa sustavnim davanjem analgetika. Studija je provedena s ciljem prikupljanja velikog broja informacija o mogućnostima terapije poslijeoperacijske boli i na taj način pomaže kliničarima u donošenju odluka. Zaključci studije sugeriraju da je torakalni paravertebralni blok u komparaciji sa sustavnim davanjem opioidnih analgetika superiorniji, sa signifikantno manjim ocjenama intenziteta boli (VAS core) što se razlikuje od rezultata naše studije, ali je potrošnja opioida statistički bila značajno manja u ispitivanim skupinama što je u skladu s našim rezultatima. Studija koju je proveo Kotze<sup>57</sup> došla je do vrlo sličnih rezultata. Uspoređivane su razne tehnike regionalne analgezije, paravertebralni blok se pokazao vrlo učinkovitim u olakšanju boli uz značajno manji broj nuspojava nego što je to slučaj kod primjerice epiduralne analgezije. Schug i Fray<sup>78</sup> su u svojoj studiji provedenoj na 2630 odraslih bolesnika usporedili poslijeoperacijsku analgeziju primjenom opioida intravenskim putem kontroliranim od bolesnika s kontinuiranim regionalnim tehnikama. Intenzitet boli tijekom prva tri poslijeoperacijska dana bio je

zadovoljavajući u obje skupine bolesnika, odnosno VAS score je bio isod 3, ali je broj nuspojava kao što su mučnina, povraćanje, sedacija i konfuzija bio značajno veći u skupini bolesnika s intravenskom primjenom opioida.

U ovoj studiji prvoga dana bilježili smo intenzitet boli procjenjen pomoću VAS skale 1, 4, 8 i 12 sati nakon operativnog zahvata u obje skupine bolesnika. U ispitnoj skupini je VAS score prosječno iznosio 5,73; 4,85; 4,80 i nakon 12 sati 4,13. U kontrolnoj skupini vrijednosti VAS scora bile su nešto više, iznosile su u prosjeku 6,33; 5,40; 4,80 i 4,53 ali ta razlika se nije pokazala statistički značajnom. Od drugog do petog dana VAS score je bilježen svakih 12 sati, vrijednosti su u ispitnoj skupini i dalje bile nešto niže, ali ne značajno. Prvih 48 – 62 sata intenzitet boli je u objema skupinama bolesnika nešto viši a nakon toga vremena se smanjuje. Dinamički VAS koji je bilježen u istim vremenskim intervalima imao je sličnu dinamiku. U procjeni intenziteta boli pomoću vizualno analogne ljestvice tijekom prvih 5 poslijeoperacijskih dana nije zabilježena statistički značajna razlika između ispitne i kontrolne skupine bolesnika. Iako studije uglavnom navode niži VAS score u skupinama regionalne analgezije, u ovome istraživanju se kod svih bolesnika intenzitet boli prvog dana kretao između 4 i 6, a u ostalim danima je bio ispod 4 što smatram zadovoljavajućom analgezijom. Činjenica da je ona u ispitnoj skupini postignuta značajno manjom potrošnjom analgetika je pravi indikator učinkovitosti.

Posterolateralna torakotomija koristi se za većinu torakokirurških zahvata, a također predstavlja i najpovoljniji pristup za prednju spondilodezu. Incizija na bočnoj strani grudnog koša koja obuhvaća mišiće latissimus dorsi i serratus anterior omogućava izvrsnu ekspoziciju torakalne šupljine. No istodobno dovodi do značajnog morbiditeta koji podrazumijeva smanjenu plućnu funkciju, poslijeoperacijsku bol u prsištu te smanjenu pokretljivost ruku i ramena. Posttorakotomijska bol nastaje zbog oštećenja mišića i pleure, kostovertebralnih zglobova te interkostalnih živaca tijekom zahvata. Bol nakon zahvata, ukoliko nije zadovoljavajuće ublažena, smanjuje kvalitetu bolesnikova oporavka i izlaže ga većem poslijeoperacijskom morbiditetu. Zbog svega navedenog, u modernoj kirurgiji se sve više stavlja naglasak na brzi oporavak nakon torakokirurškog zahvata. Prvi preduvjet za to je adekvatna analgezija koja omogućava ranu mobilizaciju, bolju respiracijsku funkciju i smanjuje ukupni stresni odgovor organizma. Bolja analgezija dopušta bolju amplitudu respiracijskih pokreta, odnosno veću ekspanziju pluća što dovodi do smanjenja vjerojatnosti za nastanak atelektaza i eventualno pneumonija. Sve to ubrzava poslijeoperacijski oporavak i skraćuje boravak bolesnika u bolnici. Određivanje plućnih volumena, odnosno respiratorne mehanike kod bolesnika sa skoliozom

ima posebnu važnost, jer veliki asimetrični deformiteti grudnog koša uzrokovani trodimenzionalnom rotacijskom deformacijom kralješnice već sami po sebi dovode do redukcije torakalne šupljine više s jedne strane nego s druge. Različiti su stavovi o odnosu stupnja zakrivljenosti kralješnice i eventualne redukcije plućnih volumena. Ipak, većina autora se slaže da kod deformacija kralješnice kod kojih je Cobbov kut  $> 90^\circ$  nastupa i oštećenje respiracije <sup>88</sup>.

Veliki broj studija uspoređuje paravertebralnu blokadu s epiduralnom . Luketich <sup>73</sup> je sa suradnicima proveo randomiziranu studiju na 124 odrasla bolesnika i kod njih je zabilježio signifikantno smanjenje svakog promatranog parametra (FVC, FEV1, PEF) za približno 40% bez razlike na vrstu primjenjene analgezije (epiduralna ili paravertebralna blokada). Biswas i sur. <sup>70</sup> zabilježili su slične rezultate. Dok su Scarci <sup>68</sup> i Davies <sup>67</sup> dobili rezultate u kojima je paravertebralna blokada povezana s boljim oporavkom respiracijskih funkcija od epiduralne. Kotze <sup>57</sup> je u svojoj studiji promatrao promjenu respiracijskih parametara u odnosu na dozu lokalnog anestetika apliciranog kod paravertebralnog bloka i našao pozitivnu korelaciju između viših doza bupivakaina i oporavka respiracijskih parametara. Nakon 72 sata FEV1 je bio za oko 20% bolji u skupini bolesnika koji su primili 890 - 990 mg bupivakaina u 24 h. Sabanathan <sup>33</sup> je svoju studiju dizajnirao na način da je jedna skupina bolesnika preko paravertebralnog katetera dobivala 0,5%-tni bupivakain, a druga fiziološku otopinu. Skupina koja je primala fiziološku otopinu trebala je značajno veću količinu opijatnih analgetika, VAS score je bio značajno viši i respiracijski parametri su se oporavljali značajno slabije. FVC je u skupini koja je dobivala bupivakain, prvi poslijeoperacijski dan iznosio 56% prijeoperacijske vrijednosti, a u skupini koja je dobivala fiziološku otopinu svega 25%. Slične rezultate imaju i Bilgin i sur. <sup>77</sup>.

Rezultati ove studije pokazuju uglavnom sličan obrazac smanjenja poslijeoperacijskih spirometrijskih vrijednosti. Bolesnicima ispitne i kontrolne skupine određivani su respiracijski parametri FVC, FEV1 i PEF prije operacije i zatim jednom dnevno do petog dana nakon zahvata. Prvog poslijeoperacijskog dana dolazi do smanjenja respiracijskih parametara za oko 50% u objema skupinama bolesnika i vrijednosti ostaju približno na toj razini tijekom praćenog razdoblja, odnosno tek se neznatno oporavljaju te petog dana iznose otprilike 60% prijeoperacijskih vrijednosti. Nije bilo statistički značajne razlike po danima u promatranim respiracijskim parametrima među skupinama osim kod FEV1 drugog i četvrtog dana koji je pokazao blagu prednost u ispitnoj skupini. Iz rezultata ne možemo zaključiti jesu li oni



posljedica učinka ove tehnike analgezije, te bi evaluacija na većem uzorku bolesnika dala točniju sliku.

Izbor lokalnog anestetika za analgeziju bolesnika nakon torakotomije razlikuje se među ustanovama. Lokalni anestetik je lijek koji uzrokuje reverzibilnu odsutnost osjeta boli, iako su često zahvaćena i druga osjetila. Prema kemijskom sastavu može pripadati aminoamidima ili aminoesterima. Sva živčana vlakna su osjetljiva na LA ali zbog kombinacije promjera i mijelinizacije, vlakna imaju različitu osjetljivost na djelovanje LA nazvanu diferencijalnom blokadom. B vlakna (simpatikus) su najosjetljivija, slijede ih C vlakna (bol), zatim A delta (temperatura), A gama (propriocepcija), A beta (dodir i tlak) i na kraju A alfa (motorička vlakna). Iako su vlakna tipa B deblja od vlakana tipa C, ona su mijelinizirana, stoga su blokirana prije nemijeliniziranih tankih C vlakana. Svi LA-i djeluju tako da stabiliziraju membranu, reverzibilno smanjujući brzinu depolarizacije i repolarizacije. Djeluju uglavnom inhibirajući ulaz natrija kroz natrijeve ionske kanale u neuronskoj staničnoj membrani, naročito tzv. naponske natrijske kanale. Kada se dotok natrija prekine, ne može se pojaviti akcijski potencijal i prijenos signala je inhibiran. Smatra se da je mjesto receptora smješteno na unutarjem, citoplazmatskom dijelu natrijevog kanala.

Nuspojave na lokalne anestetike, osobito estere, nisu neuobičajene, ali prava alergija je dosta rijetka. Alergijske reakcije na estere obično su posljedica osjetljivosti na njihov metabolit, para-aminobenzojevu kiselinu i ne dovode do križne alergije na amide, zbog toga se amidi mogu koristiti kao alternativa kod tih pacijenata. Trajna oštećenja živaca nakon perifernog živčanog bloka su rijetka. Mogu nastati zbog oštećenja živčanih vlakana iglom ili kateterom, zbog prekomjernog tlaka injektirane tekućine u zatvorenom prostoru, pritiska hematoma ili upalnog edema na živac. Simptomi će se vjerojatno povući u roku od nekoliko tjedana. Velika većina bolesnika (92 - 97%) oporavlja se u roku od četiri do šest tjedana, a 99% ih se oporavi u roku od godinu dana. Procjenjuje se da jedan od 5.000 do 30.000 blokova živaca rezultira nekim stupnjem trajnog oštećenja. Simptomi se mogu nastaviti poboljšavati do 18 mjeseci nakon ozljede.

Najčešće korišteni LA u kliničkoj praksi je bupivakain. Bupivakain je amidni lokalni anestetik koji izaziva jaku senzornu i motoričku blokadu uz dugo trajanje djelovanja i srednje brzi nastup djelovanja. U malim koncentracijama izaziva odličnu osjetnu blokadu uz slabu motoričku, što ga čini pogodnim za korištenje u regionalnoj anesteziji. Bupivakain je indiciran za lokalnu infiltraciju, regionalnu i simpatičku blokadu, te epiduralnu i kaudalnu blokadu.

Dostupan je i u kombinaciji s adrenalinom koji dovodi do usporavanja sustavne apsorpcije i produljenju djelovanja Levobupivakain, čisti S enantiomer bupivakaina razvijen je kao sigurnija alternativa za regionalnu anesteziju. Pokazao je manji afinitet i snagu depresornih učinaka na miokard i središnji živčani sustav te nadmoćniji farmakokinetički profil. Djelovanje mu je nešto dulje, izaziva manju hipotenziju, toksično djelovanje je slabije izraženo i u pravilu dobro reagira na terapiju. Klinički se levobupivakain dobro podnosi u raznim tehnikama regionalne anestezije i nakon administracije bolusa i nakon kontinuiranog davanja.

U nekim se centrima za kontinuiranu blokadu koristi lidokain. Profil učinkovitosti lidokaina karakterizira brzi nastup djelovanja i srednje dugo trajanje djelovanja. Dodatak adrenalina zbog vazokonstrikcije koju izaziva smanjuje krvarenje i odgađa resorpciju lidokaina što gotovo udvostručuje trajanje anestezije. Lidokain je jedan od najčešće korištenih lokalnih anestetika u stomatologiji.

U novije vrijeme sve se više koristi ropivakain. Manje je lipofilan od bupivakaina i manja je vjerojatnost prodiranja u debela mijelinizirana motorna vlakna što rezultira relativno manjom motoričkom blokadom i vrlo je korisno u slučajevima kada motorička blokada nije poželjna. Smanjena lipofilnost također je povezana s manjim potencijalom kardiotoksičnosti i toksičnosti središnjeg živčanog sustava. Opsežno se metabolizira u jetri i izlučuje u mokraći.

Mi smo kod naših bolesnika primjenjivali infuziju 0,25 %-tnog levobupivakaina bez dodavanja ikakvih adjuvanata. Studije koje su komparativno analizirale analgetsko djelovanje vrste lokalnih anestetika nisu našle razliku u intenzitetu djelovanja niti kod usporedbe bupivakaina s lidokainom<sup>57, 89</sup> niti s ropivakainom<sup>64</sup>. Levobupivakain smo primjenjivali u dozi od 0,1 ml/kg/h, tako da maksimalne dnevne doze nisu prekoračivane. Postoje studije koje su u svojim rezultatima navele uporabu bupivakaina u dozama koje premašuju dopuštene dnevne količine. U tim studijama bolesnici su dobivali 890 – 990 mg bupivakaina u prva 24 sata<sup>57, 90, 91, 92</sup>, (što je značajno više od preporučenih 400 mg u 24h), ali je pain score zato bio statistički značajno povoljniji od onih slučajeva u kojima su bile primijenjene „niže“ doze, odnosno 325-472 mg tijekom 24 sata<sup>73, 93</sup>. U svim navedenim studijama autori izvještavaju da nisu zabilježeni slučajevi toksičnog djelovanja lokalnih anestetika niti kod bolesnika kod kojih su bile primijenjene visoke doze bupivakaina.

U ispitnoj skupini bolesnika nije bilo neželjenih učinaka vezanih uz primjenu lokalnog anestetika. Nakon 72 sata primjene bolesnicima smo odredili koncentraciju levobupivakaina u

serumu koja je prosječno iznosila  $1,2 \pm 0,4$  mcg/ml i nije niti u jednom slučaju dosegla potencijalnu granicu toksičnog djelovanja. Poznato je da na nastanak simptoma toksičnosti više utječe brzina porasta koncentracije bupivakaina u serumu nego ukupna količina infundiranog lijeka. Pored toga također je poznato da je u poslijeoperacijskom razdoblju povišena razina  $\alpha 1$  kiselog glycoproteina, proteina akutne faze koji je najvažniji serumski vezivač bupivakaina. Kontinuirana višednevna infuzija levobupivakaina u ekstrapleuralni ili neki drugi prostor može dovesti do povećanog nakupljanja lijeka u organizmu, ali zbog afiniteta bupivakaina za vezanje u tkivima koji iznosi 80-90% i uz porast koncentracije  $\alpha 1$  kiselog glycoproteina mislim da je spora kontinuirana tkivna infuzija levobupivakaina sigurna<sup>72, 94, 95</sup> što je potvrđeno u ovoj studiji. Izbor između kontinuiranih i bolusnih metoda jasno ide u prilog kontinuiranim tehnikama<sup>96, 57, 97, 98, 61</sup>. Glavna prednost je mogućnost primjene analgezije tijekom duljeg vremena.

U procjeni učinkovitosti analgezije paravertebralnom blokadom, osim glavnih pokazatelja promatrali smo i neke indirektne čimbenike. Tako smo analizirali trajanje potrebe za drenažom prsišta u obje skupine bolesnika, rukovodeći se tvrdnjom da je vrijeme do vađenja drena pokazatelj oporavka respiracijskih funkcija. Možemo to promatrati na taj način obzirom na više puta dokazanu hipotezu kako bolja analgezija omogućava veću amplitudu respiracijskih pokreta, bolju eliminaciju sekreta, manju mogućnost za nastanak atelektaza i pneumonija. Bolja mehanika disanja omogućava i efikasniju drenažu prsišta zbog bolje poslijeoperacijske reekspanzije pluća što omogućava brže odstranjenje prsne drenaže. Kod bolesnika u ispitnoj skupini potreba za drenažom prsišta je u prosjeku trajala 6,18 dana, a kod bolesnika u kontrolnoj skupini 6,43 dana i ne razlikuju se statistički značajno. Naši rezultati su u skladu s rezultatima drugih autora<sup>99, 100</sup> koji navode prosječno vrijeme trajanja drenaže ispod 7 dana. Mislim da razlog tome leži u činjenici da je analgezija kod svih bolesnika bila zadovoljavajuća te je omogućila dobru mehaniku disanja.

Vrijeme trajanja hospitalizacije je indirektni pokazatelj većeg broja čimbenika koji na nju utječu. Dobra analgezija smanjuje broj komplikacija koje mogu kompromitirati oporavak i produljiti boravak bolesnika u bolnici. Ukupno trajanje boravka bolesnika u bolnici je bilo prosječno 10,73 (6-14) dana u ispitnoj skupini, a 13,05 (7-25) dana u kontrolnoj skupini i ta razlika među skupinama je statistički značajna. To je nešto dulje nego što je praksa u drugim centrima gdje se trajanje hospitalizacije dulje od 7 dana smatra „produljenom hospitalizacijom“

<sup>101</sup>, <sup>102</sup>. Potrebno je naglasiti da se radi o vulnerabilnoj populaciji, odnosno bolesnicima dječje dobi podvrgnutih vrlo zahtjevnom operativnom zahvatu.

Zadovoljstvo bolesnika je važan pokazatelj utjecaja svih čimbenika koji okružuju bolesnika i djeluju na njega tijekom boravka u bolnici. Rana i adekvatna kontrola poslijeoperacijske boli osim što popravljiva komfor bolesnika, pridonosi porastu povjerenja bolesnika u medicinske djelatnike, smanjuje anksioznost i osjećaj tjeskobe i bespomoćnosti koji su vrlo pogubni po svako buduće liječenje boli <sup>41</sup>, <sup>78</sup>. Petog poslijeoperacijskog dana određena je razina zadovoljstva obzirom na poslijeoperacijsku analgeziju i sve postupke kojima su bolesnici bili podvrgnuti. Bolesnici su pomoću vizualno-analogne skale određivali zadovoljstvo. Prosječna ocjena za kvalitetu poslijeoperacijske analgezije iznosila je u ispitivanoj skupini 8,38, a u kontrolnoj 7,05 i ta razlika je statistički značajna. Prosječna ocjena zadovoljstva svim postupcima iznosila je 7,48 u ispitivanoj skupini, dok je u kontrolnoj 6,60. Ta ocjena zadovoljstva također se statistički značajno razlikuje među skupinama. Povoljnija ocjena zadovoljstva bolesnika u skupini regionalne analgezije je sukladna drugim studijama <sup>103</sup>.

Autori koji analiziraju razne tehnike analgezije u svojim studijama bilježe i komplikacije koje su vezane uz njih. U ovoj studiji, niti u jednoj skupini bolesnika nije bilo značajnijih komplikacija. Nije bilo komplikacija vezanih uz primjenu regionalne tehnike. Nije zabilježen niti jedan slučaj infekcije vezane uz kateter. Dogodila su se dva slučaja mehaničkog oštećenja katetera i ti su bolesnici isključeni iz studije. Isto tako nisu zabilježene nuspojave vezane uz lokalni anestetik. Nije bilo alergija niti pojave ikakvih simptoma koji bi ukazivali na toksično djelovanje ili neželjenu distribuciju lijeka. Pojava hipotenzije nije zabilježena niti u jednoj skupini bolesnika.

Od simptoma vezanih uz primjenu analgetika u skupini bolesnika s paravertebralnim kateterom mučnina i povraćanje su se javili kod 12% bolesnika, a u skupini bolesnika koji su primali intravensku analgeziju kod 32%, što je razmjerno potrošnji opioidnih analgetika. Učestalost nuspojava je sukladna podacima iz literature <sup>104</sup> gdje je utvrđena prednost regionalne analgezije između ostalog i u tome što dovodi do njihovog smanjenja.

Liječenje akutne boli je etički i humani postupak koji snažno utječe na kvalitetu liječenja bolesnika. Akutna bol je proglašena petim vitalnim znakom zajedno s pulsom, tlakom, disanjem i temperaturom i snažno utječe na tjelesni i psihički integritet bolesnika. Neliječena akutna bol

tijekom perioperacijskog razdoblja je najsnažniji okidač stresnog odgovora organizma, stoga ju je potrebno promptno i agresivno liječiti.

Torakotomija je operativni zahvat koji izaziva vrlo jaku bol i značajno oštećuje respiracijsku funkciju. Liječenje akutne poslijeoperacijske boli treba biti prilagođeno vrsti zahvata obzirom na činjenicu da je uspješnost pojedinih analgetika različita kod različitih tipova tkivne ozljede i operativnih zahvata. Razlogom izbora pojedine metode za poslijeoperacijsku analgeziju uvijek bi trebao biti njezin učinak na poboljšanje ishoda liječenja, a zatim i povoljniji farmakoekonomski učinak kojega čini povoljan omjer smanjenja boli, učestalosti komplikacija i duljine boravka u bolnici.

Zadnjih godina se u smjernicama za terapiju boli preporuča multimodalni pristup, obzirom da je teško postići zadovoljavajuću analgeziju jednim lijekom ili tehnikom. Regionalne tehnike su se pokazale korisnima u smanjenju potrebe za intravenskim opioidima a time i u smanjenju broja nuspojava. Paravertebralnoj blokadi raste popularnost i postupno postaje standard analgezije kod određenih vrsta zahvata.

Rezultati ovog istraživanja vrlo su ohrabrujući. Primijenjena regionalna tehnika, torakalni paravertebralni blok, se pokazala vrlo učinkovitom i sigurnom. Kao sve studije, i ova ima nekih ograničenja, a to je relativno mali broj bolesnika. Dodatna vrijednost ove studije je u tome što je provedena u dječjoj populaciji, dobili smo valjane i korisne rezultate koji bi mogli pridonijeti stvaranju novih smjernica za analgeziju djece kod velikih ortopedskih zahvata.

Na sreću, tijekom protekla dva desetljeća postignut je značajan napredak u poznavanju osnovnih mehanizama fiziologije boli, uvedeni su novi modaliteti za liječenje boli i obnovljeni stari. Iako je napredak značajan i dobrodošao, treba uložiti još puno napora kako bi milijuni pacijenata s akutnom i kroničnom boli bili učinkovito liječeni. Takav cilj zahtijeva održavanje i širenje istraživačkih programa, obrazovanje i usavršavanje zdravstvenih djelatnika i informiranje javnosti.

## **6. ZAKLJUČAK**

- Kirurška korekcija skolioza prednjim pristupom je ekstenzivni ortopedski zahvat koji izaziva vrlo jaku bol i značajno oštećuje respiracijsku funkciju.
- U liječenju poslijeoperacijske boli optimalnim se pokazao multimodalni pristup koji povezuje provodnu blokadu živaca i sustavnu analgeziju.
- Rezultati ove studije pokazuju da se kontinuiranom torakalnom paravertebralnom blokadom uz primjenu 0,25% levobupivacaina postiže dobra poslijeoperacijska analgezija uz značajno manju potrošnju opioidnih analgetika i manji broj nuspojava. Kao rezultat toga, bolesnici su bili kraće hospitalizirani i značajno zadovoljniji analgezijom i svim primijenjenim postupcima.
- Torakalni paravertebralni blok je učinkovita metoda za poslijeoperacijsku analgeziju djece i adolescenata kod korekcije skolioze prednjim pristupom, a osobito je značajno što zbog smanjene potrebe za opioidnim analgeticima štiti bolesnike od nuspojava kao što su respiracijska depresija i ovisnost.

## **7. POPIS LITERATURE**



1. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli-anatomija,fiziologija,podjela boli. *Medicus*. 2014;23(1):7–13.
2. Sabatowski R, Schäfer D, Kasper S, Brunsch H, Radbruch L. Pain treatment: a historical overview. *Curr Pharm Des*. 2004;10(7):701–16.
3. Meldrum ML. A Capsule History of Pain Management. *J Am Med Assoc*. 2003;290(18):2470–5.
4. Morgan G, Mikhail M. Pain Management. In: *Clinical anesthesiology*. 1st ed. New York City: Mcgraw-Hill; 1995. p. 274–315.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziološka podloga boli. In: *Patofiziologija*. 7th ed. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. p. 323–32.
6. Rosenquist RW, Vrooman BM. Chronic Pain Management. In: *Clinical anesthesiology*. 5th ed. New York City: Mcgraw-Hill; 2013. p. 1023–38.
7. Butković D. Liječenje boli u djece. *Medicus*. 2014;23(2):127–37.
8. Reed M, Nostran W Van. Assessing Pain Intensity with the Visual Analogue Scale: A plea for Uniformity. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):241–4.
9. Tobergte DR, Curtis S. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
10. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*. 2014;23(11):31–46.
11. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S, et al. Smjernice za liječenje akutne boli. *Bol*. 2013;3(6):3–23.
12. Patel N, Sadoughi N. Pharmacology of local anesthetics. In: Kaye AD, editor. *Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine and Critical Care*. Springer; 2015. p. 179–94.
13. Yanagitate F, Strichartz GR, Wolfe JW, Butterworth JF, Weinberg GL, Vree TB, et al. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):81–7.

14. Erturk E, Kutanis D. Post Dural Puncture Headache. *Int J Anesthesiol Res.* 2016;4(11):348–51.
15. Evans H, Klein S. Paravertebral anesthesia. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman M, Zapol W, editors. *Anesthesiology*. 3rd ed. New York City: Mcgraw-Hill; 2008. p. 1036–51.
16. D’Ercole F, Arora H, Kumar PA. Paravertebral Block for Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):915–27.
17. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop.* 2013;7(1):3–9.
18. Kovač V. Problematika kralješnice razvojne dobi. In: *Paediatrica Croatica, Supplement.* 2000. p. 199–204.
19. Koller H, Zenner J, Hitzl W, Meier O, Ferraris L, Acosta F, et al. The Morbidity of Open Transthoracic Approach for Anterior Scoliosis Correction. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(26):E1586–92.
20. Gambrall MA. Anesthetic implications for surgical correction of scoliosis. *AANA J.* 2007;75(4):277–85.
21. Russell P, Von Ungern-Sternberg BS, Schug SA. Perioperative analgesia in pediatric surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(4):420–7.
22. Sabanathan S, Bickord Smith PJ, Pradhan GN, Hashimi H, Eng JB, Mearns AJ. Continuous Intercostal Nerve Block for Pain Relief after Thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:425–6.
23. Eng J, Sabanathan S. Site of action of continuous extrapleural intercostal nerve block. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(3):387–9.
24. Gibson MP, Vetter T, Crow JP. Use of continuous retropleural bupivacaine in postoperative pain management for pediatric thoracotomy. *J Pediatr Surg.* 1999;34(1):199–201.
25. Komatsu T, Sowa T, Takahashi K, Fujinaga T. Paravertebral block as a promising analgesic modality for managing post-thoracotomy pain. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*

- 2014;20(2):113–6.
26. Rich BA, Dubois M. Pain, Ethics, and Public Policy. *Pain Med.* 2011;12(9):1295–6.
  27. Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, et al. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(2):105–15.
  28. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):703–17.
  29. Rupp T, Delaney KA. Inadequate Analgesia in Emergency Medicine. Vol. 43, *Annals of Emergency Medicine.* 2004. p. 494–503.
  30. Baratta JL, Schwenk ES, Viscusi ER. Clinical Consequences of Inadequate Pain Relief. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:15S–21S.
  31. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008;19(12):1985–91.
  32. Borgeat A, Blumenthal S. Postoperative pain management following scoliosis surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(3):313–6.
  33. Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford Smith PJ, Eng J, Berrisford RG, Bibby SR, et al. Efficacy of continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics. *Br J Surg.* 1990;77(2):221–5.
  34. Gerner P. Postthoracotomy Pain Management Problems. *Anesthesiol Clin.* 2008;26(2):355–67.
  35. Schug SA, Pogatzki-Zahn EM. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain.* 2011;19(1):1–5.
  36. Koehler R, Keenan R. Management of postthoracotomy pain: acute and chronic. *Thorac Surg Clin.* 2006;16(3):287–97.
  37. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology.* 2006;104(3):594–600.
  38. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up

- study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(5):563–7.
39. Conaher ID. Therapists and therapies for post-thoracotomy neuralgia. *Pain.* 1992;48(3):409–12.
40. Niraj G, Kelkar A, Kaushik V, Tang Y, Fleet D, Tait F, et al. Audit of postoperative pain management after open thoracotomy and the incidence of chronic postthoracotomy pain in more than 500 patients at a tertiary center. *J Clin Anesth.* 2017;36:174–7.
41. Peeters-Asdourian C, Gupta S. Choices in Pain Management Following Thoracotomy. *Chest.* 1999;115:122–4.
42. Sanchez FJ, Esturi R, Galbis JM, Muedra V, Llopis JE. Ultrasound-guided continuous paravertebral block in thoracotomy. *Br J Anaesth.* 2012;108:387–437.
43. Murata H, Salviz EA, Chen S, Vandepitte C, Hadzic A. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block for outpatient acute pain management of multilevel unilateral rib fractures. *Anesth Analg.* 2013;116(1):255–7.
44. Kelly FE, Murdoch JA, Sanders DJ, Berrisford RG. Continuous paravertebral block for thoraco-abdominal oesophageal surgery. *Anaesthesia.* 2005;60(1):98–9.
45. Vogt A. Paravertebral block - A new standard for perioperative analgesia. *Trends Anaesth Crit Care.* 2013;3(6):331–5.
46. Wolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993;77(2):362–79.
47. Curatolo M. Open issues in the current pharmacological treatment of pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(119):S11–2.
48. Buckenmaier CC, Kwon KH, Howard RS, McKnight GM, Shriver CD. Double-blinded, placebo controlled prospective randomized trial evaluating the efficacy of continuous paravertebral catheter anesthesia with paravertebral block in breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:S29.
49. Wong IJ, St John-Green C WS. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth.*

- 2013;23:475–95.
50. Tunali Y, Akçil EF, Dilmen OK. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesth.* 2013;25(2):143–7.
  51. Blanco JS, Perlman SL, Cha HS. Multimodal pain management after spinal surgery for adolescent idiopathic scoliosis. *Orthopedics.* 2013;36(2):33–5.
  52. Zhu A, Benzon HA, Anthony Anderson T. Evidence for the Efficacy of Systemic Opioid-Sparing Analgesics in Pediatric Surgical Populations: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1569–87.
  53. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012;114(2):393–406.
  54. Manion TJ, Brennan SC. Thoracic epidural analgesia and acute pain management. *Anesthesiology.* 2011;115:181–8.
  55. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American society of regional anesthesia and pain medicine evidence-based guidelines (Third edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(1):64–101.
  56. Deterbeck FC. Efficacy of methods of intercostal nerve blockade for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1550–9.
  57. Kotzé A, Scally A, Howell S. Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: A systematic review and metaregression. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):626–36.
  58. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* 2008;107(3):1026–40.
  59. Júnior AP, Erdmann T, Santos T V, Brunharo GM, Filho C, Losso MJ, et al. Comparison between continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy: Systematic review. *Braz J*

- Anesth. 2013;63:433–42.
60. Naja Z, Lönnqvist P a. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia*. 2001;56(12):1184–8.
  61. Tighe S. Paravertebral blocks: Single shots and catheters: Indications and limitations. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(5):e55–6.
  62. Khoronenko V, Baskakov D, Leone M, Malanova A, Ryabov A, Pikin O, et al. Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;24(4):180–6.
  63. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Sides C, Goulden CP. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain Clin*. 1994;7(2):87–97.
  64. Chalam KS, Patnaik SS, Sunil C, Bansal T. Comparative study of ultrasound-guided paravertebral block with ropivacaine versus bupivacaine for post-operative pain relief in children undergoing thoracotomy for patent ductus arteriosus ligation surgery. *Indian J Anaesth*. 2015;59(8):493–8.
  65. Špiček-Macan J, Stančić-Rokotov D, Hodoba N, Kolarić N, Cesarec V, Pavlović L. Thoracic paravertebral nerve block as the sole anesthetic for an open biopsy of a large anterior mediastinal mass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(4):1044–51.
  66. Perez-Villarejo G, Laura UA, Regina AS, Juan CA. Paravertebral thoracic block in pen thoracotomy. Results and analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(5):e1–72.
  67. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):418–26.
  68. Scarci M, Joshi A, Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:92–6.
  69. Yamauchi Y, Isaka M, Ando K, Mori K, Kojima H, Maniwa T, et al. Continuous paravertebral block using a thoracoscopic catheter-insertion technique for postoperative pain after thoracotomy: a retrospective case-control study. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):5.

70. Biswas S, Verma R, Bhatia VK, Chaudhary AK, Chandra G, Prakash R. Comparison between thoracic epidural block and thoracic paravertebral block for post thoracotomy pain relief. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(9):8–12.
71. Messina M, Boroli F, Landoni G, Bignami E, Dedola E, N'zepa Batonga J, et al. A comparison of epidural vs. paravertebral blockade in thoracic surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(11):616–21.
72. Dauphin A, Lubanska-Hubert E, Young JE, Miller JD, Bennett WF FH. Comparative study of continuous extrapleural intercostal nerve block and lumbar epidural morphine in post-thoracotomy pain. *Can J Surg.* 1997;40(6):431–6.
73. Luketich JD, Land SR, Sullivan EA, Alvelo-Rivera M, Ward J, Buenaventura PO, et al. Thoracic epidural versus intercostal nerve catheter plus patient-controlled analgesia: a randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):1849–50.
74. Lonnqvist PA, Olsson GL. Paravertebral vs epidural block in children. Effects on postoperative morphine requirement after renal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38(4):346–9.
75. Dayer R, Haumont T, Belaieff W, Lascombes P. Idiopathic scoliosis: etiological concepts and hypotheses. *J Child Orthop.* 2013;7:11–6.
76. Reamy B V., Slakey JB. Adolescent idiopathic scoliosis: Review and current concepts. *Am Fam Physician.* 2001;64(1):111–6.
77. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Extrapleural regional versus systemic analgesia for relieving postthoracotomy pain: a clinical study of bupivacaine compared with metamizol. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1580–3.
78. Schug SA, Fry RA. Continuous regional analgesia in comparison with intravenous opioid administration for routine postoperative pain control. *Anaesthesia.* 1994;49:528–32.
79. Karmakar MK, Booker PD, Franks R, Pozzi M. Continuous extrapleural paravertebral infusion of bupivacaine for post-thoracotomy analgesia in young infants. *Br J Anaesth.* 1996;76:811–5.
80. Di Pede A, Morini F, Lombardi MH, Sgrò S, Laviani R, Dotta A, et al. Comparison of

- regional vs. systemic analgesia for post-thoracotomy care in infants. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(6):569–73.
81. Thompson ME, Haynes B. Ultrasound-guided thoracic paravertebral block catheter experience in 2 neonates. *J Clin Anesth.* 2015;27(6):514–6.
82. Eng J, Sabanathan S. Continuous paravertebral block for postthoracotomy analgesia in children. *J Pediatr Surg.* 1992;27(5):556–7.
83. Carabine U, Gilliland H, Johnston JR, McGuigan J. Pain relief for thoracotomy. Comparison of morphine requirements using an extrapleural infusion of bupivacaine. *Reg Anesth.* 1995;20:412–7.
84. Marret E, Bazelly B, Taylor G, Lember N, Deleuze A, Mazoit JX, et al. Paravertebral block with ropivacaine 0.5% versus systemic analgesia for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):2109–13.
85. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J.* 2006;15:17–24.
86. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2001;95:1356–61.
87. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manag.* 1999;18(6):438–46.
88. Maruyama T, Takeshita K. Surgical treatment of scoliosis: a review of techniques currently applied. *Scoliosis.* 2008 Dec 18;3(1):6.
89. Watson DS, Panian S, Kendall V, Maher DP, Peters G. Pain control after thoracotomy: bupivacaine versus lidocaine in continuous extrapleural intercostal nerve blockade. *Ann Thorac Surg.* 199AD;67(3):825–8.
90. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah R, Cheema S, Mearns A. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth.* 1999;83(3):387–92.



91. Bhatnagar S, Mishra S, Madhurima S, Gurjar M, Mondal AS. Clonidine as an analgesic adjuvant to continuous paravertebral bupivacaine for post-thoracotomy pain. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(5):586–91.
92. Barron DJ, Tolan MJ, Lea RA. A randomized controlled trial of continuous extrapleural analgesia post-thoracotomy: efficacy and choice of local anaesthetic. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:236–45.
93. Wedad M, Zaki MK, Haleem M. The effect of addition of wound infiltration with local anaesthetics to interpleural block on postthoracotomy pain, pulmonary function and stress response in comparison to thoracic epidural and paravertebral block. *Egypt J Anaesth*. 2004;20:67–72.
94. Booker PD, Taylor C, Saba G. Perioperative changes in alpha 1-acid glycoprotein concentrations in infants undergoing major surgery. *Br J Anaesth*. 1996;76:365–8.
95. Cheung SLW, Booker PD, Franks R, Pozzi M. Serum concentrations of bupivacaine during prolonged continuous paravertebral infusion in young infants. *Br J Anaesth*. 1997;79(1):9–13.
96. Buckenmaier CC, Klein SM, Nielsen KC, Steele SM. Continuous paravertebral catheter and outpatient infusion for breast surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):715–7.
97. Catala E, Casas JI, Unzueta MC, Diaz X, Aliaga L, Landeira JMV. Continuous infusion is superior to bolus doses with thoracic paravertebral blocks after thoracotomies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(5):586–8.
98. Takamori S, Yoshida S, Hayashi A, Matsuo T, Mitsuoka M, Shirouzu K. Intraoperative intercostal nerve blockade for postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(2):3–6.
99. Allen MS, Halgren L, Nichols FC, Cassivi SD, Harmsen WS, Wigle DA, et al. A randomized controlled trial of bupivacaine through intracostal catheters for pain management after thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):903–10.
100. Yan S, Wang X, Lv C, Wang Y, Wang J, Yang Y, et al. P3.04-031 Intermittent Chest Tube Clamping May Shorten Chest Tube Duration and Postoperative Hospital Stay of Lung Cancer Surgery. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S1402–3.

101. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, Joshi NA, Wood L, Rasburn NJ, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1843–52.
102. von Meyenfeldt EM, Marres GMH, van Thiel E, Damhuis RAM. Variation in length of hospital stay after lung cancer surgery in the Netherlands. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2018;54(3):560–4.
103. Wildgaard K, Petersen RH, Hansen HJ, Sørensen HM, Ringsted TK, Kehlet H. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery lobectomy using an intraoperative intercostal catheter. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41(5):1072–7.
104. Scarfe AJ, Schuhmann-Hingel S, Duncan JK, Ma N, Atukorale YN, Cameron AL. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;50(6):1010–8.

## **8. PRILOZI**

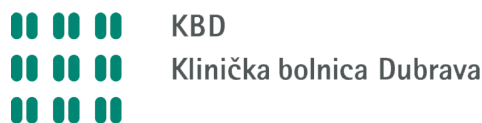
**Popis priloga:**

8.1. Informirani pristanak za ispitanike

8.2. Popis slika

8.3. Popis tablica

## 8.1. INFORMIRANI PRISTANAK ZA ISPITANIKE



Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu  
Klinička bolnica „Dubrava“  
Av. G. Šuška 6, Zagreb



Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet  
Gundulićeva 5, Zagreb

### INFORMIRANI PRISTANAK

Poštovani,

u Kliničkoj bolnici „Dubrava“ Dr. Davorka Židak, anesteziologinja, provodi istraživanje o intenzitetu boli nakon operacije skolioze prednjim pristupom. Naše dugogodišnje iskustvo s tom vrstom operacija ukazalo je na potrebu pronalaženja boljih načina ublažavanja boli. Želimo utvrditi u kojoj mjeri kontinuirana regionalna blokada živaca smanjuje poslijeoperacijsku bol. Pri kraju operacije, dok je bolesnik još u narkozi postavio bi se kateter (tanka cjevčica) blizu izlazišta živaca koja provode osjet boli kroz koji bi tijekom 24 sata prolazio lokalni anestetik i sprečavao bol. Ta metoda se pokazala uspješnom kod odraslih i kod djece. Nakon operacije kateter bi ostao na svom mjestu do 5 dana u kojem vremenu bi se bilježio intenzitet boli (određuje ga bolesnik na skali od 1 do 10). Bol bi trebala biti osjetno manja čime bi se poboljšala sposobnost disanja, a time smanjile i mnoge komplikacije. Konačni rezultat bi bio brži oporavak i raniji odlazak kući. Kako se u Vas planira izvršiti upravo takav zahvat molimo Vas da se uključite u studiju kako bi svojim sudjelovanjem u istraživanju pomogli i drugoj bolesnoj djeci. Osim toga, na osnovu dosadašnjih saznanja vjerojatno će i Vaša bol nakon operacije biti manja. U studiju se planira uključiti 40 bolesnika.

Ispitivanje je dobrovoljno i anonimno, a možete odustati od ovog načina liječenja u bilo kojem trenutku bez posljedica po Vas i Vaše zdravlje. Rizici ove metode nisu pojačani jer se ne daju lijekovi niti ne provode postupci koji nisu uobičajeni u svakodnevnom bolničkom radu. Eventualno se može razviti alergija na lokalni anestetik ili infekcija, moguće je toksično djelovanje ukoliko se prekorači doza.

Vaša korist od sudjelovanja u ovom istraživanju najvjerojatnije će biti značajno manja bol a time ugodniji poslijeoperacijski tijek. U istraživanju će se koristiti Vaši opći podatci (dob,

spol, visina, težina i dr.) i podatci o intenzitetu boli (VAS skala) ali Vaš će identitet ostati tajan. Rezultati istraživanja će biti objavljeni u znanstvenim i stručnim časopisima i neće se koristiti u komercijalne svrhe. Nakon završenog istraživanja moći ćete dobiti uvid u rezultate istraživanja ukoliko to budete željeli .

U bilo koje vrijeme (dok ste u bolnici ili nakon otpusta kući) možete dobiti dodatne informacije na TEL:01/2903193 ili e-mail:davorka.zidak@kbd.hr.

Zahvaljujem što ste izdvojili svoje vrijeme i pročitali ovaj tekst i nadam se da ćete pristati sudjelovati u ovom istraživanju.

Davorka Židak dr.med

**ZA BOLESNIKA:**

Razumijem pisane i usmene informacije o istraživanju i spreman/spremna sam u njemu sudjelovati.

Ime i prezime\_\_\_\_\_

Potpis\_\_\_\_\_

Datum\_\_\_\_\_

**ZA RODITELJA/SKRBNIKA**

Razumijem pisane i usmene informacije o istraživanju i pristajem da moje dijete/štićenik u njemu sudjeluje.

Ime i prezime\_\_\_\_\_

Potpis\_\_\_\_\_

Datum\_\_\_\_\_

## 8.2. POPIS SLIKA

Slika 1 - Put boli - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013. ....	7
Slika 2 - Prikaz položaja aferentnih vlakana koja prenose bolni podražaj u leđnoj moždini - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013. ....	8
Slika 3 - reklama za kokainske kapi protiv zubobolje sa početka 20. stoljeća, preuzeto iz Sabatowski R, Schäfer D, Kasper SM, Brunsch H. Pain treatment: a historical overview. Curr Pharm Des. 2004;10(7):701–16 .....	20
Slika 4 - prikaz mjesta primjene i razrijeđenja najčešće korištenih lokalnih anestetika - preuzeto iz Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5. izdanje, McGraw-Hill, New York City, SAD, 2013. ....	22
Slika 5 - anatomija paravertebralnog prostora - preuzeto sa web lokacije <a href="https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block">https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block</a> .....	25
Slika 6 - shematski prikaz (3D magnetna rezonanca) distribucije lokalnog anestetika kod torakalnog paravertebralnog bloka - preuzeto sa web lokacije <a href="https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block">https://www.nysora.com/thoracic-paravertebral-block</a> .....	25
Slika 7 - intraoperacijski postavljen paravertebralni kateter - preuzeto iz Wildgaard K, Petersen RH, Hansen HJ i sur. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(5):1072-7 .....	27
Slika 8 - RTG snimka skolioze u anteroposteriornoj projekciji – preuzeto iz Kovač V. Problematika kralješnice razvojne dobi. Paediatrica Croatica, Supplement. 2000. p. 199–204. ....	29
Slika 9 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na visinu; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama .....	38
Slika 10 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na težinu; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama .....	39
Slika 11 - spitna i kontrolna skupina obzirom na Cobbov kut; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama.....	39
Slika 12 - ispitna i kontrolna skupina obzirom na dob; aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama .....	40
Slika 13 - Ispitna i kontrolna skupina obzirom na spol; $X^2= 0,457$ ; $p=0,737$ NS.....	41
Slika 14 - Doze analgetika u ispitnoj i kontrolnoj skupini .....	42

Slika 15 - Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 prvi poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine .....	43
Slika 16- Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 drugi i treći poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine .....	44
Slika 17 - Procjena boli pomoću analogno vizualne skale od 0-10 četvrti i peti poslijeoperacijski dan kod ispitne i kontrolne skupine .....	45
Slika 18 - Grafički prikaz dinamike promjene VAS kroz prvih 5 poslijeoperacijskih dana (1. dan T1-T4, 2. dan T5-T6, 3. dan T7-T8, 4. dan T9-T10, 5. dan T11-T12).....	47
Slika 19 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti prije operacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	48
Slika 20 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti prvi dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	49
Slika 21 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti drugi dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	50
Slika 22 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti treći dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	51
Slika 23 - FVC, FEV1 i PEF vrijednosti četvrti dan poslije operacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	52
Slika 24 - Procjena zadovoljstva analgezijom i općeg zadovoljstva svim postupcima pomoću analogno vizualne skale od 0-10 kod ispitne i kontrolne skupine.....	53
Slika 25 - Broj dana do vađenja torakalnog drena i broj dana hospitalizacije kod ispitne i kontrolne skupine .....	54

### 8.3. POPIS TABLICA

Tablica 1 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na visinu, težinu i Cobbov kut .....	40
Tablica 2 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na količinu analgetika .....	42
Tablica 3 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli prvi poslijeoperacijski dan na vizualno-analognoj skali od 0-10.....	43
Tablica 4 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli drugi i treći poslijeoperacijski dan na vizualno-analognoj skali od 1-10.....	44



Tablica 5 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na procjenu boli četvrti i peti poslijeoperacijski dan na vizualno-analognj skali od 0-10 .....	45
Tablica 6 - Razlika u dinamici promjene vizualno analogne procjene boli (VAS) između ispitne i kontrolne skupine. Analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA) sa interakcijama unutar skupina i između skupina te post hoc korekcijom po Bonferroniju. ....	46
Tablica 7 - Usporedba ukupnih predviđenih vrijednosti VAS (LS estimated means) za sva vremena mjerenja s obzirom na razlike između ispitne i kontrolne skupine. Post-hoc Bonferroni korekcija. Nije dokazana statistički značajna razlika između skupina ( $p=0,118$ ). 46	46
Tablica 8 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre prije operacije .....	48
Tablica 9 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre prvi dan poslije operacije .....	49
Tablica 10 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre drugi dan poslije operacije .....	50
Tablica 11 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre treći dan poslije operacije.....	51
Tablica 12 - Značajnost razlike između ispitne i kontrolne skupine obzirom na spirometrijske parametre četvrti dan poslije operacije.....	52
Tablica 13 - Značajnost razlike u procjeni zadovoljstva analgezijom i općeg zadovoljstva svim postupcima između ispitne i kontrolne skupine na vizualno-analognj skali od 0-10....	53
Tablica 14 - Značajnost razlike u broju dana do vađenja drena i broju dana hospitalizacije između ispitne i kontrolne skupine.....	54

## **9. ŽIVOTOPIS AUTORA**

**Davorka Židak** je rođena 1966.g. u Splitu. Osnovnu i srednju školu završila je u Zagrebu, te 1992.g. diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

**Radno iskustvo.** Nakon pripravničkog staža, tijekom 1994-1995.g. volonterski je radila na Klinici za kirurgiju KB Dubrava, a od 1996-2000.g. specijalizirala je anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu. 2011.g. je završila subspecijalizaciju iz intenzivne medicine. Od 2000.g. radi na Klinici za anesteziologiju KB Dubrava

**Znanstvena i stručna aktivnost:** aktivno je sudjelovala na kongresima iz područja anesteziologije, intenzivne medicine i terapije boli u zemlji i inozemstvu. Završila je poslijediplomski studij Biomedicina na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1995.g., te poslijediplomski doktorski studij Dentalna medicina na stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2012.g.

Autor je i koautor u mnogim radovima objavljenim u indeksiranim časopisima.

#### **Popis radova:**

1. Horžić M, Marić K, Bunoza D: “Die temperaturdynamik wahrend des heilungsprozesses der chirurgischen wunde”. Biomed Technik 1995; 40:106-109.
2. Horžić M, Bunoza D, Marić K, Poje A: “A prospective study of the aplication of transfusions in a field hospital duringf the war in Croatia”. Millitary Medicine 1996; 161:89-91.
3. Horžić M, Bunoza D, Marić K: “Anaphylactic Shock in a Female Patient due to a Spontaneus Rupture of a Hepatic Hydatid Cyst: a case report” Hepato-Gastrenterology 1996;43:1601-1602.
4. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K: “The Influence of Increased Intra-abdominal pressure on blood coagulation values” Hepato-Gastroenterology , 1998; 45 : 1519-521.
5. Židak M, Židak D , Ćupurdija K, Lacković Ž, Korušić A, Held R, Vergles D, Rudman F, Horžić M: “Immediate breast reconstruction in relation to womens age”. Collegium Antropologicum 2012; 36 (3):835-839
6. Korušić A, Merc V, Duzel V, Tudorić-Djeno I, Zidak D, Brundula A, Sojčić N, Milanović R, Barić A, Beslić G. Who is the patient? Disclosure of information and consent in anesthesia and intensive care (informed consent). Collegium Antropologicum 2013; 37 (3):1033-1038.

7. Židak D, Židak M, Tudorić-Đeno I, Peršec J, Klarić V. „Učinkovitost interkostalne blokade na poslijeoperacijsku bol i potrošnju analgetika nakon prednje spondilodeze kod korekcije skolioze“ *Acta Med Croatica* 2018; 72: 307-312.
8. Horžić M, Bunoza D, Marić K. “Contact thermography in a study of primary healing of surgical wounds” *Ostomy-Wound Management* 1996; 42: 36-44.
9. Horžić M, Bunoza D, Marić K. “Three-dimensional observation of wound temperature in primary healing” *Ostomy-Wound Management* 1996; 8:38-47
10. Horžić M., Bunoza D. Marić K. “Surgical resection in the tretment of bulbostenosis”. *Acta Med Croatica* 1997., 51 (1):53-55.
11. Horžić M., Bunoza D., Marić K. “Meaning of prognostic factors in patients with acute pancreatitis”. *Acta Med Croatica* 1997., 1:49-52.
12. Miočinović M, Horžić M, Bunoza D. “The treatment of pilonidal disease of the sacrococcygeal region by the method of limited excision and open wound healing”. *Acta Med Croatica*, 2000; 54(1):27-31.
13. Miočinović M, Horžić M, Bunoza D. “The prevalence of anaerobic in pilonidal sinus of the sacrococcygeal region and it’s effection the complications”. *Acta Med Croatica*, 2001 ; 55(2) 87-90
14. Kovač V, Kovač I, Kodžić M, Židak D “Multisegmental posterior wedge osteotomies of the lumbar vertebrae for correction of kyphosis in ankylosing spondylitis. A report on 5 cases”. *Reumatizam* 2001;48: 19-22.
15. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K, Bekavac-Bešlin M, Mijić A. “Laparoscopic cholecystectomy in heart-transplanted patient: a case report”. *Acta Clinica Croatica* 1996; 35: 39-40.
16. Horžić M., Korušić A., Bunoza D., Marić K., Bušić Ž. “Changes in blood coagulation parameters as a consequence of carbon dioxide pneumoperitoneum”. *Acta Clinica Croatica* 1997., 36:105-107.
17. Horžić M., Bunoza D., Marić K. “Laboratory findings during the process of wound healing”. *Acta Clinica Croatica* 1997., 36:125-129.
18. Horžić M., Bunoza D., Marić K., “Regularity of tissue oedema pressure during primary healing”. *Acta Clinica Croatica*, 1998., 37:17-19.
19. Horžić M, Martinac P, Bušić Ž, Marić K, Bunoza D. “Difficulties in the diagnostics of Crohn’s disease” *Medicina* 1994; 30: 25-28
20. Horžić M, Martinac P, Bušić Ž, Marić K, Bunoza D. “Radical surgical treatment of gastric carcinoma” *Medicina* 1994; 30: 29-31

21. Horžić M, Bunoza D, Marić K. "Malignant gastric tumors: diagnosis and treatment"  
Libri Oncol 1996; 25:73-76.
22. Tudorić I, Briški A, Dragić I, Židak D, Peršec J, Husedžinović I. Intermittent spinal anesthesia – a viable alternative in hybrid vascular procedures?. Periodicum biologorum, 115 (2013), 2; 179-183

### **Kongresna priopćenja:**

1. Horžić M, Marić K, Bunoza D: "Racionalno kirurško liječenje Crohnove bolesti". Prvi hrvatski gastroenterološki kongres (Zagreb, 24-26.11.1994.)
2. Horžić M, Bunoza D, Marić K: "Evaluacija Ransonovih prognostičkih faktora u naših bolesnika oboljelih od akutnog pankreatitisa". Prvi hrvatski gastroenterološki kongres (Zagreb, 24-26.11.1994.)
3. Horžić M, Bunoza D, Marić K: "Ispravnost predoperacijske dijagnoze karcinoma želuca". Prvi hrvatski gastroenterološki kongres (Zagreb, 24-26.11.1994.)
4. Horžić M, Marić K, Bunoza D: "Neke poteškoće kod laparoskopske kolecistektomije". 2. hrvatski kongres endoskopske kirurgije (Varaždin, 15-16.12.1994.)
5. Horžić M, Dusper B, Marić K, Bunoza D: "Značaj prijeoperacijske dijagnoze za kirurško liječenje cističnih i polinodoznih eutireotičnih struma". 1. hrvatski endokrinološki kongres (Trakošćan, 1-4.06.1995.)
6. Horžić M, Martinac P, Bušić Ž, Marić K, Bunoza D: "Pogreške u otkrivanju Crohn-ove bolesti". Prvi kongres Hrvatskog društva digestivnih kirurga (Opatija, 28-30.09.1995.)
7. Horžić M, Martinac P, Bušić Ž, Bunoza D, Marić K: "Radikalno kirurško liječenje karcinoma želuca". Prvi kongres Hrvatskog društva digestivnih kirurga (Opatija, 28-30.09.1995.)
8. Horžić M, Bunoza D, Marić K: "Uloga transfuzije u ratnoj kirurgiji". Prvi hrvatski kongres hematologa i transfuziologa (Zagreb, 7-9.11.1995.)
9. Horžić M, Korušić A, Marić K, Bunoza D: "Prikaz slučaja – laparoskopska kolecistektomija u bolesnika s transplantiranim srcem". Treći hrvatski kongres endoskopske kirurgije (Duga Uvala, 14-15.12.1995.)
10. Horžić M, Korušić A, Bunoza D, Marić K, Bušić Ž: "Utjecaj povećanog intraabdominalnog tlaka kod laparoskopskih kolecistektomija na koagulacijske vrijednosti krvi". Treći hrvatski kongres endoskopske kirurgije (Duga Uvala, 14-15.12.1995.)

11. Horžić M, Korušić A, Marić K, Bunoza D: "Changes of blood coagulation values as a consequence of carbon dioxide pneumoperitoneum". Treći kongres endoskopske kirurgije Slovenije s međunarodnim sudjelovanjem (Rogla, 28-29.03.1996.)
12. Židak D. "Hiperkapnija tijekom laparoskopske hernioplastike" 10. interseksijski sastanak Hrvatskog I Slovenskog društva za intenzivnu medicinu. Zagreb, 17-18-10. 2003.
13. Židak D, Židak M, Tudorić-Đeno I, Milić M, Presečki I "Unilateralni spinalni blok u ASA IV bolesnice –prikaz slučaja". 4. hrvatski kongres iz regionalne anestezije i analgezije, Zagreb, 16-18.06.2011.
14. Židak D, Židak M, Župčić M, Korušić A, Tudorić-Đeno I, Graf-Župčić S. Combined peripheral blocks for upper and lower extremities in polytrauma patient: case report
15. Tudorić-Đeno I, Briški A, Dragić I, Židak D, Peršec J, Husedžinović I. Intermittent spinal anesthesia- a viable alternative in hybrid vascular procedures. 5.International symposium on regional anaesthesia and pain therapy. Zagreb, 14-15.06 2013.
16. Klarić V, Šribar A, Peršec J, Milić M, Židak D. Treba li procijeniti rizik opstruktivne apneje u snu prije oralnokirurškog zahvata? Acta Stomatologica Croatica / Tarle, Zrinka (ur.). Zagreb : Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2017. str. 254-254
17. Židak D, Židak M, Korušić A, Milić M. „Opća anestezija u bolesnice s epidermolysis bullosa dystrophica - prikaz slučaja". 3rd Croatian Congress of Airway management with International participation, Zagreb 28-29.09.2018.