СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА БОЛКА ПРИ ХИРУРГИЯ В КОРЕМЕН ОТДЕЛ (ОБЗОР)

Атанас Занев[1,2], Боряна Найденова[1]

[1]Катедра по анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна
[2]Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN IN ABDOMINAL SURGERY. A REVIEW

Atanas Zanev[1,2], Boryana Naydenova[1]

[1]Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Следоперативната болка е една от основните причини за настъпили ранни постоперативни усложнения. Тя влияе върху сърдечносъдовата, дихателната, ендокринната, нервната и други системи. Лошият й контрол може да доведе до повишена заболеваемост и смъртност, хронифициране на болката и удължен болничен престой. В съвременната медицина се използват множество техники и медикаменти за лечение на острата постоперативна болка, всяка от които със своите ограничения. Цел на настоящия обзор е да обобщи съвременните тенденции в постоперативната аналгезия, използвани при хирургия в долен коремен отдел.

Ключови думи: *следоперативно обезболяване, опиати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), епидурална аналгезия, инфилтративни техники на обезболяване, мултимодална аналгезия*

ABSTRACT

Postoperative pain is one of the main causes of early postoperative complications. It affects the cardiovascular, respiratory, endocrine, nervous, and other systems. Poor control can lead to increased morbidity and mortality, chronic pain, and prolonged hospital stay. In modern medicine, many techniques and medications are used to treat acute postoperative pain, each with its limitations. The aim of this review is to summarize current trends in postoperative analgesia used in lower abdominal surgery.

Keywords: *postoperative analgesia, opiates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), epidural analgesia, infiltrative analgesia techniques, multimodal analgesia*

ВЪВЕДЕНИЕ

Болката, получена след хирургична интервенция, продължава да бъде основно предизвикателство за медицината по целия свят. Лошият контрол на постоперативната болка може да забави възстановяването, рехабилитацията и да удължи болничния престой. Сегашните познания позволяват по-добро разбиране на физиологията, фармакологията и механизма на болката. Въпреки това процентът на пациенти, страдащи от постоперативна болка, остава значим. Според публикувани данни за САЩ той достига до 80% и само половината от пациентите получават адекватно обезболяване (19).

В литературата могат да се открият много и различни дефиниции за болка. Най-голяма популярност има определението, дадено от Международната асоциация за изследване на болката (от англ. *International Association for the Study of Pain, IASP*). През 2020 г. излиза последната ревизия, според която болката е „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с или наподобяващо действително или потенциално увреждане на тъканите" (34).

Хирургичната болка е специфичен вид остра болка на „новото време". Тя се появява с развитието на хирургията и има една уникална характеристика – предсказуема е и съответно, предотвратима.

Повечето протоколи за постоперативно обезболяване са направени по унифициран принцип "един размер пасва на всички" (от англ. "*one size fits all*"), при който с един протокол се лекуват различни причини за болка. Ефективността на аналгетичната техника зависи от типа на хирургичната интервенция, вида (висцерална или соматична), локализацията, интензитета и продължителността на болката (16).

Съвременните способи за постоперативно обезболяване включват няколко аспекта, в основата на които стои създадената от СЗО „аналгетична стълбица" при лечението на карциномна болка. Впоследствие тази концепция е възприета и при протоколите за лечение на остра болка, но се прилага в обратен ред - фиг. 1.



Фиг. 1. Стълба на обезболяването, адаптирана по препоръките на СЗО (4)

ФАРМАКОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА ЗА СИСТЕМНО ОБЕЗБОЛЯВАНЕ

Опиоидни аналгетици

Класическата основа на терапията на болката са опиоидите. Те действат като агонисти на централните и периферните опиоидни рецептори. Според клиничния ефект се делят на силни и слаби опиати.

Опиоидите могат да се прилагат по много различни начини: перорално, ректално, сублингвално, трансдермално, подкожно, интрамускулно, венозно, невроаксиално, периневрално. Интрамускулното приложение е предпочитано в практиката, тъй като се възприема като по-лесно и безопасно от венозното, но е свързано с широки колебания в плазмената концентрация. Интермитентното венозно приложение гарантира сигурна плазмена концентрация, но може да доведе до високи пикови нива. Интравенозната инфузия води до постоянно ниво в кръвта, но крие риск от кумулиране на дозата. Всички опиоиди, с изключение на *Remifentanil*, имат активни метаболити, които могат да доведат до по-силен от очаквания ефект при нарушена екскреция или продължителна употреба (21).

Контролираната от пациента аналгезия (от англ. *Patient-controlled analgesia, PCA*) се използва все по-широко и в България за овладяване на следоперативната болка. Предимствата на тази техника са, че пациентът може да получи облекчаване на болката, без да е необходимо присъствие на медицински персонал и не се изискват болезнени манипулации. Безопасността на този метод зависи от правилното програмиране и функциониране на помпата, а не от начина на употреба от

страна на самия пациент (43). Ако се използва режим на непрекъсната инфузия, може да се постигне по-стабилна плазмена концентрация и съответно по-добро обезболяване, но крие риск от акумулиране на ефектите и проява на нежелани реакции.

Оралните опиоиди могат да бъдат много ефективни и се използват за бързо отвикване на пациентите от парентерална опиоидна терапия, като по този начин позволяват по-ранно изписване от болницата. Този път на приложение не е подходящ в ранния следоперативен период, особено при коремни операции.

Въпреки че са много ефективни аналгетици, опиоидите имат редица нежелани странични ефекти, което обяснява и търсенето на алтернативи в наши дни. Част от тях са представени на табл. 1.

Табл. 1. Най-често съобщавани странични ефекти от приложението на опиоидни аналгетици, адаптирани по Rogers (37)

Неврологични	седация
	главоболие
	делир/объркаост
	замъглено зрение
	световъртеж
Гастро интестинални	гадене
	повръщане
	намален чревен мотилитет
Кожни	сърбеж
	изпотяване
Свързани с автономна нервна система	ксеростомия
	ретенция на урината
	ортостатична хипотония
	брадикардия
Други	толеранс
	зависимост
	опиоид индуцирана хипералгезия

Респираторната депресия е животозастрашаващо усложнение от опиоидната употреба. Дори и с възможностите на съвременната медицина не е достъпен в клиничната практика високочувствителен инструмент за наблюдение на респираторната депресия при екстубирани пациенти. Пулсовият оксиметър може да се използва за мониторинг на респираторната функция. Недостатък на метода е, че няма добра показателност за наличие на хиповентилация, особено при пациенти на кислородотерапия. При постоперативните пациенти, които получават допълнително кислород, пулсоксиметърът открива респираторна депресия твърде късно. Кислородът поддържа кислородното насищане, докато артериалното парциално налягане на въглероден диоксид може да нарасне до над 100 mmHg (18).

Клиничната ефективност и поносимостта на опиатната терапия могат да се компрометират и от развитието на два феномена: опиат индуцирана хипералгезия (ОИХ) и опиатен толеранс (ОТ).

Принципната разлика между двата процеса е, че покачването на дозата на опиата при ОИХ не води до поява на ефект (обезболяване), докато при ОТ – това е точно обратно, т.е. болката намалява. Под опиатен толеранс (фармакологично понятие) следва да се разбира състоянието, при което приложението на медикамента с времето се съпровожда от прогресивно отслабване на ефектите му, поради което за постигане на аналгетично действие е необходимо непрекъснато покачване на дозата.

Както при хроничната, така и при острата болка е възможно влошаване на болковата симптоматика след включване или в хода на опиатната терапия. Двата процеса ОИХ и ОТ се дължат на неврогенни механизми, променящи пластицитета на нервната система на ниво периферни нерви, гръбначен мозък и ЦНС. Въпреки общата им генеза двата процеса са принципно различни и се повлияват по различен начин (1).

Известно е, че опиоидите са независим фактор за появата на гадене и повръщане. Интраоперативната употреба на опиоиди не е единствен и постоянен стимул за изявата на постоперативно гадене и повръщане (от англ. *Postoperative Nausea and Vomiting. PONV*). Забавеният чревен мотилитет при приложението на опиати често е причина за развитие на постоперативен илеус, особено при колоректална хирургия. Това може да доведе до забавено възстановяване, удължен болничен престой и повишена заболеваемост в постоперативния период (42).

Въпреки множеството доказани странични ефекти употребата на опиати в днешно време дори се увеличава, както за хоспитализирани, така и за амбулаторни пациенти. Ретроспективно проучване, базирано на над 300 000 оперирани пациенти в САЩ, показва, че около 95% получават опиоидни аналгетици (28). Изключително високата им употреба е свързана с развитието на т.нар. опиоидна криза. Смята се, че в САЩ всеки ден 128 души умират от предозиране с опиа-

ти. Четиридесет процента от тези случаи са свързани с опиоиди, отпускани по медицинско предписание (11).

Поради това днес се разработват все повече стратегии за използване на т.нар. анестезия и аналгезия без опиати (от англ. *opioid-sparing analgesia and anesthesia*), целяща намаляване на използваните дози и редуциране на появата на странични ефекти по време на анестезията и в следоперативния период (14).

Широката употреба на опиати обаче продължава поради факта, че са с добра ефективност при лечението на средна и тежка по интензитет болка, могат да се използват в различни фармакологични форми и са добре познати в клиничната практика.

Краткосрочната употреба на опиоиди под строг клиничен контрол като вътреболнична употреба за следоперативна болка е подходяща, но дори в тези случаи може да се предпочете комбинирана терапия или неопиоидна терапия. Ползите от използването на опиоиди дори при краткотрайна остра болка са предмет на дискусии (31).

Неопиоидни аналгетици

Неопиоидните аналгетици са алтернатива на опиатите и също са широко застъпени в клиничната практика в световен мащаб и в България.

Acetaminophen (Paracetamol)

Познат в практиката от повече от 125 г. Acetaminophen се използва за обезболяване следоперативно както при отворена, така и при лапароскопска хирургия. Въпреки че механизмът на действието не е окончателно изяснен, се смята, че част от аналгетичното му действие е резултат от централно инхибиране на циклооксигеназата (COX) с много слаби периферни ефекти (17). Възможността за венозно, ректално и перорално приложение го прави отлична част на мултимодалната аналгезия.

Доказаната хепатотоксичност на Acetaminophen ограничава използването му при някои групи пациенти. Той е сред първите причини за остра чернодробна недостатъчност в САЩ (38).

Metamizole(Analgin)

Използван още от началото на XX век, Metamizole е един от най-често предписваните медикаменти за лечение на болка както в болнична, така и в домашна среда. Има много добър аналгетичен и слаб противовъзпалителен ефект. Механизмът на действие не е напълно изяснен, но ефектите му се приписват на инхибиране образуването на простагландин E2 (PGE2) от неговия метаболит 4-метил-амино-антипирен. Освен това Metamizole може да блокира хипералгезията, индуцирана от PGE2-инхибитори (22).

Намира широко приложение в много страни от Европа, Азия и Южна Америка, но поради потенциално животозастрашаващите странични ефекти като агранулоцитоза и чернодробна недостатъчност е забранен за употреба в САЩ, Австралия, Канада и някои европейски държави (7).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС действат чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (COX), който е свързан със синтеза на простагландини. Простагландините са отговорни за болката, втрисането и вазодилатацията в отговор на травма. Основният недостатък на тези лекарства е, че също така блокират полезните ефекти на простагландините. Според това кой подтип ензим блокират се разделят на неселективни (COX1 и COX2) и селективни (COX2) инхибитори.

НСПВС се използват широко за лечение при болка и възпаление. Те могат да се прилагат като адювантна терапия или алтернатива на опиевите агонисти. Широко приложение намират при новата концепция за аналгезия и анестезия без опиати (от англ. opioid-free anaesthesia)(13). Тази група лекарства е особено полезна при овладяване на болка, свързана с миниинвазивната хирургия. Съпътстващите странични ефекти включват: пептична язвена болест, стомашно-чревен кръвоизлив, бъбречна дисфункция, променена чернодробна функция и дисфункция на тромбоцитите, бронхоспазъм и др. Освен това употребата им при коремна хирургия се свързва с повишен риск от инсуфициенция на анастомозите. Ограничено е приложението им при пациенти със сърдечни и съдови заболявания поради потенциалния тромбогенен ефект (15). Това може да ограничи използването им по време на перипоративния период.

Селективните COX2 инхибитори имат добър аналгетичен и противовъзпалителен ефект и избягват част от нежеланите лекарствени реакции на останалите НСПВС. Все повечето данни за кардиотоксичния им ефект обаче ограничава масовата им употреба (6).

Интравенозно приложение на локални анестетици (Lidocaine)

Системният обезболяващ ефект при интравенозно приложение на Lidocaine е познат повече от 50 години в медицинската практика. Днес ин-

тересът към това приложение отново се засилва. Дозировка от 1.5 до 2 mg/kg се прилага преди началото на хирургическата интервенция, последвана от 24-часова инфузия. Докладваните положителни ефекти са свързани с намаляване на опиоидната консумация, превенция от PONV, паралитичен илеус, намален стрес отговор в резултат на хирургичната интервенция (41).

Въпреки добрите резултати, рутинното обезболяване с интравенозен Lidocaine не е широко разпространено в практиката поради нуждата от постоянна инфузия, опасността от системна токсичност на локалния анестетик и необходимостта от постоянно мониториране функцията на сърдечносъдовата система (12).

АДЮВАНТНИ АНАЛГЕТИЧНИ СРЕДСТВА

Антиконвулсанти

Добре познати при лечението на хронична болка антиконвулсантите намират все по-голямо приложение в ранното следоперативно обезболяване. Смята се, че намаляват постоперативната болка, опиоидната консумация и PONV. Нежеланите им реакции, свързани със седация и световъртеж, ограничават клиничната им употреба (12).

N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) рецепторни антагонисти (Ketamine, Magnesium)

Активиране на NMDA-рецепторите от глутамат, който се освобождава от възбудни невроналните синапси, улеснява разпространението на ноцицептивния сигнал. Това се свързва със състояние на остра и хронична болка, както и индуцирана от опиоиди толерантност и хипералгезия. Няколко медикамента са антагонисти на тези възбудни рецептори, като в практиката се използват Ketamine и Magnesium (23). Значително по-познат и употребяван с тази цел е венозният анестетик Ketamine. Данните за потенциране на невро-мускулната блокада по време на анестезия и ефектите върху сърдечносъдовата система на Magnesium лимитират широката му употреба (39).

Alpha-2 агонисти (Clonidine, Dexmedetomidine)

Агонистите на α-2 адренергичните рецептори намаляват симпатиковата активност и освобождаването на норадреналин в централната и периферната нервна система. Това има множество ефекти включително потискане пътя на болката и освобождаване на субстанция Р. Нежелани реакции като тежка хипотония, брадикардия, седация могат да ограничат използването им (27).

Глюкокортикостероиди (Dexamethasone)

Интравенозно приложен Dexamethasone често се използва с цел периоперативна профилактика на PONV. Метаанализ показва, че предоперативното приложение на интермитентни дози Dexamethasone (0.11-0.2 mg/kg) осигурява добър постоперативен аналгетичен ефект и може да се включи като част от мултимодалната аналгезия. Това може би се дължи на потискането на простагландиновата функция и намаления периоперативен оток на раневата повърхност (40). Метаанализ върху 37 проучвания заключава, че няма доказателства еднократната доза Dexamethasone да повишава риска от следоперативна системна или ранева инфекция, забавено зарастване на раната, но значително повишава нивото на кръвна захар през първите 12 часа след операцията, макар и с ниско качество на доказателствената стойност за този резултат (33).

РЕГИОНАЛНИ ТЕХНИКИ ЗА ОБЕЗБОЛЯВАНЕ

През последните години се наблюдава все по-голям интерес към регионалните техники за интра- и постоперативно обезболяване. Предаването на болковия сигнал се прекъсва чрез блокиране на натриевите каналчета в невроните. За тази цел се използват локални анестетици. Регионалните техники осигуряват отличен контрол на болката (35).

Епидурална анестезия

Епидуралната аналгезия се е смятала за „златен стандарт“ в постоперативното обезболяване при големи хирургични интервенции. Позитивите от използването на техниката са добре проучени и възприети в практиката (35). При по-нови проучвания и задълбочен анализ обаче не се установява намалена смъртност при приложение на епидурална аналгезия, съпоставена с използване на обща анестезия и опиати (36). Подобрената хирургична техника, ранното постоперативно раздвижване и активната рехабилитация при коремна и гръдна хирургия имат значително по-добър протективен ефект върху развитието на белодробни усложнения следоперативно, в сравнение с описаните при приложението на висока епидурална аналгезия (10). Широко застъпената постоперативна профилактика с нискомолекулярен хепарин и ранното раздвижване също редуцират ползите от употребата на епидурална аналгезия за профилактика на ДВТ и БТЕ. Това подлага под въпрос нуждата от рутинното й приложение в абдоминалната хирургия (5).

Днес се смята, че рисковете от тежки неврологични усложнения при епидурална аналгезия са по-високи, отколкото се е смятало преди. Рискът от кървене и образуване на хематом е доказано по-голям при епидурална аналгезия (1:26 400) в сравнение с този при спинална анестезия (1:775 000) (32). Други данни от проучване сред над 35 000 пациенти в САЩ показват дори още по-висока честота на тежки усложнения: сърдечен арест 1:5000, епидурален абсцес 1:27 000 и епидурален хематом 1:5400 (29).

За да се смята за успешна, епидуралната аналгезия трябва да позволява ранна следоперативна мобилизация, т. нар. ходеща епидурална аналгезия, както е в протоколите за ускорено възстановяване (от англ. Enhanced Recovery After Sugery, ERAS) и да функционира ефективно през цялата продължителност на лечението (обикновено 48 до 72 часа след операцията). Освен това пациентите с епидурална аналгезия изискват стриктно наблюдение и познаване на техниката от страна на обслужващия медицински персонал.

По тези причини към момента епидуралната аналгезия не се препоръчва като стандартна анестетична техника от протоколите ERAS и PROSPECT (24,34). Епидуралната аналгезия остава „златен стандарт“ само за обезболяване при нормално раждане (35).

В съвремието значителното увеличаване на употребата на медикаменти, влияещи на коагулацията, изисква допълнителна подготовка и създава ограничения при използването на епидурална аналгезия. Част от тези медикаменти нямат специфични антидоти, нямат подходящи лабораторни тестове, показващи възстановяване на нормалната коагулация (като например Rivaroxaban и Dabigatran). Това налага да се уточни последният прием на медикамента, което понякога е неясно. Наложително е да се проследява допълнително и бъбречната функция на пациента. Въпреки че няма абсолютен консенсус относно стойностите на коагулационните показатели, повечето клиницисти се въздържат от поставяне на епидурален катетър при стойности на *INR* (от англ. *International Normalised Ratio*) над 1.4 и на тромбоцити под $75x10^9$ (12).

Няма убедителни доказателства, че епидуралната техника е от съществено значение или по-добра от обикновените инфилтративни техники, базирани на локална анестезия (36).

Периневрални техники за обезболяване (регионални блокади с локален анестетик)

Установено е, че периферните нервни блокове са високоефективни при периоперативното обезболяване, като се прилагат разнообразни техники, обхващащи на практика всяка част от тялото. Инфилтрацията на локален анестетик се осъществява едноетапно (от англ. ‚*single-shot*) или чрез продължителна инфузия през катетър. И в двата случая се постига намаляване на общата опиатна консумация и изявата на страничните им ефекти като PONV, седация, дихателна депресия, задръжка на урина и др. (25).

Въвеждането на ултразвукова навигация при изпълнението на периферни нервни блокади значително подобрява успеваемостта и намалява риска от усложнения. Въпреки това много от анестезиолозите все още не използват тези техники в рутинната си практика. Няколко проучвания в САЩ и Европа показват, че честотата на перинервалните блокади остава ниска от 5% до 12% за хоспитализираните пациенти, около 8% за амбулаторните пациенти (26).

Инфилтративни техники на аналгезия с локален анестетик

Използването на техники, приложени от хирурга, все повече нараства и се развива, замествайки използването на епидуралния и перинервалния катетърен път на приложение на локалните анестетици за обезболяване. Класическите методи са ефективни, но изискват по-голяма опитност на анестезиолога, необходимо е проследяване и е възможно да се развият проблеми, свързани с катетърната техника, като разместване, запушване, прегъване, директно попадане на локален анестетик в кръвообращението и прояви на системна токсичност (35).

В резултат на това през последното десетилетие значително нарасна интересът към инфилтративните техники като самостоятелна анестетична техника или като част от мултимодалната аналгезия. Основното предимство е директното действие на локалния анестетик на мястото на хирургичната интервенция и избягването на нежеланите лекарствени реакции на опиоидите.

За обезболяване на хирургични интервенции в коремен отдел и малък таз могат да се използват различни инфилтративни анестетични техники: TAP-блок, Rectus Sheath -блок, Ilioinguinal и Iliohypogastric-блок, Quadratus Lumborum-блок. Целта на всички техники е инфилтрация на локален анестетик между съответните мускули и фасции с цел блокиране на предаването на импулси, преминаващи по тораколумбалните нерви.

Една от тези техники, свързана с обещаващи резултати за ефективността и сигурността на обезболяването, е блокът на трансверзална-

та абдоминална равнина (от англ. *Transversus abdominis plane block*, TAP). TAP-блок успешно се използва при операции в областта на корем и малък таз. Това дава основанията да се включи като препоръка за постоперативно обезболяване в протоколите *ERAS* (30).

КРИОТЕРАПИЯ

Криотерапията е нова нефармакологична техника, използвана за облекчаване на болка след мускулно-скелетни наранявания, големи хирургични интервенции и вагинално раждане. Освен това криотерапията има много положителни физиологични свойства и ефекти, а именно намаляване на периоперативната травма върху нервите, отока, кръвоизливите, ензимната активност и общото увреждане на тъканите (8). Смята се, че криотерапията повишава прага на болката и толерантността чрез намаляване на скоростта на нервната проводимост и мускулния спазъм (9).

ЛИЧЕН ОПИТ

В нашето лечебно заведение се извършват средно по 250 оперативни интервенции на месец. Ние успешно прилагаме аналгезията и мултимодалния подход в лечението на хирургичната болка. Имаме споделен клиничен опит с употребата на PCA-помпи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белитова М ., Карадимов Д. Опиат индуцианана хипералгезия/Опиатен толеранс – двете страни на една и съща монета. Анестезиология и интензивно лечение. 2011; XL/2.
2. Иванова П ., Младенов Н., Личев Д., Платиканов В. Приложение на Dexamethasone като адювант към локалния анестетик при изпълнение УЗ-навигиран феморален блок за постоперативно обезболяване при пациенти след ендопротезиране на колянната става. Анестезиология и интензивно лечение. 2018; XLVII/3.
3. Илиева К., Младенов Н., Иванова П., Занев А., Чаушева К., Платиканов В.
4. Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Banz VM, Jakob SM, Inderbitzin D. Review article: improving outcome after major surgery: pathophysiological considerations. Anesth Analg. 2011;112:1147–55.
6. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. 2020;180:114147.
7. Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. Clin Pharmacol Ther. 2021;109:1373–5.
8. Chumkam A, Pongrojpaw D, Chanthasenanont A, Pattaraarchachai J, Bhamarapravatana K, Suwannarurk K. Cryotherapy Reduced Postoperative Pain in Gynecologic Surgery: A Randomized Controlled Trial. Pain Res Treat. 2019;2019:2405159.
9. Clemence J, Malik A, Farhat L, Wu X, Kim KM, Patel H, et al. Cryoablation of Intercostal Nerves Decreased Narcotic Usage After Thoracic or Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2020;32:404–12.
10. Dm P, N E, E M, C R, Mr T. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. Arch Surg Chic Ill 1960. 2008;143.
11. Eidbo SA, Kropp Lopez AK, Hagedorn JD, Mathew V, Kaufman DE, Nichols SD, et al. Declines and regional variation in opioid distribution by U.S. hospitals. PAIN. 2022;163:1186–92.
12. Fawcett WJ, Baldini G. Optimal analgesia during major open and laparoscopic abdominal surgery. Anesthesiol Clin. 2015;33:65–78.
13. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38:169–72.
14. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Ilfeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. Expert Opin Pharmacother. 2019;20:949–61.
15. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KWE, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. Br J Surg. 2012;99:721–7.
16. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? Br J Anaesth. 2005;94:710–4.
17. Groudine S, Fossum S. Use of intravenous acetaminophen in the treatment of postoperative pain. J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses. 2011;26:74–80.
18. Hutton P, Clutton-Brock T. The benefits and pitfalls of pulse oximetry. BMJ. 1993;307:457–8.
19. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health).

20. Ivanova PM, Mladenov N, Zanev A, Platikanov VH, Ilieva K. Application of dexamethasone as an adjuvant to the local anesthetic in the performance of a US-guided femoral block for postoperative analgesia on patients after total knee joint replacement. Scr Sci Medica. 2018;50:26–33.

21. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. Mayo Clin Proc. 2015;90:957–68.

22. Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. Pol J Vet Sci. 2014;17:207–14.

23. Kreutzwiser D, Tawfic QA. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. CNS Drugs. 2019;33:347–74.

24. Lemoine A, Witdouck A, Beloeil H, Bonnet F, PROSPECT Working Group Of The European Society Of Regional Anaesthesia And Pain Therapy (ESRA). PROSPECT guidelines update for evidence-based pain management after prostatectomy for cancer. Anaesth Crit Care Pain Med. 2021;40:100922.

25. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2019;130:745–55.

26. Memtsoudis SG, Danninger T, Rasul R, Poeran J, Gerner P, Stundner O, et al. Inpatient falls after total knee arthroplasty: the role of anesthesia type and peripheral nerve blocks. Anesthesiology. 2014;120:551–63.

27. Naja ZM, Khatib R, Ziade FM, Moussa G, Naja ZZ, Naja ASE, et al. Effect of clonidine versus dexmedetomidine on pain control after laparoscopic gastric sleeve: A prospective, randomized, double-blinded study. Saudi J Anaesth. 2014;8:S57-62.

28. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013;27:62–70.

29. Paul JE, Buckley N, McLean RF, Antoni K, Musson D, Kampf M, et al. Hamilton acute pain service safety study: using root cause analysis to reduce the incidence of adverse events. Anesthesiology. 2014;120:97–109.

30. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. Med Oncol. 2018;35:95.

31. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Breve F, Taylor R, Wollmuth C, et al. Can NSAIDs and Acetaminophen Effectively Replace Opioid Treatment Options for Acute Pain? Expert Opin Pharmacother. 2021;22:1119–26.

32. Pitkänen MT, Aromaa U, Cozanitis DA, Förster JG. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. Acta Anaesthesiol Scand. 2013;57:553–64.

33. Polderman J a. W, Farhang-Razi V, van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients – an abridged Cochrane systematic review. Anaesthesia. 2019;74:929–39.

34. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. PAIN. 2020;161:1976–82.

35. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol EJA. 2016;33:160–71.

36. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? Reg Anesth Pain Med. 2012;37:310–7.

37. Rogers Emma. Four Strategies for Managing Opioid-Induced Side Effects in Older Adults [Internet]. Consultant360. 2013.

38. Rotundo L, Pyrsopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. World J Hepatol. 2020;12:125–36.

39. Shin H-J, Na H-S, Do S-H. Magnesium and Pain. Nutrients. 2020;12:E2184.

40. Singh PM, Borle A, Kaur M, Trikha A, Sinha A. Opioid-sparing effects of the thoracic interfascial plane blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. Saudi J Anaesth. 2018;12:103–11.

41. Sridhar P, Sistla SC, Ali SM, Karthikeyan VS, Badhe AS, Ananthanarayanan PH. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial. ANZ J Surg. 2015;85:425–9.

42. Tevis SE, Kennedy GD. Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future. Clin Colon Rectal Surg. 2016;29:246–52.

43. Weintraud M, Marhofer P, Bösenberg A, Kapral S, Willschke H, Felfernig M, et al. Ilioinguinal/ Iliohypogastric Blocks in Children: Where Do We Administer the Local Anesthetic Without Direct Visualization?: Anesth Analg. 2008;106:89–93.

Адрес за кореспонденция:
Атанас Занев
Катедра по анестезиология, спешна и интензивна медицина, МУ-Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: naskozanev@gmail.com