

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Ana Janićijević

**UTICAJ PRIMENE I REDOSLEDA DAVANJA
KETAMINA I MAGNEZIJUM-SULFATA NA
SMANJENJE POSTOPERATIVNOG BOLA KOD
PACIJENATA PODVRGNUTIH
LAPAROSKOPSKOJ HOLECISTEKTOMIJI**

Rad uže specijalizacije

Mentor: Prof. dr Sonja Vučković

Komentor: Prof. dr Predrag Stevanović

Beograd, 2020. god

ZAHVALNOST

Hvala suprugu Ivanu, sinu Lazaru i ostaloj porodici, prijateljima, mentorima, kolegama anesteziolozima, specijalizantima i anestetičarima koji su me bezgranično podržavali u mojim naporima da dođem do cilja.

SADRŽAJ

UVOD.....	1
CILJEVI RADA.....	13
METOD RADA.....	14
REZULTATI.....	19
DISKUSIJA.....	38
ZAKLJUČAK.....	47
LITERATURA.....	49

1. UVOD

1.1 Postoperativni bol i posledice

Postoperativni bol je i dalje veoma rasprostranjen i još uvek podcenjen problem. Velike studije su pokazale da uprkos napretku terapije bola, i dalje znatan broj pacijenata pati od srednje teškog i teškog postoperativnog bola^{1,2}. Tako je pokazano da više od 80% pacijenata koji se podvrgavaju hirurškim procedurama iskuse akutni postoperativni bol, a 75% pacijenata opisuju akutni bol kao srednje težak, težak ili ekstreman³. Rani bol nakon laparoskopije može biti sličnog inteziteta ili čak mnogo jači nego nakon otvorene hirurgije⁴.

Nekontrolisani bol, kao i onaj slabo kontrolisani, nije samo neprijatno iskustvo nakon hirurgije, već pokreće odgovor na stres, zajedno sa hirurškom traumom samom za sebe, sa potencijalom da dovede do veoma različitih komplikacija⁵. Kao posledica hirurškog oštećenja tkiva, nociceptivni stimulusi dovode do stimulacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, sa pojačanom sekrecijom kataboličkih hormona kao što su kortizol, glukagon, hormon rasta i kateholamini, kao i inhibicije anaboličkih hormona poput insulina i testosterona. Ovo dovodi do pojačane mobilizacije supstrata sa rezultujućom hiperglikemijom, proteolizom i lipolizom. Sve to može dovesti do insulinske rezistencije, mišićne slabosti, smanjene produkcije kolagena, imunodeficijencije, usporenog zarastanja rana. Kateholaminima indukovana tahikardija, povećana kontraktilnost miokarda, povećano naknadno opterećenje leve srčane komore pritiskom (eng. afterload), kao i hipervolemija nastala zbog povećanog lučenja antidiuretskog hormona (ADH), arginin vazopresina (AVP) i aldesterona značajno povećavaju zahtev miokarda

za kiseonikom i precipitiraju ishemiju i srčanu insuficijenciju. Plućna funkcija takođe može biti značajno poremećena, tako da su atelektaza, pneumonija i arterijska hipoksemija česte postoperativne komplikacije, sa učestalošću oko 70% kod pacijenata nakon gornje abdominalne hirurgije. Kod visokorizičnih pacijenata kardiovaskularne i plućne disfunkcije mogu značajno povećati postoperativni morbiditet i mortalitet⁶. Povećani tonus simpatikusa može dovesti do paralitičkog ileusa. Povećano lučenje kortizola, antidiuretskog hormona, aldosterona, kateholamina, angiotenzina i prostaglandina smanjuje protok krvi kroz bubrege i može dovesti do bubrežne insuficijencije⁷. Na terenu nesuprimiranog bola može doći do razvoja postoperativne kognitivne disfunkcije i razvoja hroničnog bola⁵. Upravo iz svih navedenih razloga, optimalni tretman postoperativnog bola može dovesti do bržeg oporavka, boljeg ishoda i kraće dužine boravka u bolnici⁸.

Program unapređenog postoperativnog oporavka (*Enhanced Recovery After Surgery - ERAS*) ističe važnost efektivne postoperativne analgezije kao deo sveukupnog procesa oporavka pacijenata⁹. Terapija bola je sada jasno prepoznata kao jedan od tri fundamentalna aspekta postoperativnog oporavka zajedno sa ranom mobilizacijom i nutricijom⁵.

1.2 Hirurška trauma i nocicepcija

Kako bi se razvile terapijske opcije što veće efikasnosti i što manjeg rizika od neželjenih događaja, neophodno je steći uvid u mehanizme postoperativnog bola¹⁰. Hirurška incizija i manipulacija tkivom dovodi do dezintegracije ćelija i oslobađanja velikog broja intracelularnih medijatora. Ovo uključuje kalijum, jone vodonika, adenzin, prostanoide, bradikinin (BK), histamin (5-HT), nervne faktore rasta, citokine i hemokine. To sve dovodi do aktivacije i senzitivacije (tzv. periferne senzitivacije) perifernih nociceptora A δ i C, što inicira influks

kalcijuma (Ca^{2+}) kroz jonske kanale i stvaranje generatorskog potencijala. Generatorski potencijal depolarizuje distalni segment aksona i dovodi do ulaska jona natrijuma (Na^+) i širenja akcionog potencijala duž nervnog vlakna. Ova ortodromna transmisija dovodi do oslobađanja peptida – supstance P (sP), holecistokinina (CCK) i peptida srodnog kalcitoninu iz perifernih završetaka nociceptora. Supstanca P je dalje odgovorna za oslobađanje BK i 5-HT iz mast ćelija i trombocita, što dalje povećava vaskularnu permeabilnost i stimulaciju nociceptora. Svi ovi procesi dovode do **primarne hiperalgezije**^{7,11}, koja predstavlja sniženi prag i pojačan odgovor nociceptivnih neurona na periferiji na stimulaciju u njihovom receptivnom polju. Kao odgovor na traumu, primarni nociceptivni neuron pokreće oslobađanje glutamata i aspartata iz centralnog završetka nociceptora, koji deluju na ligandom kontrolisane jonske kanale (jonotropni glutamatni receptori) na postsinaptičkoj membrani centralnog neurona. Pri niskoj frekvenci pražnjenja, primarni aferentni neuroni uglavnom oslobađaju glutamat. Akcioni potencijali niske frekvence dovode do aktivacije amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-propionične kiseline (AMPA), kao i kainatnih glutamatnih receptora (KA), propusnih za Na^+ i kalijum (K^+). Ovaj brzi influks Na^+ depolarizuje neurone drugog reda u dorzalnim rogovima kičmene moždine, što omogućava transmisiju na supraspinalni nivo. N-methyl D-aspartat (NMDA) receptori malo doprinose postsinaptičkom odgovoru na niskofrekventne presinaptičke akcione potencijale. Za razliku od AMPA i KA, NMDA receptori su propustljivi za Ca^{2+} . Ključna razlika između AMPA i KA receptora na jednoj strani i NMDA receptora na drugoj strani jeste ta da aktivacija AMPA i KA receptora dovodi do otvaranja kanala i pri membranskom potencijalu mirovanja, dok je aktivacija NMDA receptora zavisna i od voltaže, i od liganda. To je zbog toga što postoji tonička inhibicija protoka jona kroz jonski kanal NMDA receptora usled njegove blokade sa ekstracelularnim magnezijumom (Mg^{2+}). Aktivacija NMDA receptora je u osnovi fenomena

centralne senzitivacije, koja predstavlja pojačanje funkcije neurona u nociceptivnim putevima izazvano povećanjem membranske ekscitabilnosti i sinaptičke efikasnosti, kao i smanjenom inhibicijom. Intenzivni štetni stimuli dovode do snažne depolarizacije membrane sa promenom vrednosti membranskog potencijala na manje od -35mV . Nastala depolarizacija uklanja Mg^{2+} iz jonskog kanala NMDA receptora i omogućava ulazak Ca^{2+} u ćeliju. Porast unutarćelijskog Ca^{2+} dovodi do dugotrajnog pojačavanja snage sinapse, što se naziva **dugotrajna potencijacija**. Promena može trajati nekoliko sati, ili dana, te je opšteprihvaćena kao važan ćelijski mehanizam koji omogućava procese učenja i memorije^{12,13}. Osim što je sastavna komponenta akutnog bola (sekundarna hiperalgezija i fenomen vihora *wind-up*), centralna senzitivacija kao odgovor na traumu ili hirurgiju može da dovede do patoloških hroničnih bolnih stanja. Blokiranjem NMDA receptora, ketamin i magnezijum smanjuju ovaj centralni mehanizam prenosa bolnih impulsa, smanjujući akutni bol i preveniraju razvoj hroničnog bola¹⁴. NMDA receptori su takođe uključeni u razvoj opioidne tolerancije i opioidima indukovane hiperalgezije, proces koji se može pojaviti kod pacijenata koji su zavisni od opioida^{15,16}. NMDA receptori se, osim u kičmenoj moždini, nalaze i na drugim nivoima CNS-a. Nedavne studije su pokazale da je ketamin efikasan u lečenju depresije, te se pretpostavlja da NMDA receptor i ketamin modulišu afektivnu komponentu bola¹⁴.

Descendentni simpatički inhibitorni putevi takođe igraju važnu ulogu na nivou kičmene moždine, modulišući transmisiju bolnih impulsa. Koncept modulacije predstavlja mehanizam supresije bola na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine, kao i na višim nivoima. Endogene analgezične supstance kao što su enkefalini (ENK), norepinefrin (NE) i gama-aminobuterna kiselina (GABA) aktiviraju opioidne, alfa adrenergičke i druge receptore koji inhibiraju oslobađanje glutamata iz primarnih aferentnih nociceptora, blokirajući postsinaptički odgovor

neurona drugog reda. Upravo, svi ovi patofiziološki mehanizmi mogu biti meta multimodalnog pristupa kako bi se minimizirao uticaj bioloških procesa koji prate bol^{11,17}.

Laparoskopska hirurgija je deklarirana kao minimalno invazivna hirurgija, što bi značilo da endoskopske tehnike prouzrokuju manje oštećenje tkiva u odnosu na otvorenu hirurgiju, što omogućava brži oporavak i zarastanje sa manje bola i ožiljaka⁴. Kod laparoskopske tehnike je neophodno formirati nekoliko portova koji prolaze kroz mišićno tkivo i ligamente, tako da tkivna trauma može biti značajna. U ovim situacijama, bol koji se javlja tokom prvih sati nakon hirurgije može biti sličan ili čak mnogo jači u odnosu na bol nakon otvorene hirurgije¹⁸. Etiologija bola kod laparoskopske holecistektomije je multifaktorijalna i uključuje: 1) distenzijom uzrokovanu neuropraksiju, 2) bol zbog isuflacije gasa, 3) volumen rezidualnog gasa, 4) vrstu i temperaturu gasa, i 5) lokalni aciditet peritonealne duplje izazavan ugljen-dioksidom. Zagrejan i ovlažen gas je manje iritantan¹⁹⁻²³. Tkivna trauma na mestu incizije je glavni izvor bola nakon laparoskopije. Pacijenti mogu razviti nociceptivni bol (površinski i duboki somatski bol, kao i visceralni bol poreklom iz abdominalnih organa), inflamatorni bol kao odgovor na tkivnu traumu, kao i neuropatski bol (ukoliko postoji i povreda nerva)⁴. Intenzitet bola je najjači tokom prvih 4-12 sati postoperativno^{18,24,25}.

Laparoskopska hirurgija je takođe povezana sa rizikom od razvoja hroničnog bola. Veliki broj pacijenata opisuje perzistentni postoperativni bol kao konstantni, duboki, tupi bol u abdomenu ili kao perzistentni bol u ramenu⁴.

1.3 Multimodalna analgezija

Upotreba opioida je dugo bila standard u lečenju postoperativnog bola, i oni i dalje predstavljaju kamen temeljac farmakološkog tretmana akutnog postoperativnog bola. Nedostatak

plato efekta čini opioide veoma efikasnim u tretmanu umerenog do teškog postoperativnog bola. Kada se razmatra patofiziološka osnova porekla bola, čini se da je davanje samo opioida nedovoljno da bi se kontrolisali mnogobrojni aspekti postoperativnog bola. Sistemski opiodi blokiraju nocicepciju delujući preko centralnog i perifernog G receptorskog mehanizma (mi, delta, kapa). Imaju neželjene efekte kao što su respiratorna depresija i postoperativni ileus, koje ostvaruju preko njihovih mi receptora u produženoj moždini, odnosno na gastrointestinalnom traktu, a mogu izazvati i mučninu i povraćanje, preko receptora u hemoreceptornoj triger zoni. Ova neželjena dejstva odlažu oporavak pacijenata, pošto odlažu oporavak gastrointestinalne funkcije i ranu ishranu pacijenta¹⁷. U ERAS protokolima se ističe da je ključna preporuka davanje što manje opioida i primena multimodalne strategije²⁶.

Randomizovane studije su pokazale da je multimodalna analgezija povezana sa boljom kontrolom bola i smanjenom upotrebom opioida u poređenju sa upotrebom jednog leka^{27,28}. Princip multimodalne analgezije je baziran na multifaktorijalnoj prirodi i kompleksnosti puteva prenošenja bola⁷, a definiše se kao upotreba različitih lekova ili tehnika sa različitim mehanizmom dejstva na perifernom ili centralnom nervnom sistemu, koje mogu imati aditivan ili sinergistički efekat³. Idealno bi bilo da se multimodalna strategija započne još u intraoperativnom periodu, i da se nastavi postoperativno²⁶.

Nekoliko grupa lekova je uključeno u multimodalni princip, i svaki od njih ima specifičan patofiziološki mehanizam dejstva. Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL), ciklooksigenaza-2 inhibitori (COX-2) i sistemski steroidi smanjuju inflamatornu komponentu hirurškog bola. Sistemski lokalni anestetici, kao što je lidokain, redukuju ekcesivno oslobađanje inflamatornih medijatora (IL-6, IL-1 β , i IL-1RA) tako što smanjuju ushodnu regulaciju inflamatornih ćelija. Gabapentinoidi, vezujući se za alfa -2- delta-1 subjedinicu voltažnih

kalcijumskih kanala u centralnom nervnom sistemu, redukuju oslobađanje važnih ekscitatornih neurotransmitera uključenih u nocicepciju, i igraju veoma važnu ulogu u tretmanu neuropatskog bola. Alfa-2-agonisti, kao što su klonidin i deksmedetomidin, aktiviranjem presinaptičkih i postsinaptičkih α_2 receptora u kičmenoj moždini modulišu transmisiju bolnih impulsa. Lokalni anestetici blokiraju neuralnu transmisiju blokirajući natrijumske kanale, pa preveniraju transmisiju bolnih stimulusa sa periferije u centralni nervni sistem. NMDA antagonisti, ketamin i magnezijum, smanjuju mehanizam centralne senzitivacije¹⁷.

1.4 NMDA antagonisti

1.4.1 Ketamin

Ketamin, derivat fenilciklidina sintetisan je 1960. godine, a od 1966. godine počinje njegova klinička primena kao anestetičkog agensa, pre svega za uvod hemodinamski nestabilnih pacijenata, ili u svrhu sedacije. Kada se daje u anestetičkoj dozi ($\geq 1,0$ mg/kg i.v.), izaziva stanje koje se naziva „disocijativna anestezija“ koja podrazumeva psihomimetske efekte, praćene sedacijom i gubitkom svesti pri većim dozama, analgeziju, povećanu simpatičku aktivnost i očuvanu respiraciju. Od kada je 1980. godine otkriveno da NMDA receptori igraju važnu ulogu u nocicepciji, ketamin izaziva veliko interesovanje kao analgetik, kada se daje u sub-anestetičkim dozama¹⁴. Ketamin produkuje analgeziju u plazma koncentraciji od 100-200 ng/ml što predstavlja malu frakciju plazma koncentracije nakon doze za opštu anesteziju (9000-25000 ng/ml)²⁹

Sada je poznato da ketamin utiče na veliki broj celularnih procesa koji uključuju nekompetitivni antagonizam na NMDA receptorima, antagonizam prema HCN1 (hiperpolarizacijom – aktivirani kanali modulirani cikličnim nukleotidima), kalijumovim,

kalcijumovim, i natrijumovim kanalima, agonizam prema μ i δ opioidnim receptorima, AMPA receptorima, GABA receptorima. Ketamin takođe direktno inhibira NO sintazu što takođe doprinosi njegovom analgetskom efektu. Još jedan važan mehanizam analgetičkog dejstva ketamina je potenciranje endogenog sistema za modulaciju bola kroz aktivaciju descedentnih inhibitornih puteva na nivou kičmene moždine, i to tako što povećava oslobađanje dopamina, 5-HT, noradrenalina i inhibira njihovo preuzimanje^{30,31}. Smatra se da je supraspinalna blokada NR2B NMDA subjedinice igra najvažniju ulogu u antinocicepciji. Ketamin se vezuje za fenilciklidinsko mesto u jonskom kanalu NMDA receptora kada je kanal u otvorenom stanju³². Kada glutamat disosuje sa svog mesta vezivanja, ketamin ostaje zarobljen, u sada zatvorenom jonskom kanalu, uzrokujući produženu toničnu blokadu. Pojedinačna analgetska doza može brzo (5-10min) i prolazno (2-3h) da redukuje bol, kao i simptome alodinije, hiperalgezije i *wind-up* fenomena. Osim ovih, ketamin ima i odložene, dugotrajnije efekte kao što su fosforilacija NMDA receptora, NMDA receptorska ekspresija, limitira astrocitnu i mikroglijalnu aktivaciju; efekti koji korelišu sa redukcijom neuropatskog bola³⁰.

Postoji veliki broj studija u kojima je pokazano statistički značajno smanjenje postoperativnih skorova bola i potrošnje opioida kada su se sub-anestetičke doze ketamina koristile bilo intraoperativno kao bolus ili infuzija, ili postoperativno³³⁻⁴⁰. Rezultati sistematske analize 70 studija su pokazali da je smanjenje potrošnje opioida bilo najveće kod pacijenata podvrgnutim gornjoj abdominalnoj i torakalnoj hirurgiji, pa su autori zaključili da ketamin ima veći efekat kod bolnijih procedura³⁸. Osim toga, pokazano je smanjenje potrošnje morfina kod opioid-zavisnih pacijenata^{41,42} Loftus *et al.* su pokazali analgetski efekat i smanjenje potrošnje opioida 6 nedelja postoperativno kada su opioid- zavisnim pacijentima davali preincizioni bolus 0,5 mg/kg pa zatim kontinuiranu infuziju 0,6 mg/kg/h⁴¹. Meta-analizom 14 studija McNicol *et al.* su zaključili

da ketamin smanjuje rizik za razvoj hroničnog postoperativnog bola za 25% odnosno 30% , 3 odnosno 6 meseci nakon hirurgije⁴³. Dve novije meta-analize kontrolisanih randomizovanih studija pokazale su da ketamin značajno smanjuje postoperativni bol i upotrebu opioida kod pacijenata podvrgnutih laparoskopskoj holecistektomiji^{44,45}. U studijama se ketamin primenjivao preoperativno, intraoperativno i/ili postoperativno, u veoma varijabilnim dozama. Nedostaju ubedljivi dokazi koji podržavaju specifičnu subanestetičku dozu ili raspon doza za kontinuiranu infuziju ketamina¹⁵. Doze koje se najčešće pominju u literaturi su bolus iv ketamina od 0,1 do 0,5 mg/kg koji može biti praćen infuzijom od 0,1 do 0,6 mg/kg/h koja se ili zaustavlja na kraju operacije ili se nastavlja sve do trećeg postoperativnog dana. Ne preporučuju se doze preko 0,35 mg/kg i infuzija za akutni bol preko 1mg/kg, u uslovima bez intenzivnog monitoringa⁴⁶. U preporukama američkog Udruženja za bol (*American Pain Society*) predlaže se preoperativni bolus 0,5mg/kg ketamina, praćen infuzijom 10mcg/kg/min intraoperativno, sa ili bez postoperativne infuzije u nižim dozama³.

Uprkos benefitima i sve većoj popularnosti korišćenja ketamina, kao anestetika i kao analgetika, neželjeni efekti ograničavaju njegovu upotrebu u kliničkoj praksi. Najčešća neželjena dejstva su psihotropna dejstva (disforija, halucinacije, živopisni snovi, dezorijentacija, konfuzija), mučnina, glavobolje, diplopije, pospanost, vrtoglavica. Ovi efekti su dozno – zavisni, brzo nestaju sa prestankom primene leka i njihova učestalost se smanjuje primenom malih doza i/ili dodavanjem benzodijazepina. Hronična primena ketamina može dovesti do hepatotoksičnosti, uropatije (cistitis, dizurija, hematurija, inkontinencija), kognitivnih oštećenja^{14,33}.

Dokazi ukazuju da primenu ketamina treba izbegavati kod osoba sa loše kontrolisanom kardiovaskularnom bolesti, u trudnoći, psihoza, hepatičke disfunkcije, povećanog intraokularnog i intrakranijalnog pritiska⁴⁶.

1.4.2 Magnezijum

Magnezijum je četvrti po zastupljenosti jon u ljudskom organizmu, a drugi po zastupljenosti intracelularni katjon. Njegova uloga je svestrana i učestvuje u praktično svakom većem metaboličkom i biohemijskom procesu unutar ćelije⁴⁷. Magnezijum značajno utiče na ćelijske funkcije kroz regulaciju enzima, jonskih kanala, transportera, pumpi, kao i signalnih puteva. Kofaktor je značajnog broja enzima. Neophodan je za skladištenje, metabolizam i korišćenje energije, sintezu proteina, stabilnost nukleinskih kiselina, funkcionisanje nervnog i mišićnog tkiva, održavanje stabilnosti ćelijske membrane i drugo⁴⁸. Nalazi se u sastavu adenosin 5-trifosfataze (ATP-aze) i endogeni je regulator transmembranskog prolaska nekoliko elektrolita⁴⁹. Magnezijum funkcioniše kao prirodni antagonist kalcijuma. Takođe, ispoljava modulatorno dejstvo na natrijumske i kalijumske struje^{50,51}, a time i na membranski potencijal. Moduliše i holinergičke muskarinske M3, nikotinske i adrenergičke β 2 receptore. U nervnom tkivu magnezijum ispoljava depresivno dejstvo delujući kao antagonist NMDA glutamatnog receptora⁵². Inhibiše oslobađanja katecholamina iz srži nadbubrežne žlezde⁵³. Zbog svih ovih dejstava, magnezijum je od izuzetne važnosti za regulaciju mnogih ključnih fizioloških funkcija, kao što su održavanje srčanog ritma, tonusa krvnih sudova, funkcije nerava, kontrakcije i relaksacije mišića, formiranje kostiju, metabolizma glukoze i insulina i drugo⁵⁴. U anesteziologiji magnezijum smanjuje potrebe za anestetikom, ublažava kardiovaskularne efekte pri laringoskopiji i intubaciji i ispoljava miorelaksantno dejstvo⁴⁸.

Analgetički efekat intravenskog magnezijum-sulfata prvi put je pokazan kod ljudi 1996. godine kada je magnezijum-sulfat primenjen intravenski u perioperativnom periodu⁵⁵. Mehanizmi modulatornog dejstva magnezijuma na bol su višestruki. Magnezijum je fiziološki blokator jonskog kanala NMDA receptora. Magnezijumovi joni blokiraju jonski kanal NMDA

receptora na voltažno-zavisan način i sprečavaju ulazak jona kalcijuma u neuron i centralnu senzitivaciju koja je udružena sa spontanom bolom i povećanom reaktivnošću na periferne stimulse. Pojačava analgetičko dejstvo opioda i prevenira hiperalgeziju izazvanu opiodima tako što sprečava fosforilaciju NMDA receptora. Takođe blokira kalcijumske kanale i takmiči se sa kalcijumom na voltažno-zavisnim kalcijumskim kanalima. Nakon lokalne primene magnezijumovi joni na periferiji modulišu aktivnost kanala za prolazne receptorske potencijale (TRPV1, TRPV4 i TRPA1). Moduliše natrijumske i kalijumske struje i utiče na membranski potencijal. Aktivira neuralnu i inducibilnu NO sintazu i stimuliše stvaranje NO. U kombinaciji sa ketaminom ostvaruje antinociceptivno dejstvo, bar jednim delom, aktivacijom serotonergičkog, noradrenergičkog i gabergetičkog sistema⁵⁶.

Značajan broj kliničkih studija pokazao je da magnezijum smanjuje postoperativni bol kod ljudi i smanjuje potrebu za opiodima, što je potvrđeno i u nedavno objavljenim meta-analizama⁵⁷⁻⁵⁹. Magnezijum-sulfat se pokazao efikasnim u smanjenju intenziteta bola posle laparoskopske holecistektomije, i to u ranoj fazi (2 i 8 h), ali ne i 24 h posle operacije⁵⁹.

Obično se tokom indukcije u anesteziju magnezijum-sulfat daje intravenski kao udarna doza od 30-50 mg/kg, a zatim se održava kontinuiranom infuzijom u dozi 6-25 mg/kg/h do kraja operacije, ili 4-24 sata nakon inicijalnog bolusa⁵⁸. Međutim, udarna doza magnezijuma bez infuzije pokazala se takođe efikasnom u postoperativnoj analgeziji^{60,61}.

Hipermagnezijemija (plasma koncentracija preko 1,6mmol/l) je redak poremećaj, i javlja se uglavnom kod pacijenata sa bubrežnom slabošću tokom terapijske administracije lekova koji sadrže magnezijum ili kao posledica terapijske primene, npr. kod eklamsije. Toksičnost počinje sa serumskom koncentracijom od 2,5 – 5 mmol/l i počinje najčešće elektrokardiografskim

promenama (proširenje QRS kompleksa). Dalje povećanje plazma koncentracije magnezijuma može rezultovati hipotenzijom, respiratornom depresijom. Srčani zastoj se javlja kod plazma koncentracija većih od 6,0-7,5 mmol/l⁴⁸.

Bezbednost intravenske primene magnezijuma u poređenju sa placebo utvrđena je na osnovu rezultata kliničkih studija. Pokazano je da, u poređenju sa placebo, magnezijum sulfat nema neželjenih efekata u dozama do 28g primljenih tokom 24časa. Cochrane-ski pregled upotrebe magnezijuma u preeklamsiji podržava bezbednost primene magnezijum sulfata u dozama do 1g/h⁵⁶.

2. CILJEVI RADA

U ovoj studiji imali smo dva cilja:

1. Ispitati da li preemtivna primena bolusne doze i kontinuirane infuzije ketamina i bolusne doze magnezijum-sulfata utiče na smanjenje jačine postoperativnog bola nakon laparoskopske holecistektomije
2. Ispitati da li redosled davanja ova dva leka ima uticaj na jačinu postoperativne analgezije.

3. METOD RADA

3.1 Vreme i mesto istraživanja

Studija je sprovedena na Klinici za anesteziologiju i intenzivno lečenje Kliničko-bolničkog centra „Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 21.12.2018. godine do 1.11.2019. godine.

3.2 Ispitanici - jedinice posmatranja

Ispitanici, odnosno jedinice posmatranja su pacijenti podvrgnuti elektivnoj, laparoskopskoj operaciji žučne kese. Studija je obuhvatila 60 adultnih pacijenata.

Kriterijumi za uključenje u studiju:

- Pacijenti ASA I i II
- Pacijenti stariji od 18 godina bez obzira na pol
- Pacijenti sa dijagnozom *Cholecystitis calculosa* planirani za operaciju *Cholecystectomy laparoscopica*
- MMSE > 24

Kriterijumi za isključenje iz studije :

- ASA III i IV pacijenti
- MMSE ≤ 23

- Ishemična bolest srca
- Poremećaji sprovođenja u srcu
- Neregulisana hipertenzija
- Psihijatrijske bolesti
- Neurološke bolesti
- Glaukom
- Hipertermija
- Renalna insuficijencija
- Hepatična insuficijencija
- Alergija na lekove primenjene u studiji
- Zloupotreba alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci u prethodnih 6 meseci
- Upotreba antikonvulziva antidepresiva i opioida
- Odbijanje pacijenta da učestvuje u studiji

3.3 Klinička metodologija

Svi pacijenti su prethodno pregledani u ambulantni anestezijski odeljeni i tom prilikom podvrgnuti rutinskim *screening* procedurama u koje spadaju anamneza, klinički pregled, pregled interniste i EKG, dodatni specijalistički pregledi ukoliko je bilo indikovano, rentgenski snimak srca i pluća (RTG), biohemijske analize, krvna slika. Druga i konačna procena o uključivanju u studiju,

vršila se na dan operacije. Oni pacijenti koji su zadovoljavali sve ulazne/isključujuće kriterijume detaljno su obavješteni o svim detaljima studije, a zatim su dobijali da potpišu pisani pristanak. Metodom proste randomizacije, pacijenti su razvrstani u jednu od tri grupe: C (kontrolna grupa), KM (ketamin - magnezijum grupa) i MK (magnezijum - ketamin grupa)

Pacijenti u sve tri grupe su dobili premedikaciju 0,07-0,1 mg/kg midazolama intramuskularno (i.m.), 0,01mg/kg atropina i.m. i 4mg ondansetrona (Ondasan) intravenski (i.v.) (**Prilog 1**). Koristio se standardni neinvazivni monitoring vitalnih funkcija, kao i entropija, SPI (*surgical pleth index*), i na taj način se pratila adekvatnost anestezije. Za uvod u anesteziju koristio se propofol i remifentanil (Ultiva) preko TCI (*target controlled infusion*) pumpe, i to za remifentanil 2 ng/ml plazme (farmakokinetički model Minto), propofol 4 µcg/ml moždanog tkiva (farmakokinetički model Schnider), do gubitka svesti, i rokuronijum u uvodnoj dozi za intubaciju od 0,7 mg/kg. Nakon uvoda u anesteziju pacijenti u grupi KM su dobili prvo i.v. bolus dozu od 0,5 mg/kg ketamina, a zatim kontinuiranu infuziju 0,6 mg/kg/h (10 mcg/kg/min) do pred kraj operacije (oko 30 minuta pre buđenja pacijenta). Posle ketamina dobijali su magnezijum u obliku magnezijum-sulfata 20 mg/kg u i.v. infuziji (5-10 minuta). Grupa MK dobijala je prvo magnezijum a iza njega ketamin na isti način i u istim dozama kao prethodna grupa. Grupa C infuziju 0,9% NaCl umesto rastvora ketamina i magnezijuma. Za održavanje anestezije koristila se TCI i to za propofol 3-6 µcg/ml moždanog tkiva i remifentanil 1-8 ng/ml plazme. Vrednost entropije i SPI se održavala u rasponu 40-60. Relaksacija se održavala bolusnim dozama rokuronijuma od 0,15 - 0,3 mg/kg. Trideset minuta pred kraj operacije svi pacijenti su dobijali ketoprofen 100 mg u 100 ml fiziološkog rastvora. Dekurarizacija se sprovodila sa atropinom 0,01-0,03 mg/kg i.v. i neostigminom 0,03-0,07 mg/kg i.v. U operacionoj sali su se u karti anestezije beležili svi podaci vezani za intraoperativna dešavanja. Pacijenti su se po završenju

operaciji najpre smeštali u sobu za buđenje, a nakon sat vremena na odeljenje, sa standardnim monitoringom. U cilju analgezije dobijali su tramadol (trodon) i remifentanil preko PCA (*Patient controlled analgesia*) infuzione pumpe. Podešena je bolusna doza od 0,2mg/kg tramadola i 0,2mcg/kg remifentanila sa *lock out* periodom od 10min (**Prilog 2**). Bol se verifikovao brojem očitanim na VAS (Visual Analogue Scale) (**Prilog 3**). Merio se statički VAS. Pacijenti koji su i pored primenjene analgezije imali VAS skor veći od 4, dobijali su acetaminofen (paracetamol) 15mg/kg i.v. (maksimalna doza 4g/24h). Pratio se broj bolusa sa PCA pumpe, VAS skor i potrošnja paracetamola. Osim toga beležili su se parametri hemodinamike, Ramsay skor sedacije (RSS) (**Prilog 4**), intenzitet mučnine (bez mučnine, blaga, srednja, teška), povraćanje, pojava halucinacija, ružnih snova, disforije. Sva merenja su se vršila nakon buđenja pacijenta, prvog sata, a zatim na svaka 4 sata do 16-og postoperativnog sata (**Prilog 5**). U vreme otpusta, osim navedenih parametara, merilo se i zadovoljstvo pacijenta (vrlo zadovoljan, zadovoljan, nezadovoljan, vrlo nezadovoljan) (**Prilog 6**).

Kvalitet analgezije se pratio kroz kumulativnu potrošnju tramadola i remifentanila u postoperativnom periodu, potrošnje paracetamola kao *rescue* analgetika i preko skora na VAS skali.

3.4 Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih metoda korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)

- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (t test, ANOVA)

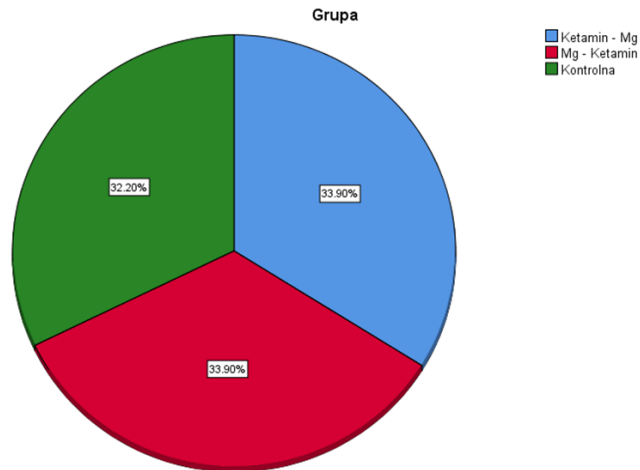
- neparametarski (Hi-kvadrat test, Kruskal-Wallis test, Friedman test, Wilcoxon test).

Naknadna, međugrupna poređenja rađena su bez korekcije. Naknadno, nivo greške alpha korigovan je deljenjem sa tri da bi ispitali razliku kada bi se uradila Bonferroni korekcija. Ipak, obzirom da je u pitanju eksploratorni tip studije, rezultat testiranja bez korekcije će se uzimati kao primarni. Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Parametarski metodi korišćeni su u situaciji gde je raspodela bila normalna, dok su neparametarski korišćeni u situaciji gde raspodela nije normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilks testa) i grafičkim metodama (histogram, boxplot, QQ plot). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu.

4. REZULTATI

U studiju je ušlo ukupno 60 pacijenata, ali je studiju završilo i ušlo u krajnju analizu 59 pacijenata, 20 u grupi KM, 20 u grupi MK i 19 pacijenata u kontrolnoj grupi C (pacijenti koji nisu primali ni ketamin, ni magnezijum).

Distribucija pacijenata u odnosu na ispitivane grupe je prikazana i grafički (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama

Pol

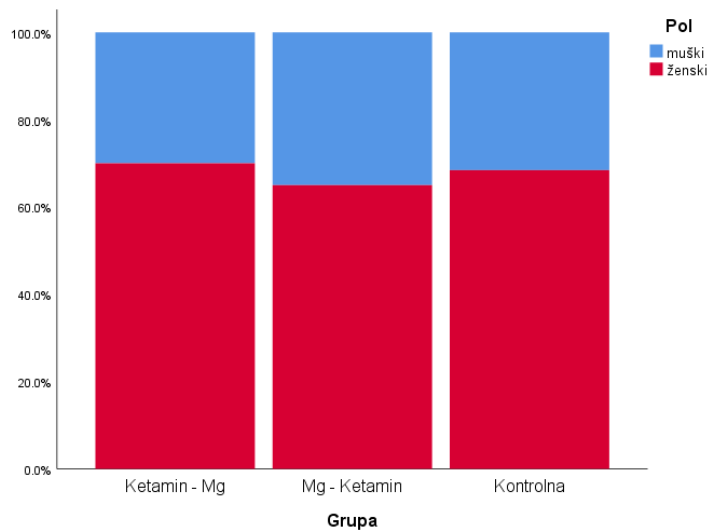
Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na pol je prikazana u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na pol

Grupa		Pol		Ukupno
		Muški	Ženski	
KM	N	6	14	20
	%	30,0%	70,0%	100,0%
MK	N	7	13	20
	%	35,0%	65,0%	100,0%
C	N	6	13	19
	%	31,6%	68,4%	100,0%
Ukupno	N	19	40	59
	%	32,2%	67,8%	100,0%

Na osnovu dobijene distribucije pacijenata, utvrđeno je da se radi o vrlo sličnoj distribuciji po polu. Statističkom analizom, hi kvadrat testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa ($\chi^2=0,120$; $p=0,942$).

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na pol je i grafički prikazana (**Grafikon 2**).



Grafikon 2. Ispitivane grupe u odnosu na pol

Starost

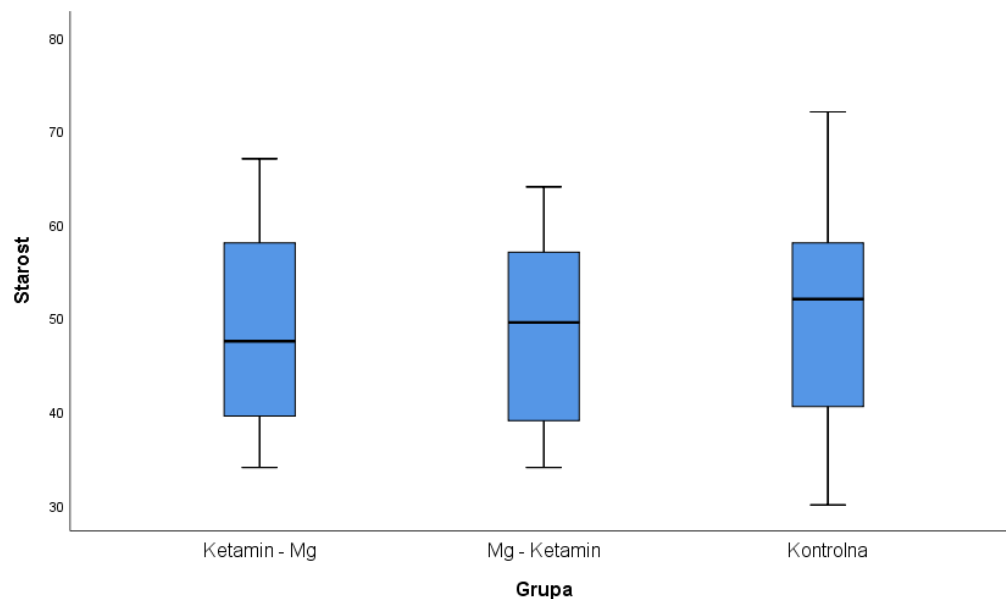
Deskriptivna statistika starost po ispitivanim grupama je prikazana u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Ispitivane grupe u odnosu na starost pacijenata

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
KM	49,20	11,18	47,5	34	67
MK	48,85	10,01	49,5	34	64
C	49,63	12,71	52,0	30	72
Ukupno	49,22	11,14	48,0	30	72

Prosečna starost je gotovo identična u svim ispitivanim grupama pa je očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ($F=0,023$; $p=0,977$).

Rezultati su i grafički prikazani (**Grafikon 3**).



Grafikon 3. Ispitivane grupe u odnosu na starost

Propofol intraoperativno (IOP)

Deskriptivna statistika intraoperativno datog propofola u odnosu na ispitivane grupe je

prikazana u **Tabeli 3.**

Tabela 3. Ispitivane grupe u odnosu na propofol IOP (mg)

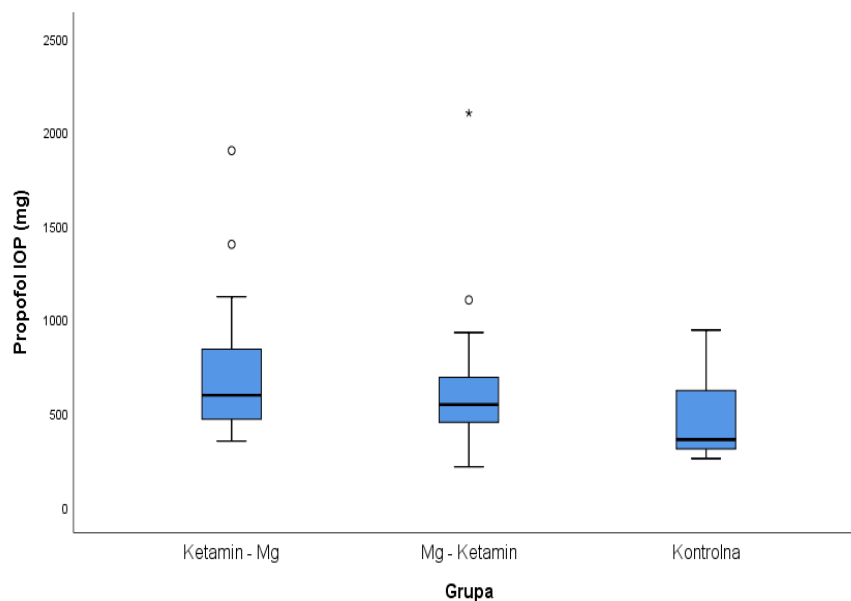
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Grupa	KM	721,90	396,91	595	467	840
	MK	631,60	410,38	545	450	690
	C	466,16	205,01	358	300	670

Medijana kontrolne grupe je niža od druge dve grupe za 200-250 jedinica. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa (KW $H=5,660$; $p=0,059$) na konvencionalnom nivou značajnosti. Ipak, jasno je da je u pitanju granična vrednost pa se radi i testiranje svake grupe sa svakom.

p vrednost	KM	MK
MK	0,334	
C	0,018	0,157

Ukoliko se ne primeni korekcija p vrednosti za multiple komparacije, vidimo da postoji statistički značajno veća potrošnja propofola u C grupi u odnosu na KM grupu. Ali i da uradimo korekciju, odnosno primenimo Bonferroni korekciju (delimo 0,05 sa 3), ova razlika je na granici konvencionalnog nivoa značajnosti.

Rezultati su i grafički prikazani (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Ispitivane grupe u odnosu na propofol IOP

Remifentanil (Ultiva) intraoperativno (IOP)

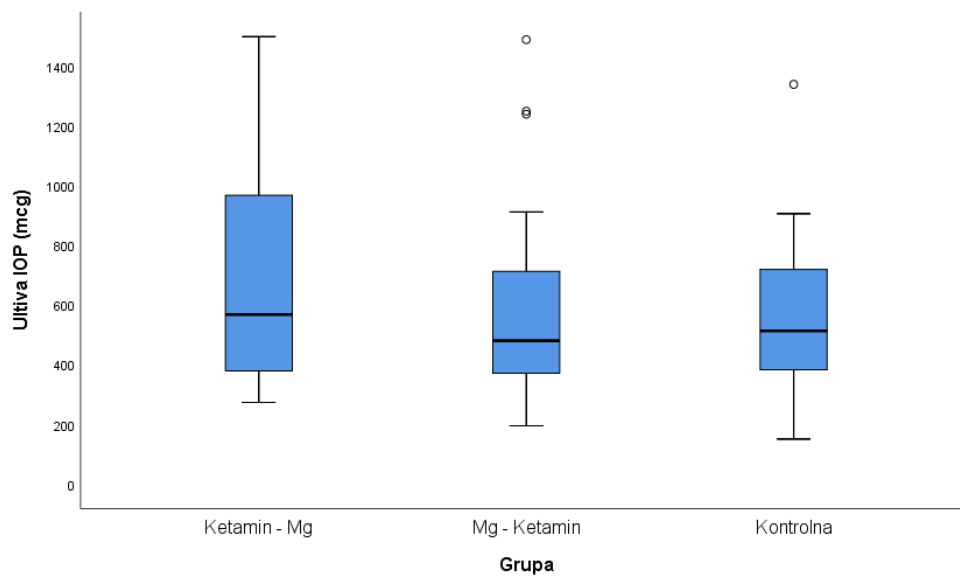
Deskriptivna statistika potrošnje remifentanila intraoperativno po ispitivanim grupama, je prikazana u **Tabeli 4.**

Tabela 4. Remifentanil IOP po ispitivanim grupama

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Grupa	KM	676,05	346,69	568,00	379,00	968,00
	MK	589,70	365,10	480,00	371,00	713,00
	C	564,79	282,78	513,00	380,00	723,00

Za razliku od propofola, remifentanil ima vrlo slične prosečne vrednosti (medijana) u svakoj od ispitivanih grupa. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa u intraoperativnoj potrošnji propofola (KW H=1,051; p=0,591).

Rezultati su i grafički prikazani (**Grafikon 5**).



Grafikon 5. Ispitivane grupe u odnosu na remifentanil IOP

VAS

Deskriptivna statistika VAS vrednosti za svaku vremensku tačku, po ispitivanim grupama je prikazana u **Tabeli 5**.

Tabela 5. VAS vrednosti u svakoj vremenskoj tački, posebno po ispitivanim grupama

Grupa			A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
KM	VAS buđenje		,85	1,66	,00	,00	,50
	VAS 1.sat		3,45	1,79	3,00	2,50	4,50
	VAS 4.sat		1,90	1,48	2,50	,50	3,00
	VAS 8.sat		1,48	1,07	1,50	1,00	2,00
	VAS 12.sat		1,25	1,16	1,00	,00	2,00
	VAS 16.sat		,90	,91	1,00	,00	1,00
MK	VAS buđenje		2,20	2,31	2,00	,00	4,00
	VAS 1.sat		3,68	1,96	4,00	2,25	5,50
	VAS 4.sat		1,85	1,81	1,00	,00	3,00
	VAS 8.sat		1,33	1,47	1,00	,00	2,75
	VAS 12.sat		1,35	1,23	1,00	,00	2,00
	VAS 16.sat		1,40	1,54	1,00	,00	2,00
C	VAS buđenje		4,42	1,89	5,00	3,00	5,00
	VAS 1.sat		4,34	1,91	4,00	3,00	5,50
	VAS 4.sat		2,55	2,11	3,00	,00	5,00
	VAS 8.sat		2,34	1,55	3,00	1,00	4,00
	VAS 12.sat		1,79	1,08	2,00	1,00	3,00
	VAS 16.sat		2,00	2,19	2,00	,00	3,00

Testiranjem razlike između grupa u odnosu na buđenje, 1.sat i 4.sat, 8.sat, 12.sat i 16.sat, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji značajna razlika između grupa u VAS skoru na buđenju (KW H=21,949; p<0,001), ali statistički značajne razlike nema u 1.satu (KW H=1,796; p=0,407) , 4. satu (KW H=1,141; p=0,565), 8. satu (KW H=5,465; p=0,065), 12. satu (KW H=2,770; p=0,250) i 16.satu (KW H=2,627; p=0,269).

Naknadnim poređenjem, bez korekcije p vrednosti, utvrđeno je da je razlika u VAS skoru na buđenju značajna između KM i kontrolne grupe (p<0,001), MK i kontrolne grupe (p=0,005), a nema značajne razlike između KM i MK grupe (p=0,063). Ipak, ova poslednja je na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti.

Analizom promene VAS u vremenu, utvrđeno je da se VAS skor značajno menjao kroz vreme kod svih pacijenata zajedno (Friedman $\chi^2=68,165$; p<0,001). Razlika u promeni VAS skora je statistički značajna u grupi KM (Friedman $\chi^2=34,409$; p<0,001), MK (Friedman $\chi^2=20,433$;

$p < 0,001$), kao i u kontrolnoj grupi (Friedman $\chi^2 = 38,988$; $p < 0,001$).

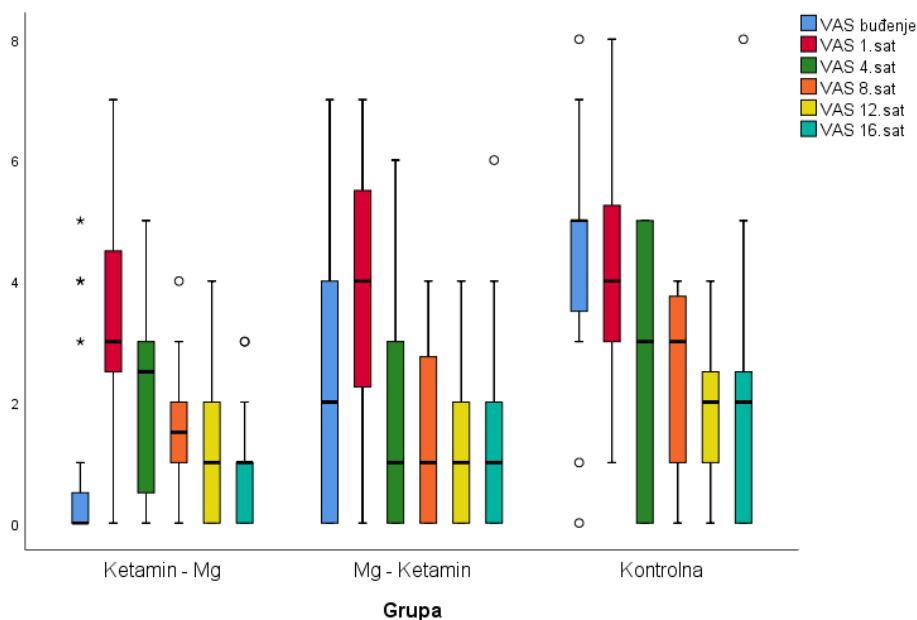
S obzirom da su sve razlike značajne, testirano je da li postoji razlika između svakog merenja sa svakim (**Tabela 6**).

Tabela 6. Naknadna poređenja za svaku grupu posebno

	p vrednost		
	KM	MK	C
VAS 1.sat - VAS buđenje	,002	,012	,732
VAS 4.sat - VAS buđenje	,067	,638	,016
VAS 8.sat - VAS buđenje	,221	,076	,003
VAS 12.sat - VAS buđenje	,321	,111	,001
VAS 16.sat - VAS buđenje	,936	,164	,011
VAS 4.sat - VAS 1.sat	,001	,005	,003
VAS 8.sat - VAS 1.sat	,001	,001	,001
VAS 12.sat - VAS 1.sat	,001	,001	<,001
VAS 16.sat - VAS 1.sat	<,001	,002	,003
VAS 8.sat - VAS 4.sat	,211	,206	,606
VAS 12.sat - VAS 4.sat	,090	,192	,066
VAS 16.sat - VAS 4.sat	,019	,282	,244
VAS 12.sat - VAS 8.sat	,271	,971	,038
VAS 16.sat - VAS 8.sat	,034	,803	,195
VAS 16.sat - VAS 12.sat	,070	,773	,936

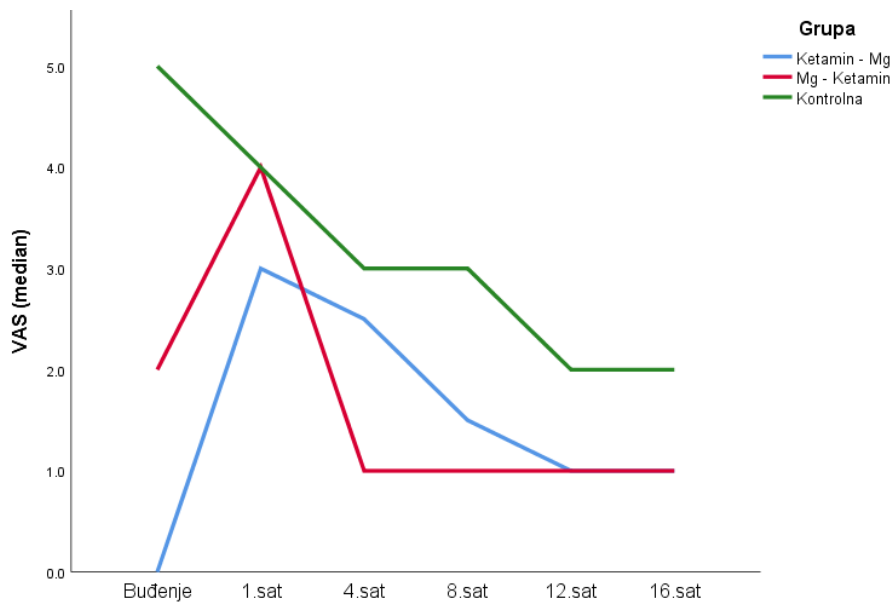
Na osnovu dobijenih rezultata vidimo koje su razlike statistički značajne. Rezultati testiranja su bez korekcije p vrednosti. Zbog velikog broja merenja, korigovana p vrednost ispod koje važi značajnost je 0,003 pa je samo nekoliko testova statistički značajno, ako primenimo korekciju.

Rezultati su i grafički prikazani (**Grafikon 6**).



Grafikon 6. VAS po ispitivanim grupama u svakoj vremenskoj tački

Lakši i jednostavniji grafikon sa medijanama pokazuje evidentne razlike između terapijskih grupa.



Grafikon 7. VAS po ispitivanim grupama u svakoj vremenskoj tački

Deskriptivna statistika promene VAS vrednosti (Delta VAS) od buđenja do 16. sata je

prikazana u **Tabeli 7**.

Tabela 7. Promena VAS vrednosti po ispitivanim grupama

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Delta	KM	-,05	1,54	,00	-1,00	,00
VAS	MK	,80	2,26	,00	-,50	2,50
	C	2,42	3,20	3,00	,00	5,00

Medijana promene VAS je daleko veća u kontrolnoj grupi u odnosu na druge dve. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa (KW H=9,842; p=0,007).

Naknadnim poređenjima utvrđeno je između kojih grupa je razlika značajna (Tabela 8).

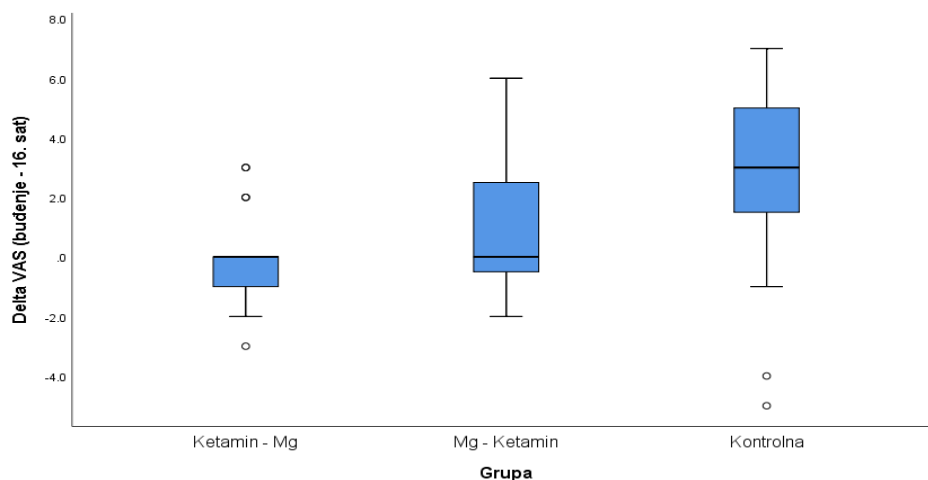
Tabela 8. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,243	
C	0,002	0,050

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi p=0,017, odnosno samo vrednosti manje od navedene možemo smatrati značajnim, ako uzmemo korekciju u obzir.

Značajna razlika je između kontrolne grupe i KM, kao i između kontrolne i MK grupe.

Rezultati su i grafički prikazani (**Grafikon 8**).



Grafikon 8. Promena VAS u odnosu na ispitivane grupe

Broj bolusa (PCA)

Deskriptivna statistika broj bolusa po ispitivanim grupama je prikazana u **Tabeli 9**.

Tabela 9. Broj bolusa u odnosu na ispitivane grupe

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Broj bolusa	KM	4,05	2,56	3,50	2,50	5,50
	MK	6,90	3,68	7,50	3,00	9,50
	C	8,58	4,27	8,00	4,00	12,00

Najveći broj bolusa na PCA pumpi bio je u kontrolnoj grupi, manji u MK, a najmanji u KM grupi. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa (KW $H=13,320$; $p=0,001$) po broju bolusa.

Naknadnim poređenjima, utvrđeno je između kojih grupa je razlika značajna (**Tabela 10**).

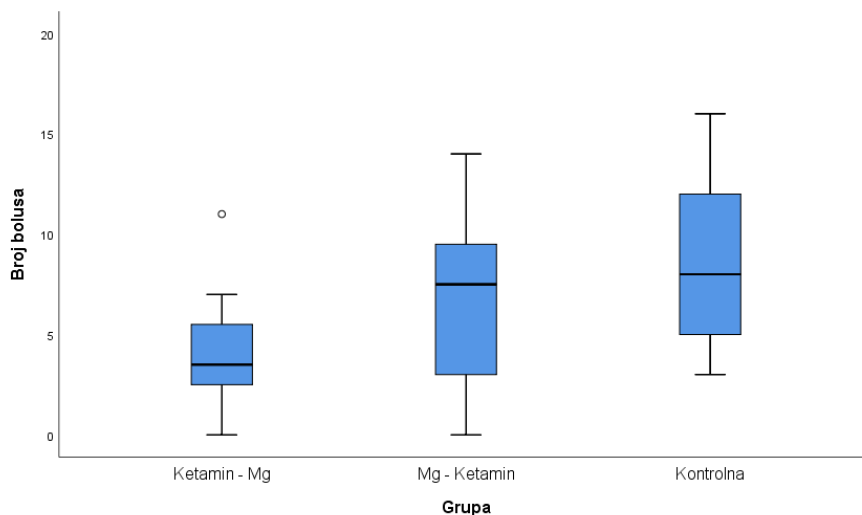
Tabela 10. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,012	
C	<0,001	0,281

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi $p=0,017$, odnosno samo vrednosti manje od navedene bi smatrali značajnim, ukoliko bi tumačili

korigovane vrednosti. Statistički značajno veći broj bolusa trodona i remifentanila sa PCA je bio u grupi C u poređenju sa KM i u grupi MK u odnosu na KM. Značajna razlika je između C i KM grupe, kao između MK i KM grupe, sa i bez korekcije.

Rezultati su prikazani i grafički (**Grafikon 9**).



Grafikon 9. Broj bolusa po ispitivanim grupama

Tramadol (Trodon) postoperativno (POP)

Deskriptivna statistika potrošnje tramadola postoperativno po ispitivanim grupama je prikazana u **Tabeli 11**.

Tabela 11. Tramadol postoperativno u odnosu na ispitivane grupe

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Trodon POP (mg/kg)	KM	,80	,51	,70	,48	1,08
	MK	1,36	,75	1,53	,60	1,92
	C	1,76	,88	1,60	,84	2,58

Najveća potrošnja tramadola postoperativno bila je u kontrolnoj grupi, manja u MK, a

najmanja u KM grupi. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa (KW H=14,312; p=0,001) po postoperativno apliciranom tramadolu.

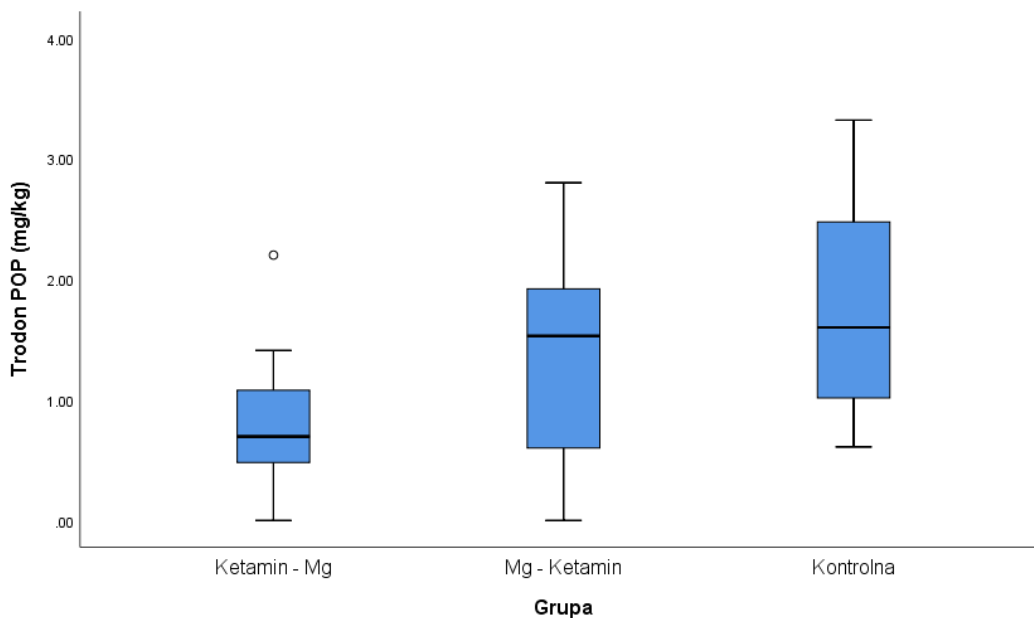
Naknadnim poređenjima utvrđeno je između kojih grupa je razlika značajna (**Tabela 12**).

Tabela 12. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,016	
C	<0,001	0,178

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi p=0,017, odnosno samo vrednosti manje od navedene bi smatrali značajnim, ukoliko bi tumačili korigovane vrednosti. Značajno veća potrošnja tramadola je u grupi C u odnosu na KM, kao i u MK u odnosu na KM grupu, sa i bez korekcije.

Rezultati su prikazani i grafički (**Grafikon 10**).



Grafikon 10. Tramadol POP po ispitivanim grupama

Remifentanil (Ultiva) postoperativno (POP)

Deskriptivna statistika remifentanila postoperativno po ispitivanim grupama je prikazana u

Tabeli 13.

Tabela 13. Remifentanil postoperativno u odnosu na ispitivane grupe

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Remifentanil	KM	,80	,51	,70	,48	1,08
POP (mcg/kg)	MK	1,36	,75	1,53	,60	1,92
	C	1,76	,88	1,60	,84	2,58

Medijana vrednosti remifentanila je najmanja u KM dok su ostale dve grupe vrlo slične. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa (KW H=14,312; p=0,001).

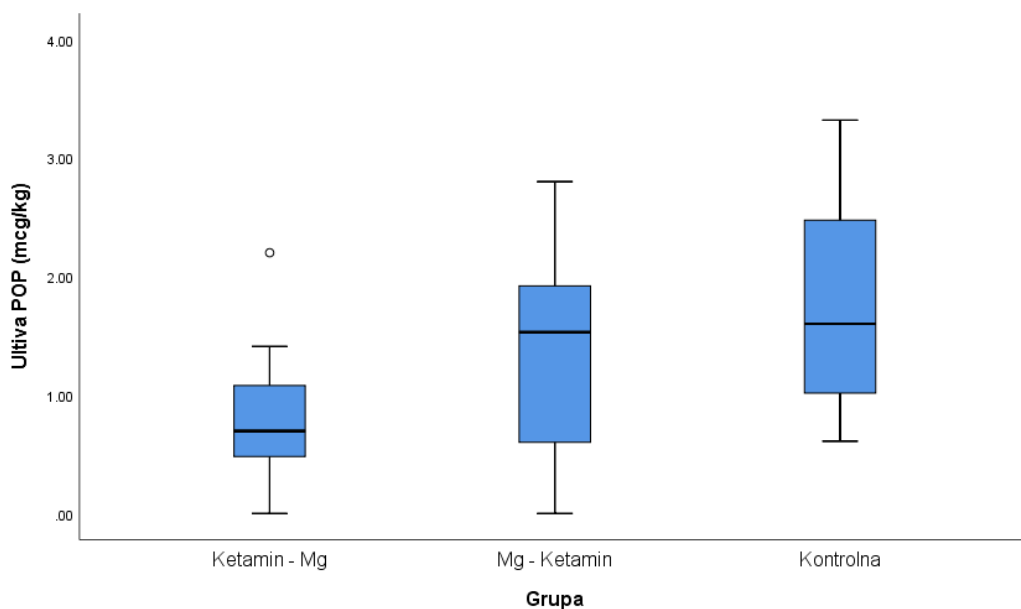
Naknadnim poređenjima utvrđeno je između kojih grupa je razlika značajna (**Tabela 14**).

Tabela 14. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,016	
C	<0,001	0,178

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi p=0,017, odnosno samo vrednosti manje od navedene bi smatrali značajnim, ukoliko bi tumačili korigovane vrednosti. Značajno veća potrošnja remifentanila je u grupi C u odnosu na KM, kao i u MK u odnosu na KM grupu, sa i bez korekcije.

Rezultati su prikazani i grafički (**Grafikon 11**).



Grafikon 11. Remifentanal u odnosu na ispitivan grupe

Acetaminofen postoperativno (POP)

Deskriptivna statistika acetaminofena postoperativno po ispitivanim grupama je prikazana u

Tabeli 15.

Tabela 15. Acetaminofen postoperativno u odnosu na ispitivane grupe

		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Acetaminofen	KM	,35	,49	,00	,00	1,00
POP (g)	MK	,50	,69	,00	,00	1,00
	C	1,47	1,17	1,00	1,00	2,00

Medijana kontrolne grupe je veća od druge dve, dok KM i MK imaju iste vrednosti medijane. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa (KW H=13,595; p=0,001).

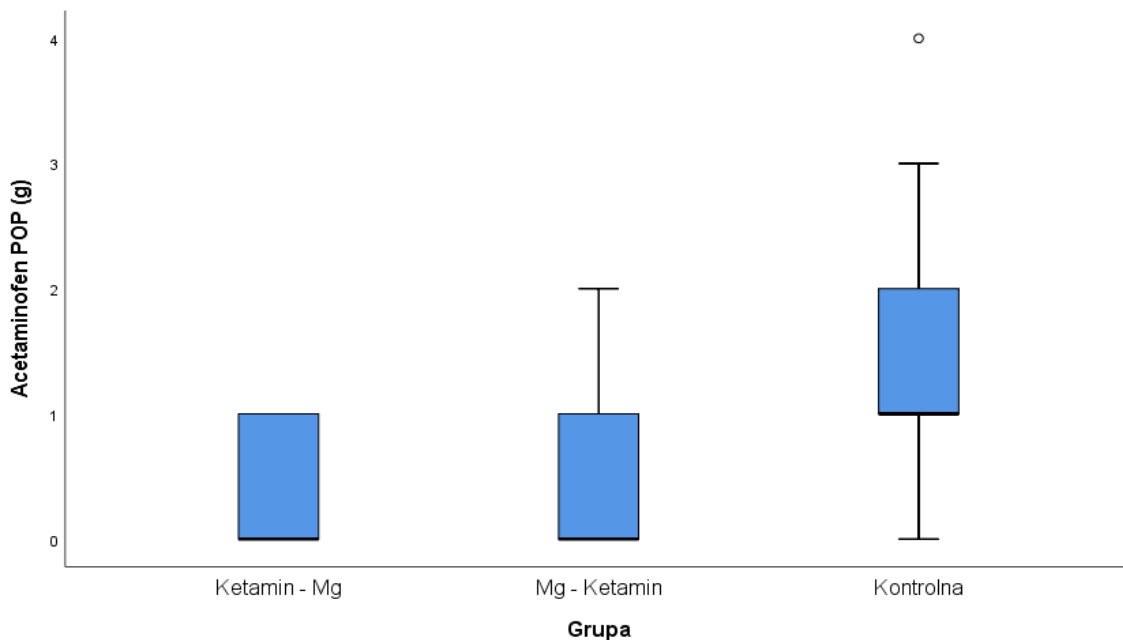
Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih grupa je razlika značajna (Tabela 16).

Tabela 16. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,612	
C	0,001	0,003

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi $p=0,017$, odnosno samo vrednosti manje od navedene bi smatrali značajnim, ukoliko bi tumačili korigovane vrednosti. Značajna je veća potrošnja paracetamola u kontrolnoj grupi u odnosu na druge dve (KM i MK) sa i bez korekcije. Između KM i MK grupe nema statistički značajne razlike u potrošnji paracetamola.

Rezultati su prikazani i grafički (**Grafikon 12**).



Grafikon 12. Acetaminofen u odnosu na ispitivane grupe

RSS

Deskriptivna statistika RSS po ispitivanim grupama za sva tri merenja (buđenje, 1.sat, 4.sat) je

prikazana u **Tabeli 17.**

Tabela 17. RSS po ispitivanim grupama za svako merenje posebno

RSS		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Grupa	KM	RSS buđenje	3,30	,73	3,0	3,0	4,0
		RSS 1.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0
		RSS 4.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0
MK	RSS buđenje	2,95	,69	3,0	2,5	3,0	
	RSS 1.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0	
	RSS 4.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0	
C	RSS buđenje	2,16	,37	2,0	2,0	2,0	
	RSS 1.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0	
	RSS 4.sat	2,00	,00	2,0	2,0	2,0	

Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da u obe ispitivane grupe gde je primenjen magnezijum i ketamin (nezavisno od redosleda) postoji pad vrednost RSS sa 3 na 2, dok u kontrolnoj grupi vrednost RSS je konstantna u svakoj vremenskoj tački. Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji značajna razlika na buđenju u nivou sedacije između grupa (KW $H=23,971$; $p<0,001$), ali nema u 1.satu (KW $H=0$; $p=1,000$) kao ni u 4. satu (KW $H=0$; $p=1,000$).

Naknadnim poređenjem, bez korekcije p vrednosti, utvrđeno je da je razlika u nivou sedacije na buđenju značajna između KM i C grupe ($p<0,001$), MK i C grupe ($p=0,001$), a nema značajne razlike između KM i MK grupe ($p=0,197$).

Zadovoljstvo

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na nivo zadovoljstva nakon primenjene terapije je prikazana u **Tabeli 18.**

Tabela 18. Zadovoljstvo pacijenata terapijom

		Zadovoljstvo			Ukupno	
		Nezadovoljan	Zadovoljan	vrlo zadovoljan		
Grupa	KM	N	0	11	9	20
		%	0,0%	55,0%	45,0%	100,0%
	MK	N	1	14	5	20
		%	5,0%	70,0%	25,0%	100,0%
	C	N	3	13	3	19
		%	15,8%	68,4%	15,8%	100,0%
Ukupno		N	4	38	17	59
		%	,8%	64,4%	28,8%	100,0%

Najveći broj vrlo zadovoljnih pacijenata je u grupi KM, dok je najmanji u kontrolnoj grupi. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa (KW $H=6,068$; $p=0,048$) po zadovoljstvu terapijom.

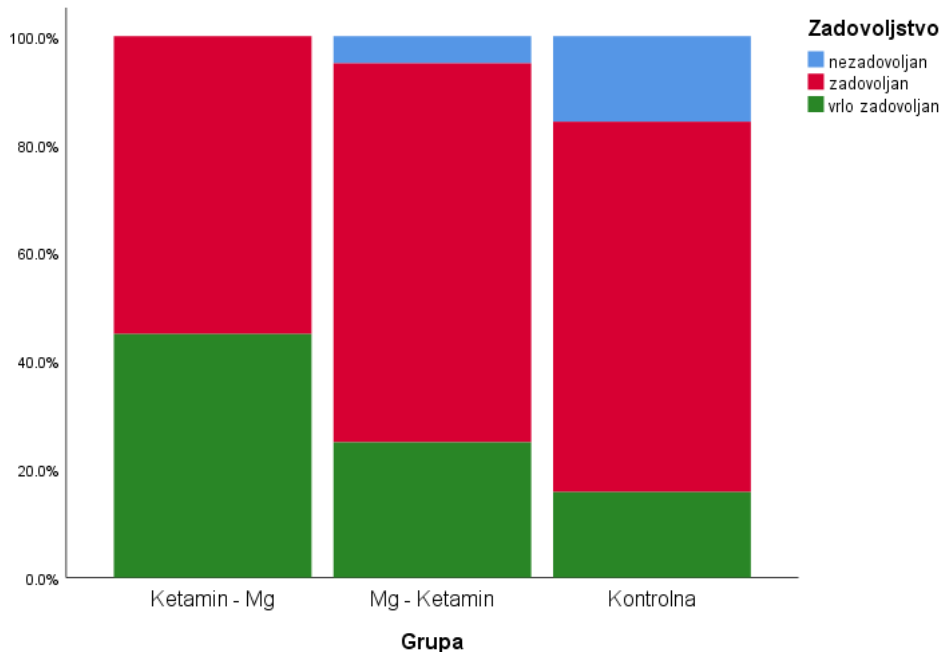
Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih grupa je razlika značajna (Tabela 19).

Tabela 19. Naknadna poređenja

p vrednost	KM	MK
MK	0,152	
C	0,014	0,300

Testiranje je rađeno bez korekcije p vrednosti. Korigovan nivo značajnosti iznosio bi $p=0,017$, odnosno samo vrednosti manje od navedene bi smatrali značajnim, ukoliko bi tumačili korigovane vrednosti. Značajna razlika je između kontrolne grupe i KM grupe sa i bez korekcije.

Rezultati su prikazani i grafički (**Grafikon 13**).



Grafikon 13. Zadovoljstvo pacijenata primenjenom terapijom

Neželjeni efekti

Jedan pacijent (2,56%), u odnosu na 39 pacijenata koji su dobijali ketamin (KM i MK grupa) imao halucinacije.

Jedan pacijent od 20 u KM grupi (5%) i tri pacijenta u MK grupi od ukupno 20 (15%) je imao postoperativnu mučninu, blagu do srednje tešku. U grupi C nije bilo postoperativne mučnine ni povraćanja.

Ni u jednoj grupi nije bilo neželjenih kardiovaskularnih, respiratornih ili neuroloških efekata.

5. DISKUSIJA

Od ukupno 60 pacijenata, studiju je završilo 59 pacijenata i to 20 u grupi KM (33,90%), 20 u grupi MK (33,90%) i 19 pacijenata u kontrolnoj grupi (32,20%), tako da je distribucija pacijenata u odnosu na ispitivane grupe gotovo identična, što je i prikazano grafički (Grafikon 1). Analizom podataka ispitivanih grupa utvrđeno je da se radi o vrlo sličnoj distribuciji pacijenata po polu (Tabela 1, Grafikon 2) i da je prosečna starost pacijenata gotovo identična u svim ispitivanim grupama (Tabela 2, Grafikon 3). U studiju su uključeni samo ASA I i ASA II pacijenti, tako da su grupe komparabilne, odnosno mogu se porediti po ostalim parametrima ispitivanja jer u demografskim parametrima nema statistički značajne razlike. Nije se poredila razlika u telesnoj težini između grupa zato što se potrošnja lekova izražavala po kg (aktuelne) telesne težine.

Cholecystectomy je odabrana zato što je to operacija koja provocira nociceptivne stimulse dovoljne za oslobađanje algezičnih supstanci⁶², što omogućava evaluaciju analgetskog efekta lekova. Studija je sprovedena samo kod pacijenata koji su se podvrgavali laparoskopskoj operaciji, kako bi intenzitet stimulusa bio sličan. Rani bol nakon laparoskopije može biti sličnog intenziteta ili čak mnogo jači nego nakon otvorene hirurgije⁴, a intenzitet je najjači tokom prvih 4-12h postoperativno^{18,24,25} pa predstavlja dobar model za proučavanje efekta intra- i postoperativno datih analgetika. Kao odgovor na tkivnu traumu pacijenti mogu razviti nociceptivni, inflamatorni, kao i neuropatski bol⁴.

Većina studija je proučavala analgetske i *opioid sparing* efekte ketamina³³⁻⁴⁵ i magnezijuma⁵⁷⁻⁵⁹, kada se koriste pojedinačno. Kako se ketamin i magnezijum vezuju za različita mesta na

NMDA receptoru, pretpostavljeno je da kombinacija ova dva leka može dovesti do bolje analgezije sa manjim dozama jednog i drugog leka⁶³. Sinergistički efekat ova dva leka je opisan uglavnom u in vitro⁶⁴ i studijama na životinjama⁶⁵⁻⁶⁷, a samo mali broj kliničkih studija je proučavao interakciju ketamina i magnezijuma^{63,68,69}.

U studijama na životinjama pokazano je da interakcija između magnezijuma i ketamina može biti aditivna, sinergistička ili antagonistička, u različitim modelima bola⁶⁵⁻⁶⁷. Autori su zaključili da ketamin i magnezijum nisu efikasni u akutnom nociceptivnom bolu kod pacova kada se daju pojedinačno, dok njihova kombinacija sinergistički inhibira nocicepciju. Efekat kombinacije ketamin-magnezijum je veći kada se ketamin daje pre magnezijuma, pa su autori zaključili da redosled davanja ova dva leka važan⁶⁵. U modelu inflamatornog bola kod pacova, pokazana je aditivna interakcija kada se ketamin daje pre magnezijum-sulfata, odnosno antagonistička, ukoliko se daje prvo magnezijum pa ketamin⁶⁷.

Kliničke studije u kojima se ispituje kombinacija ketamina i magnezijuma daju kontradiktorne rezultate. Duplo-slepa randomizovana kontrolisana studija u kojoj se tokom uvoda u anesteziju davala kombinacija ketamina i magnezijum sulfata pokazala je veću potrošnju piritramida postoperativno u poređenju sa grupom koja je dobijala samo ketamin⁶⁸, sugerišući antagonistički efekat magnezijuma i ketamina. U suprotnosti sa ovom studijom, kombinovana primena ketamina i magnezijuma smanjuje potrošnju morfina nakon operacije skolioze⁶⁹. Jabbour *et al* su u najnovijoj studiji zaključili da kombinacija bolusa ketamina i magnezijuma praćena kontinuiranom infuzijom do kraja operacije, tokom otvorene barijatrične hirurgije, smanjuje potrošnju morfina u prvih 24h nakon operacije⁶³. Razlike u rezultatima mogu biti povezane sa različitim intenzitetom hirurškog stimulusa, dozom ketamina i magnezijuma korišćenih u studiji,

kao i različitim redosledom davanja ketamina i magnezijuma. Značaj redosleda davanja ova dva leka u humanim studijama još uvek nije objavljen.

U našoj studiji, pokazali smo značajno manji skor bola (VAS skor) na buđenju u grupama u kojima su se davali NMDA antagonisti ketamin i magnezijum u odnosu na kontrolnu grupu. Iako je mediana VAS skora na buđenju manja u KM u odnosu na MK grupu, razlika nije statistički značajna ($p=0,063$) (Tabela 5). Ovaj nalaz ukazuje da kombinacija ketamina i magnezijuma obezbeđuje dobru analgeziju na buđenju, bez obzira da li se magnezijum davao pre ili posle ketamina. VAS skor se značajno menjao kroz vreme. U svakoj vremenskoj tački nakon prvog sata mediana VAS je niža u grupama u kojima su se davali NMDA antagonisti u odnosu na kontrolnu grupu (osim u 4. satu gde su medijana VAS C i MK grupe jednake), ali razlika nije dostigla statističku značajnost (Tabela 6, Grafikon 6 i 7). Pretpostavlja se da statistički značajna razlika u VAS skoru u naredenim satima nije napravljena pošto su pacijenti imali mogućnost da kontrolišu svoj bol preko PCA pumpe. Osim toga, dobijali su i paracetamol ukoliko je vrednost VAS skora bila preko 4. Postoje statistički značajne razlike u promeni VAS skora (delta VAS) od buđenja do 16.sata a promene su najveće u kontrolnoj grupi (Tabela 7 i 8, Grafikon 8).

U postoperativnom periodu smo koristili PCA, pošto se pokazalo da je ova metoda povezana sa boljom postoperativnom kontrolom bola i većim zadovoljstvom pacijenta u poređenju sa tradicionalnim davanjem opioida⁷⁰. Dodavanje remifentanila PCA tramadolu rezultuje u boljim skorovima bola, manjom potrošnjom analgetika, i nižoj učestalosti neželjenih efekata u poređenju sa samim tramadolom⁷¹. Najveći broj bolusa sa PCA pumpe, pa samim tim i najveća potrošnja tramadola i remifentanila u našoj studiji je bila u C grupi, nešto manja potrošnja u MK , i najmanja u KM grupi ($p<0,001$) (Tabela 9-14; Grafikon 9-11). Potrošnja tramadola i remifentanila je značajno manja u KM grupi u odnosu na MK ($p=0,016$), što sugerise na značaj

redosleda davanja ova dva leka. Pokazalo se da je efekat veći, odnosno postoperativni bol manji kod grupe koja je nakon uvoda u anesteziju dobijala prvo ketamin, pa magnezijum. U literaturi je takođe opisano smanjene potrošnje opioida (piritramida i morfina) postoperativno^{63,69}, ali nije ispitivan uticaj redosleda davanja ova dva leka na potrošnju analgetika. Mehanizam interakcije ketamina i magnezijuma na nivou NMDA receptora nije u potpunosti jasan. Jedna od pretpostavki je da, kada se magnezijum primeni prvi, magnezijumovi joni blokiraju jonski kanal NMDA receptora pre nego što se veže ketamin za feliciklidinsko mesto i na taj način smanjuju antinociceptivno dejstvo. Magnezijum može sprečiti disocijativni anestetik da pristupi kanalu i može da uspori nastanak blokade⁶⁵. Drugo moguće objašnjenje za različite interakcije između ketamina i magnezijuma je alosterna modulacija NMDA receptora. N-terminalni domen GluN2B receptora sadrži modulatorno mesto koje omogućava pozitivnu alosternu modulaciju. Ovo mesto vezuje spermin i spermidin, endogene poliamine, kao i jon magnezijuma⁷².

Studije su pokazale da prevencija opioidne tolerancije može biti još jedan mehanizam antinocicepcije kada se koriste ketamin i magnezijum^{62,73,74}. U našoj studiji intraoperativnu antinocicepciju smo bazirali na remifentanilu, pošto je to visokopotentni opioidni analgetik sa kratkim trajanjem dejstva koji se može precizno titrirati do željenog nivoa analgezije bez povećanog rizika od postoperativne respiratorne depresije ili odloženog buđenja⁶³. Upravo iz tog razloga remifentanil predstavlja dobar model za proučavanje efekata ko-administriranih analgetika. Studije su pokazale da izlaganje, naročito kratko delujućim potentnim opioidima kao što je remifentanil mogu da dovedu do povećane bolne osetljivosti, stanja koje se naziva opioidom-indukovana hiperalgezija (OIH)⁷⁴. Čak i kratkotrajno davanje remifentanila može dovesti do hiperalgezije. Nagli prekid opioidne aktivnosti aktivira NMDA receptor i povećava postsinaptičku koncentraciju kalcijuma. Fosforilacija Tyrosine -1472 NR2B subjedinice NMDA

receptora leži u osnovi intracelularnih procesa koji dovode do pojačanja njegove funkcije i do remifentanimom indukovane hiperalgezije (RIH). NMDA antagonisti blokiraju povećanu fosforilaciju i mogu inhibirati RIH⁷³, pa je i ovo mogući mehanizam smanjenja postoperativnog bola, kod pacijenata koji su dobijali ketamin i magnezijum. Faktori koji su povezani sa teškim postoperativnim bolom nakon upotrebe remifentanila su godine (preko 16 godina), dužina hirurģije (preko 2h) i visoka doza remifentanila⁶². Hang i saradnici su pokazali da ED50 i ED95 za ketamin za prevenciju RIH iznosi 0,24mg/kg i 0,33mg/kg⁷⁴, respektivno.

Interakcija između ketamina i magnezijuma opisana u ovoj studiji može nastati i zbog mehanizama koji ne uključuju NMDA receptore. Ketamin povećava oslobađanje noradrenalina, dopamina, serotonina i inhibiše njihovo preuzimanje, pojačavajući descedentne inhibitorne puteve bola. Stupa u interakciju sa nikotinskim holinergičkim receptorima, opioidnim receptorima i azot-oksidi sintazom, kao i sa hiperpolarizacijom aktiviranim kanalima zavisnim od cikličnog nukleotida (HCN1). Ima direktne efekte na δ -opioidne receptore a udružen je postsinaptički sa μ -receptorom i pojačava njegovu funkciju. Kada morfin aktivira μ receptor dolazi do fosforilacije residue NMDA receptora što izaziva disocijaciju oba receptora i desenzitizaciju μ receptora. Ketamin direktno inhibira NO sintazu što verovatno bar delom, doprinosi njegovom analgetskom efektu^{30,67,75}. Magnezijum blokira presinaptičke i postsinaptičke kalcijumske kanale, moduliše kalijumove kanale, aktivira neuralnu i inducibilnu NO sintazu i stimuliše stvaranje NO. Aktivacija NO puta je verovatno uključena u antihiperalgezični efekat magnezijum-sulfata^{56,76}.

Pratila se i postoperativna potrošnja acetaminofena, kao *rescue* analgetika, kod pacijenata koji su i pored bolusa sa PCA pumpe imali VAS > 4 (Tabela 15, Grafikon 12). Nađena je statistički značajno veća potrošnja acetaminofena u C grupi u odnosu na druge dve (C vs KM p=0,001; C

vs MK $p= 0,003$) obzirom da su i VAS skorovi u ovoj grupi bili veći. Između KM i MK grupe nema statistički značajne razlike u potrošnji acetaminofena. Potrošnja acetaminofena je manja kod pacijenata koji su dobijali NMDA antagoniste, nezavisno od redosleda njihovog davanja.

Osim praćenja skora bola, postoperativne potrošnje remifentanila i tramadola sa PCA pumpe i acetaminofena kao merila analgetske efikasnosti kombinacije ketamin–magnezijum, tj magnezijum- ketamin, pratila se i intraoperativna potrošnja analgetika i anestetika, tj. propofola i remifentanila, postoperativna sedacija, pojava eventualnih neželjenih efekata i beležilo se zadovoljstvo pacijenata.

Analizom intraoperativne potrošnje propofola u sve tri grupe vidimo da postoji značajna razlika između kontrolne grupe i KM grupe, tj. potrošnja propofola je značajno niža u kontrolnoj, nego u KM grupi (466,16mg vs 721,90mg ; $p=0,018$) (Tabela 3, Grafikon 4). Potrošnja propofola je takođe veća u MK grupi u odnosu na kontrolnu (631,60mg vs 466,16mg), ali razlika nije značajna. Ovo je suprotno očekivanjima, obzirom da su studije pokazale da kombinovana primena ketamina i propofola smanjuje potrošnju propofola⁷⁷, i da su, kada se ova dva leka koriste u kombinaciji, hipnotičke i anestetičke doze aditivne⁷⁸. Ketamin primenjen u sevofluranskoj anesteziji uzrokuje značajan porast u BIS vrednosti, *rest* entropiju (RE) i *state* entropiju (SE)⁷⁹. Nekoliko studija je pokazalo porast BIS vrednosti uprkos produbljivanju hipnoze kada se ketamin daje kao brzi bolus u dozi od 0,5mg/kg^{79,80}. Ovo može biti mogući uzrok veće potrošnje propofola u grupama gde se davao ketamin, obzirom da se kao mera dubine hipnoze uzimala entropija. Ciljna vrednost entropije je bila između 40-60, pa se iznad te vrednosti povećavala doza propofola. Magnezijum smanjuje potrebe za anestetikom, ublažava kardiovaskularne efekte pri laringoskopiji i intubaciji i ispoljava miorelaksantno dejstvo⁴⁸. U studiji Schulz-Stübner *et al.* je pokazano da pojedinačna doza magnezijum - sulfata od 50mg/kg

data nakon uvida u anesteziju značajno smanjuje potrošnju remifentanila, dok potrošnja propofola ostaje nepromenjena. Efekti magnezium-sulfata su posledica njegovog ko-analgetskog dejstva preko NMDA receptora i simpatikolitičkog dejstva⁸¹. Doze magnezijum-sulfata koje smo mi koristili (20mg/kg) su značajno niže od doza koje su se koristile u literaturi⁵⁸, a osim toga, nismo davali kontinuiranu infuziju magnezijum – sulfata, pa i to može biti razlog veće potrošnje propofola od očekivane. Za razliku od propofola, potrošnja remifentanila ima vrlo slične prosečne vrednosti (medijana) u svakoj od ispitivanih grupa. Statističkom analizom, je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa u intraoperativnoj potrošnji remifentanila (KW H=1,051;p=0,591)(Tabela 4, Grafikon 5). Studije su pokazale da administracija ketamina pre indukcije u anesteziju kao i tokom hirurgije značajno smanjuje intraoperativnu potrebu za opioidima¹⁵. U studiji Jabbour *et al.*, potrošnja remifentanila je bila identična u kontrolnoj grupi, kao i u grupi u kojoj su se davali ketamin i magnezijum u kombinaciji⁶³, što je u skladu sa našim rezultatima.

U anestetičkim dozama ($\geq 1\text{mg/kg}$), uticajem na različite kortikalne i subkortikalne procese, ketamin dovodi do „disocijativne anestezije“, stanja nalik katatoniji. Hipnotički i sedativan efekat uzrokovani su kombinacijom neposredne blokade NMDA receptora i HCN1 kanala³⁰. Pokazano je da magnezijum povećava sedaciju i potencijalno odlaže endotrahealnu extubaciju nakon hirurgije⁴⁸, pa sedativni efekat može biti posledica kako ketamina, tako i magnezijuma. Sistematske analize su pokazale da subanestetičke doze ketamina u perioperativnom periodu ne uzrokuju povećani nivo sedacije, čak mogu smanjiti sedaciju, verovatno zbog smanjene potrošnje opioida¹⁴. Ovo nije u skladu sa našim rezultatima koji pokazuju da je nivo sedacije bio veći bio kod pacijenata koji su dobijali ketamin i magnezijum, bez obzira na redosled davanja (Tabela 17). Statistički značajno veća sedacija između C i KM grupe ($p<0,001$) i C i MK grupe

($p=0,001$) je bila samo na buđenju, do prvog sata, dok je kasnije identična u sve tri grupe (RSS=2). U studiji Jabbour *et al.* nije pokazana statistički značajna razlika u skor sedacije između kontrolne grupe i grupe koja je dobijala ketamin, odnosno ketamin i magnezijum⁶³. Autori su davali manje bolusne doze ketamina i manju brzinu infuzije (0,2mg/kg i 0,15mg/kg/h), ali su doze magnezijuma bile veće (50mg/kg, pa infuzija 8mg/kg/h).

Dobro je poznato da ketamin može da prouzrokuje psihomimetske efekte kao što su halucinacije, osećaj odvojenosti od tela, žive snove, disforiju. U našoj studiji je samo jedan pacijent (2,56%), u odnosu na 39 pacijenata koji su dobijali ketamin (KM i MK grupa) imao halucinacije. Učestalost psihomimetskih efekata je dozno – zavisna, i može se prevenirati malim dozama benzodijazepina. Klinička iskustva sugerišu da bolusna doza $< 0,5\text{mg/kg}$ ne izaziva značajne psihomimetske poremećaje. Studije sa 24-72h infuzijom ketamina pokazuju da brzina infuzije od 0,12-0,2 mg/kg/h ne povećava učestalost psihomimetskih efekata¹⁴. Bolusna doza ketamina kao i brzina infuzije u našoj studiji su bile veće (0,5mg/kg i 0,6mg/kg/h), ali su svi pacijenti uključeni u studiju dobili premedikaciju sa midazolamom, što je verovatno smanjilo rizik za razvoj neželjenih psihomimetskih efekata. Propofol i remifentanil dati na uvodu i dalje tokom održavanja anestezije su takođe mogli da smanje ovaj efekat ketamina. Takođe postoji mogućnost da je učestalost bila veća, ali da u pojedinim slučajevima anamneza nije adekvatno uzeta ili da su pacijenti imali retrogradnu amneziju. Drugih neželjenih psiholoških efekata nije bilo ni u jednoj grupi.

U anestetičkim dozama ketamin je emetogen u poređenju sa propofolom i thiopentalom. Samo jedan pacijent od 20 u KM grupi (5%) i tri pacijenta u MK grupi od ukupno 20 (15%) su imali postoperativnu mučninu, blagu do srednje tešku. Podaci iz literature ukazuju da nema povećanog rizika od nauzeje i povraćanja kada se koriste subanestetičke doze, a rezultati nekih studija

pokazuju statistički značajnu redukciju nauzeje i povraćanja, verovatno sekundarno, zbog smanjene potrošnje opioida³⁵. Emetogeni potencijal ketalara može biti minimalizovan i ondansetronom koji su pacijenti dobijali nakon uvoda u anesteziju. Takođe je poznato da propofol koji smo koristili intraoperativno poseduje direktne antiemetičke efekte i da je povezan sa manjom učestalošću nauzeje i povraćanja kada se poredi sa drugim anestetičkim lekovima ili tehnikama⁸².

Ni u jednoj grupi nije bilo neželjenih kardiovaskularnih, respiratornih ili neuroloških efekata. Na otpustu se merilo zadovoljstvo pacijenata (Tabela 18,19), na skali od vrlo zadovoljan do vrlo nezadovoljan. Najveći broj vrlo zadovoljnih pacijenata je u grupi KM, manji u MK grupi, dok je najmanji u C grupi (Grafikon 13).

Postoji nekoliko mogućih ograničenja studije. Metoda ispitivanja je otvorena, pa je pripadnost određenoj grupi bila poznata, što može biti izvor pristrasnosti. Period praćenja pacijenata je ograničen na 16 sati, pošto se radi o jednodnevnoj hirurgiji, pa su pacijenti uglavnom otpušteni iz bolnice pre isteka 24 sata. Nismo merili postoperativnu koncentraciju serumskog magnezijuma nakon hirurgije, ali su doze magnezijum-sulfata u drugom studijama bile veće, koristila se i kontinuirana infuzija⁵⁸, a merene serumske koncentracije su bile daleko ispod toksičnog nivoa. Broj ispitanika je mali, pa su svakako potrebne veće randomizovane kontrolisane studije kako bi se procenio efekat kombinacije ketamina i magnezijum-sulfata kao i značaj redosleda davanja ova dva leka.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata, možemo zaključiti da peemptivna primena ketamina i magnezijum-sulfata kod pacijenata koji se podvrgavaju laparoskopskoj holecistektomiji, smanjuje intenzitet bola na buđenju, nezavisno od redosleda njihovog davanja. Kumulativna potrošnja remifentanila i tramadola u postoperativnom periodu je manja ukoliko se koriste NMDA antagonisti, a efekat je veći, tj. potrošnja analgetika je manja, ukoliko se ketamin daje pre magnezijum-sulfata. Ovo ukazuje na značaj redosleda davanja ova dva leka - postoperativna analgezija je bolja ukoliko se ketamin daje pre magnezijum-sulfata.

Prema dosadašnjim saznanjima može se zaključiti da bi najznačajnije indikacije za perioperativnu upotrebu NMDA antagonista bile veoma bolne hirurške procedure, naročito operacije u gornjem abdomenu i grudnom košu, hirurgija sa visokim rizikom za razvoj hroničnog postoperativnog bola, analgezija za pacijente koji su razvili toleranciju na opioide i pacijente sa hiperalgezijom indukovanom opioidima, kao i želja da se redukuje perioperativna upotreba opioida. Analgezija bi mogla biti efikasnija sa kombinovanom primenom ketamina i magnezijum-sulfata, kao i drugim principima savremenog, multimodalnog koncepta postoperativne terapije bola. Na osnovu rezultata studija na životinjama i naše studije, preporučljivo je da se ketamin daje uvek pre magnezijum-sulfata, u situacijama kada se ova dva leka koriste u kombinaciji. Svakako su potrebne veće, randomizovane kontrolisane studije kako bi se potvrdio klinički značaj redosleda davanja ketamina i magnezijum-sulfata.

U kontekstu ERAS programa, cilj primene NMDA antagonista kao dela multimodalne strategije nije samo da poboljša kontrolu postoperativnog bola, već i da redukuje neželjene efekte opioida, prevenira multiorgansku disfunkciju, omogući brži oralni unos, mobilizaciju, i samim tim, poveća sveukupni osećaj zadovoljstva pacijenta.

7. LITERATURA

1. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR): A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008; 137:441–51.
2. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, *et al.* The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:607–14.
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, *et al.* Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb; 17(2):131-57.
4. Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic Surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs*. 2015 Nov; 75(16):1867-89.
5. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol*. 2017 Oct; 116(5):583-591.
6. Ghori MK, Yang ZR, Sinatra RS. Pathophysiology of Acute Pain. In: Sinatra RS, Leon-Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. *Acute Pain Management*. Cambridge University Press, New York, 2009:23-24.

7. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Nov;59(10):1212-31.
8. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, *et al.* Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Medicina (Kaunas).* 2018 Apr; 54(2).
9. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, Part 2: a consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016; 60:289-334.
10. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017 Mar 15;2(2):e588.
11. Nalini V, Whitney JC, Sinatra RS. Pain Pathways and Acute Pain Processing. In: Sinatra RS, Leon-Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. *Acute Pain Management.* Cambridge University Press, New York,2009:7-10.
12. Nicoll RA. Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11th ed. Medicinska naklada, Zagreb, 2011:365-67.
13. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009 Sep;10(9):895-926.
14. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016 Apr-Jun;32(2):160-7.

15. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102:211-20.
16. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259-74.
17. Cologne K, Baldini G. The SAGES/ERAS® Society Manual of Enhanced Recovery Programs for Gastrointestinal Surgery. Choosing Analgesia to facilitate Recovery 2015.
18. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner JM, Weinbroum AA. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. *Ann Surg.* 2006; 243:41–6.
19. Demco L. Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8:247–51.
20. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Halme L, Lindgren L. Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Surg.* 1996; 83:1532–6.
21. Aitola P, Airo I, Kaukinen S, Ylitalo P. Comparison of N₂O and CO₂ pneumoperitoneums during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain. *Surg Laparosc Endosc.* 1998; 8:140–4.
22. Sandhu T, Yamada S, Ariyakachon V, Chakrabandhu T, Chongruksut W, Ko-iam W. Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2009; 23:1044–7.

23. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc.* 1999; 13:445–8.
24. Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg.* 1995; 81:379–84.
25. Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1996; 6:362–6.
26. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar; 43 (3):659-695.
27. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal anal-gesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology* 2005; 103:1296-1304.
28. McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins BJ, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. *Health Technol Assess.* 2010; 14:1-153.
29. Domino EF, Zsigmond EK, Domino LE, Domino KE, Kothary SP, Domino SE. Plasma levels of ketamine and two of its metabolites in surgical patients using a gas chromatographic mass fragmentographic assay. *Anesth Analg.* 1982;61:87–92.

30. Sleight J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014;4:76-81.
31. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):357-67.
32. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock AJ. Ketamine*. *Pain Symptom Manage*. 2011 Mar; 41(3):640-9.
33. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:749837.
34. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001 Jun;92(3):373-80.
35. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004603.
36. Jonkman K, Dahan A, Van de Donk T, Aart L, Niesters M, Van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Res*. 2017; 6: F1000 Faculty Rev-1711.
37. Dal D, Celebi N, Elvan EG, Celiker V, Aypar U. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2007; 17: 263–269.
38. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khattab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47: 604–609.

39. O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children?. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13: 413–421.
40. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011; 58: 911–923.
41. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, *et al.* Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:639-46.
42. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, *et al.* Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain.* 2017 Mar; 158(3):463-470.
43. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58:1199-213.
44. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec; 96(51):e9147.
45. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018 Jan; 49:1-9.

46. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, *et al.* Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 Jul;43(5):456-466.
47. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-i14. doi:10.1093/ndtplus/sfr163.
48. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2011;114(4):971-93.
49. Cavalcanti IL, de Lima FLT, da Silva MJS, da Cruz Filho RA, Braga ELC, Verçosa N. Use Profile of Magnesium Sulfate in Anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol.* 2019 Apr;10:429.
50. Horie M, Irisawa H, Noma A. Voltage-dependent magnesium block of adenosine-triphosphatesensitive potassium channel in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol.* 1987;387:251-72.
51. Bara M, Guiet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res.* 1993;6(2):167-77.
52. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, *et al.* Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science.* 1992;256(5060):1217-21.

53. Komaki F, Akiyama T, Yamazaki T, Kitagawa H, Nosaka S, Shirai M. Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton Neurosci*. 2013;177(2):123-8.
54. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician*. 2009;80(2):157-62.
55. Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340–7.
56. Vučković S, Savić Vujović KR, Srebro D, Jovanović L, Prostran M. Uloga magnezijum-sulfata u terapiji akutnog postoperativnog bola. *Arh. farm.* 2019; 69: 349 – 366.
57. Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Kulik K, Filip M, Naruszewicz M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia - What we have learnt in the past decades? *Eur J Pharm Sci*. 2017 Mar 1; 99:113-127.
58. Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX1, Bao-Cheng Z, Wu HH, *et al*. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician*. 2015 Sep-Oct; 18(5):405-18.
59. Chen C, Tao R. The Impact of Magnesium Sulfate on Pain Control After Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2018 Dec; 28(6):349-353.
60. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol*. 2013;65(1):4-8.
61. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, editors.

Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/>

62. Leal PC, Sakata RK, Salomão R, Sadatsune EJ, Issy AM. Assessment of the effect of ketamine in combination with remifentanyl on postoperative pain. *Braz J Anesthesiol*. 2013 Mar-Apr;63(2):178-82.

63. Jabbour H, Jabbour K, Abi Lutfallah A, Abou Zeid H, Nasser-Ayoub E, Abou Haidar M, *et al*. Magnesium and Ketamine Reduce Early Morphine Consumption After Open Bariatric Surgery: a Prospective Randomized Double-Blind Study. *Obes Surg*. 2019 Dec 14. doi: 10.1007/s11695-019-04317-1.

64. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg*. 2001 May;92(5):1173-81.

65. Savic Vujovic KR, Vuckovic S, Srebro D, Medic B, Stojanovic R, Vucetic C, *et al*. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jul; 19(13):2503-9.

66. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS, *et al*. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep; 19(17):3286-94.

67. Vujović KS, Vučković S, Vasović D, Medić B, Knežević N, Prostran M. Additive and antagonistic antinociceptive interactions between magnesium sulfate and ketamine in the rat formalin test. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2017; 77(2):137-146.

68. Stessel B, Ovink JK, Theunissen HM, Kessels AG, Marcus MA, Gramke H. Is S-ketamine with or without magnesium sulphate an alternative for postoperative pain treatment? Randomised study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Feb; 30(2):91-3.
69. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, *et al*. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 May; 58(5):572-9.
70. Abrolat M, Eberhart LHJ, Kalmus G, Koch T, Nardi-Hiebl S. Patient-controlled Analgesia (PCA): an Overview About Methods, Handling and New Modalities. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018 Apr;53(4):270-280.
71. Unlugenc H, Tetiker S, Büyükkurt S, Guler T, Isik G. Comparison of the effect of adding remifentanil to patient-controlled tramadol or morphine for postoperative analgesia after major abdominal surgery. *J Opioid Manag*. 2009 Sep-Oct;5(5):247-55
72. Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential . *Br J Pharmacol*. 2009 Aug;157(8):1301-17.
73. Sun J, Lin H, He G, Lin W, Yang J. Magnesium sulphate attenuate remifentanil-induced postoperative hyperalgesia via regulating tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord. *BMC Anesthesiol*. 2017 Feb 21;17(1):30.

74. Hang LH, Shao DH, Gu YP. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly*. 2011 May 10;141:w13195.
75. Savić Vujović K, Vučković S, Vasović D, Medić B, Stojanović R, Divac N, *et al*. Involvement of serotonergic and opioidergic systems in the antinociceptive effect of ketamine-magnesium sulphate combination in formalin test in rats. *Pharmacol Rep*. 2019 Dec;71(6):1014-1019.
76. Srebro DP, Vučković S, Vujović KS, Prostran M. Anti-hyperalgesic effect of systemic magnesium sulfate in carrageenan-induced inflammatory pain in rats: influence of the nitric oxide pathway. *Magnes Res*. 2014 Apr-Jun;27(2):77-85.
77. David H, Shipp J. A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation. *Ann Emerg Med*. 2011 May;57(5):435-41.
78. Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*. 1995 Mar;82(3):641-8.
79. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005 Mar;94(3):336-40. Epub 2004 Dec 10.
80. Vereecke HEM, Struys MRF, Mortierand EP. A comparison of bispectral index ARX-derived auditory evoked potential index measuring the clinical interaction between ketamine propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 957–61

81. Schulz-Stübner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:723–9.

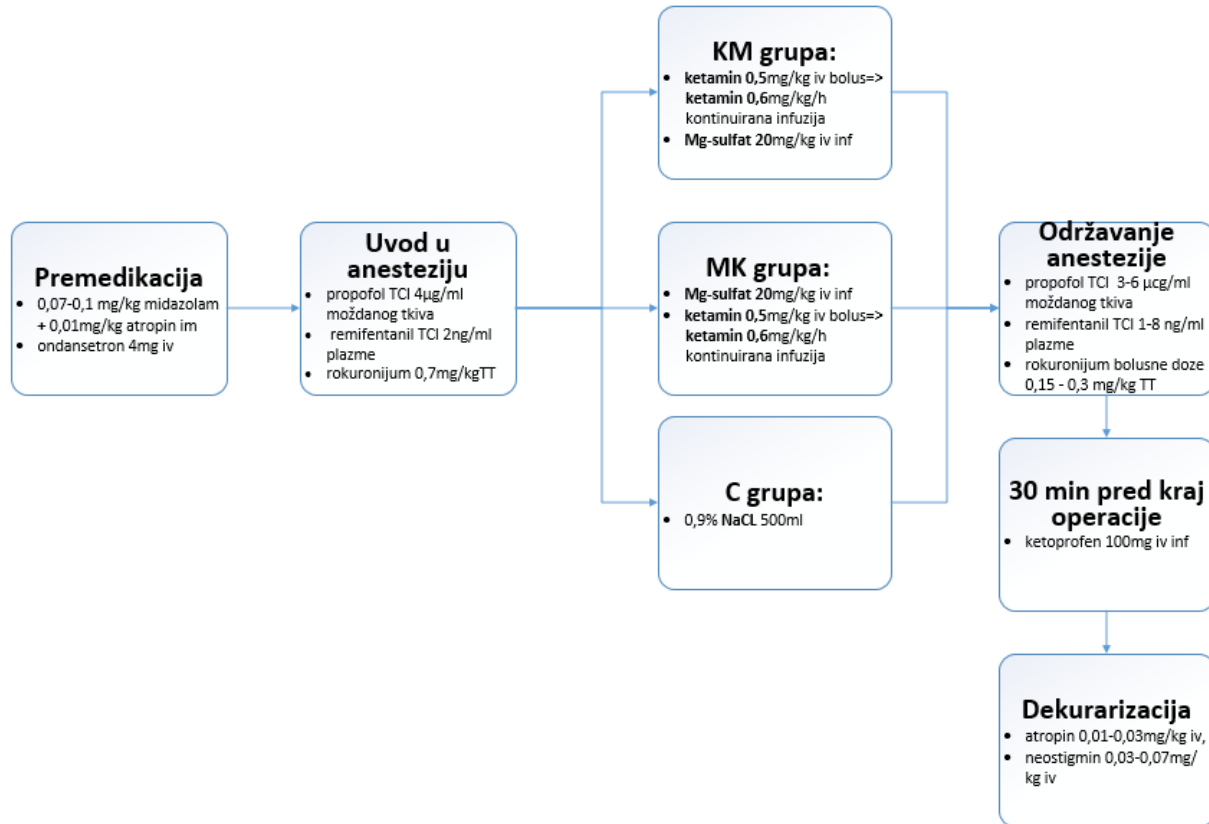
82. Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetic effect of propofol . *Anaesthesist.* 1998 Nov; 47(11):918-24.

LISTA SKRAĆENICA

SKRAĆENICA	IZRAZ
ERAS	Unapredeni oporavak nakon hirurgije
BK	Bradikinin
5-HT	Histamin
sP	Supstanca P
CCK	Holecistokinin
AMPA	Amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-propioni- čna kiselina
KA	Kainatni
NMDA	N-methyl D-aspartat
ENK	Enkefalini
NE	Norepinefrin
GABA	Gama-aminobuterna
NSAIL	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
COX2	Ciklooksigenaza 2
ASA skor	Klasifikacija Američkog Udruženja Anesteziologa
MMSE	Mala skala procene mentalnog stanja
RSS	Ramsey skor sedacije
VAS	Vizuelna analogna skala
SPI	Hirurški pletismografski index
TCI	Ciljna kontrolisana infuzija
PCA	Analgezija kontrolisana od strane pacijenta

PRILOZI

Prilog 1. Protokol studije



Prilog 2. PCA tramadol/remifentanil

150 mg tramadola + 150 µcg remifentanila do 50 ml 0,9% NaCl

1 ml = 3 mg tramadola + 3 µcg remifentanila

- BOLUS DOZA = 0,2 mg/kg TT tramadola + 0,2 µcg/kg TT remifentanila
- LOCK OUT = 10 min

Primer :

50 kg TT bolus doza je 3,4 ml (10 mg trodona i 10 µcg remifentanila)

60 kg TT bolus doza je 4,0 ml (12 mg trodona i 12 µcg remifentanila)

70 kg TT bolus doza je 4,7 ml (14 mg trodona i 14 µcg remifentanila)

80 kg TT bolus doza je 5,4 ml (16 mg trodona i 16 µcg remifentanila)

90 kg TT bolus doza je 6,0 ml (18 mg trodona i 18 µcg remifentanila)

100 kgTT bolus doza je 6,7 ml (20 mg trodona i 20 µcg remifentanila)

Prilog 3. VAS skala

The diagram illustrates a Visual Analog Scale (VAS) for pain. It consists of a rectangular frame. At the top, a horizontal line connects two green circular faces. The left face is a smiley face with a curved upward mouth, and the right face is a frowny face with a curved downward mouth. Below the smiley face is the text "BEZ BOLA" (No pain), and below the frowny face is the text "NAJGORI MOGUĆI BOL" (Worst possible pain). A horizontal dashed line runs across the middle of the frame. Below this dashed line, there is a solid horizontal line representing the scale, with the numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 positioned directly beneath it.

Prilog 4. Ramsey skor sedacije (RSS)

Skor	
1	Budan, anksiozan, agitiran
2	Budan, kooperativan, orijentisan i miran
3	Budan, odgovara samo na komande
4	Spava, promptno odgovara na stimuluse
5	Spava, usporeno reaguje na stimuluse
6	Spava, ne odgovara na stimuluse

Izvor: Lađević N., 2016.

Prilog 6. Stepen satisfakcije pacijenata

- 1. vrlo zadovoljan/a**
- 2. zadovoljan/a**
- 3. nezadovoljan/a**
- 4. vrlo nezadovoljan/a**