

Originalna klinička studija

UTICAJ EPIDURALNO PRIMENJENIH
RAZLIČITIH KONCENTRACIJA
BUPIVAKAINA NA MORBIDITET I
MORTALITET BOLESNIKA
PODVRGNUTIH ELEKTIVNOJ
HIRURGIJI ABDOMINALNE AORTE
(*Epiduralna primena bupivakaina
različite koncentracije*)Dragana Unić-Stojanović¹, Nada Popović^{2,3},
Vojislava Nešković⁴¹Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu³Centar za anesteziju Kliničkog centra Srbije, Beograd⁴Vojnomedicinska akademija, Beograd

Original Article

EFFECTS OF EPIDURAL USE OF
DIFFERENT CONCENTRATIONS OF
BUPIVACAINE ON MORBIDITY AND
MORTALITY IN PATIENTS
UNDERGOING ELECTIVE
ABDOMINAL AORTIC SURGERYDragana Unić-Stojanović¹, Nada Popović^{2,3},
Vojislava Nešković⁴¹Institute for cardiovascular disease "Dedinje", Belgrade²School of medicine, Belgrade University³Center for anesthesia, Clinical Center of Serbia, Belgrade⁴Military Medical Academy, Belgrade

Sažetak. Intraoperativni i postoperativni korisni efekti torakalne epiduralne analgezije (TEA) su dobro poznati. TEA kombinovana sa površnom opštom anestezijom je ustaljena komponenta anestetičkog protokola za operaciju abdominalne aorte. Međutim, još uvek postoji dilema oko nivoa međupršljenskog prostora, doze i koncentracije lokalnog anestetika koji se upotrebljava za TEA. **Cilj:** Ispitali smo efekte primene dve različite koncentracije bupivakaina za epiduralnu anesteziju/analgeziju na intraoperativnu potrošnju sevoflurana, hemodinamiku i postoperativno skorovanje jačine bola, morbiditet i mortalitet kod bolesnika podvrgnutih hirurškoj rekonstrukciji abdominalne aorte. **Materijal i metode:** Šezdeset bolesnika su metodom slučajnog izbora razvrstani u dve grupe kako bi epiduralno dobili 0.125% bupivakain (grupa 1) ili 0.5% i potom 0.25% bupivakain (grupa 2). Anestezija se održavala sevofluranom, čija je koncentracija podešavana da se održi stalni nivo anestezije. Intermitentna primena bolus doza 0.125% (grupa 1) ili 0.25% bupivakaina (grupa 2) u intervalima od dva sata nastavljena je postoperativno tokom dva dana. **Rezultati:** Tokom operacije, frekvencija i sistolni arterijski pritisak bili su slični u obe grupe, ali vrednosti inspiratorne koncentracije (Fi) sevoflurana bile su značajno više i varijabilnije posle

Summary. The intraoperative and postoperative beneficial effects of thoracic epidural analgesia (TEA) are well documented. TEA combined with light general anaesthesia is an established anesthetic management for abdominal aortic surgery. However, still there is controversy about site, dose and concentration of the local anesthetic used in thoracic epidural anesthesia. **Aim:** We studied the effects of epidural anaesthesia/analgesia with two different concentrations of bupivacaine on intraoperative sevoflurane requirements, haemodynamic variables, and postoperative pain scores, morbidity and mortality in abdominal aortic reconstruction surgery patients. **Materials and methods:** Sixty patients were randomly divided into two groups to epidurally receive 0.125% bupivacaine (Group 1) or 0.5% and than 0.25% bupivacaine (Group 2). Anesthesia was maintained with sevoflurane, which concentration was adjusted to maintain certain anesthesia depth. The intermittent bolus application 0.125% bupivacaine (Group 1) or 0.25% bupivacaine (Group 2) every 2 h was continued postoperatively for 2 days. **Results:** During surgery, both groups were similar for arterial systolic blood pressure (BP) and heart rate (HR), but inspired (FiSEVO) sevoflurane concentrations were significantly higher and more variable with bupiva-

epiduralne primene 0.125% nego bupivakaina više koncentracije. Primena intraoperativne vazopresorne terapije bila je veća u grupi bolesnika koji su dobili 0.5% bupivakain. Nije bilo razlike u vrednostima ocena jačine bola među grupama (Numerical Rating Scale), ali dodatna analgezija je manje primenjivana u grupi 2. **Zaključak:** Kombinovana torakalna epiduralna/opšta anestezija za aortnu rekonstrukciju, primenom 0.5% bupivakaina značajno smanjuje intraoperativnu dozu sevoflurana, gubitak krvi i intravensku nadoknadu tečnosti. Ukupni morbiditet i mortalitet su nezavisni od koncentracije epiduralno primenjenog bupivakaina.

Ključne reči: anestezija, opšta; tehnika anestezije, epiduralna; lokalni anestetici, bupivakain; inhalacioni anestetici, sevofluran; postoperativna epiduralna analgezija, bupivakain

caine 0.125% than with bupivacaine 0.5%. The use of intraoperative vasopressor was higher in the 0.5% bupivacaine group. There were no between-group differences in pain scores (NRS), with reduced the need for additional analgesics for patients in group 2. **Conclusion:** Combined thoracic epidural-general anesthesia for aortic surgery, with 0.5% bupivacaine significantly reduces sevoflurane requirements, blood loss and fluid requirements. The overall morbidity and mortality were independent of the concentrations epidural applied bupivacaine.

Key words: anaesthesia, general; anaesthetic techniques, epidural; anaesthetics local, bupivacaine; anaesthetics volatile, sevoflurane; epidural postoperative analgesia, bupivacaine

Uvod

Primena spinalne i epiduralne anestezije smanjuje postoperativni mortalitet kod različitih hirurških intervencija¹. Takođe, primenom ove vrste anestezije, smanjuje se učestalost komplikacija, kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, kardiovaskularne komplikacije, krvarenje, potreba za nadoknadom krvi, respiratorna depresija, pneumonija i infekcije¹. Ti efekti se ostvaruju preko nekoliko mehanizama: uticajem na koagulaciju, povećanjem protoka krvi, boljom perioperativnom analgezijom, boljom respiratornom funkcijom (nego kod opšte anestezije), kao i smanjenim odgovorom na stres posle većih hirurških intervencija¹.

Decenijama je za izvođenje torakalnih i abdominalnih operacija široko rasprostranjena istovremena upotreba epiduralne i opšte anestezije². Kliničko iskustvo pokazuje da se koriste manje doze anestetika kada se kombinuju navedene tehnike anestezije. Epiduralna anestezija, u izvesnom stepenu, blokira nocioceptivni *input* poreklom iz operativnog polja. Doza lokalnog anestetika je funkcija zapremine i koncentracije primenjenog leka, i primena lokalnog anestetika u jednakoj dozi, ali različitoj koncentraciji i zapremini, ne daje uvek isti efekat. Epiduralna primena rastvora lokalnog anestetika u većoj zapremini i nižoj koncentraciji dovodi do nastanka blokade većeg broja segmenata, ali stepen senzornog i motornog bloka su slabije izraženi. Simpatička nervna vlakna mogu biti blokirana

primenom lokalnog anestetika u niskoj koncentraciji, a stepen simpatičkog bloka zavisi od broja blokiranih segmenata. Smatra se da neuroaksijalna anestezija ima supraspinalni efekat kojim se suprimira nivo svesti³. Primena epiduralne anestezije značajno smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju sevoflurana³.

Tokom kombinovane opšte/epiduralne anestezije, za epiduralnu anesteziju koriste se lokalni anestetici u različitim koncentracijama, a doze medikamentata koji se koriste u toku opšte anestezije (i koncentracije inhalacionih anestetika) se primenjuju na osnovu telesne težine (uz potrebne korekcije doza, kada su u pitanju bubrežni, stariji, gojazni i dr. bolesnici) ili na osnovu somatskih i autonomnih znakova dubine anestezije ili poslednjih godina, na osnovu vrednosti bispektralnog indeksa i entropije, kao pokazatelja dubine anestezije. Još uvek postoji dilema oko nivoa međupršljenskog prostora, doze i koncentracije lokalnog anestetika koji se upotrebljava u TEA tokom kombinovane opšte/epiduralne anestezije³.

Postoperativna kontrola bola epiduralnom analgezijom se u mnogim studijama pokazala kao bolja od drugih tipova analgezije.^{4,5,6,7} Bolja kontrola bola dovodi do manje neželjenih efekata u postoperativnom periodu (hipertenzija, tahikardija, povećani katabolizam, poremećaj imunog odgovora, poremećaj hemostaze), tako da mnogi anesteziolozi veruju da bolja analgezija dovodi do nižeg morbiditeta tokom hirurškog lečenja^{1,8,9}. Zaista, korišćenje torakalne epiduralne anestezije i analgezije

utiče na održavanje nižih koncentracija adrenalina, noradrenalina, kortizola i glikemije u perioperativnom periodu, verovatno zbog smanjenog hormonskog odgovora organizma na hirurški stres^{2,9,10}.

Cilj ispitivanja

Cilj ispitivanja je bio da se utvrde efekti epiduralne primene različitih koncentracija bupivakaina na perioperativni tok lečenja, odnosno na intraoperativnu potrošnju anestetika, hemodinamski status, intenzitet postoperativnog bola i rani postoperativni morbiditet i mortalitet bolesnika podvrgnutih elektivnoj abdominalnoj aortnoj hirurškoj intervenciji.

Materijal i metode

Studija je organizovana kao randomizirana i prospektivna. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Ispitivanje je obuhvatilo 60 uzastopnih bolesnika podvrgnutih elektivnoj rekonstrukciji abdominalne aorte u cilju korekcije aneurizmatškog ili aterosklerotskog oboljenja u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svi bolesnici su bili upoznati sa studijom i dali pristanak za učešće u ispitivanju. Bolesnici su metodom slučajnog izbora bili razvrstani u dve grupe. U svakoj grupi je bilo 30 bolesnika. U klasifikaciji fizičkog statusa bolesnika (ASA) obe grupe su bile ujednačene, obuhvatile su asimptomatske bolesnike, bolesnike sa blagim sistemskim oboljenjem i sa sistemskim oboljenjem dovoljno teškim da je aktivnost bolesnika ograničena.

Kod svih bolesnika urađena je planirana hirurška intervencija prema indikacijama postavljenim posle završenih dijagnostičkih postupaka. Korišćena je standardna hirurška tehnika: aortobifemoralna bajpas rekonstrukcija, koja podrazumeva premošćenje okludiranog (Sy. Leriche) ili teško ateromatozno izmenjenog aortoilijačnog segmenta korišćenjem sintetičkog bifurkacionog grafta ili resekcija aneurizme abdominalne aorte i rekonstrukcija interponatom tubularnog grafta, aortobilijarnom rekonstrukcijom ili aortobifemoralnom rekonstrukcijom.

Kombinovana opšta/epiduralna anestezija je primenjena kod svih bolesnika. Bolesnici su metodom slučajnog izbora bili razvrstani u dve grupe da dobiju 0.125% bupivakain (Grupa 1) ili 0.5% i u

daljem toku 0.25% bupivakain (Grupa 2). Zaprime-na primenjenog bupivakaina je bila jednaka u obe grupe. Posle test doze, frakcionirano je ordinirana ukupna doza bupivakaina odgovarajuće koncentracije pre uvida u opštu anesteziju, u cilju postizanja Th4 nivoa senzornog bloka, a sledeća doza je data dva sata nakon inicijalne bolus doze. Analgezija se održavala davanjem intermitentno bolus doze 0.125% bupivakaina (Grupa 1) ili 0.25% bupivakaina (Grupa 2) u intervalima od dva sata.

Epiduralni kateter je plasiran prema svim standardima asepsa i antiseptice u epiduralni prostor Th10-Th11, Th11-Th12 ili Th12-L1 najmanje dva sata pre heparinizacije. Kod svih bolesnika uvod u opštu anesteziju bio je isti: fentanil 1-3 mcg/kg, midazolam 0.1-0.3 mg/kg i intubaciona doza pankuronijuma 0.1 mg/kg. Opšta anestezija se održavala sevofluranom, čija je inspiratorna koncentracija podešavana tako da se održi stalna dubina anestezije, uz dodatak fentanila i pankuronijuma, prema potrebi.

Intenzitet bola je procenjivan 48h postoperativno, svakih 6h, počev od 18h nultog postoperativnog dana, i to u miru (statički) i posle kašlja ili tokom pokreta (dinamički) upotrebom numeričke skale (numerical rating scale, NRS). Bolesnici su bili instruisani da na numerical rating scale izaberu broj od 0 do 10 koji na najbolji način opisuje njihov trenutni bol tako da 0 označava odsustvo bola, a 10 „najgori mogući bol“. NRS skor manji od 4 je smatran adekvatnom analgezijom. Trećeg postoperativnog dana je procenjivana efektivnost kontrole bola upotrebom posebne skale (pain relief scale, PRS), u kojoj ocena „1“ označava potpuno neefektivnu kontrolu bola, a ocena „4“ kompletno efektivnu kontrolu bola. Praćena je potreba za dodatnom postoperativnom analgezijom.

Na osnovu vrednosti NRS skora, određivana je bazalna i/ili dodatna analgezija.

Bazalna analgezija se, prvih 48 sata posle intervencije, održavala intermitentnom primenom bupivakaina kroz epiduralni kateter, u prvoj grupi u pojedinačnoj dozi od 8 ml 0.125% , a u drugoj grupi 8 ml 0.25% bupivakaina, u vremenskim intervalima od dva časa. Ako je statička ocena bola bila veća od 4 ili dinamička ocena bola veća od 6 ordinirana je dodatna analgezija (dodatna bolus doza bupivakaina odgovarajuće koncentracije i u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora primena morfina ili terapijske doze nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL), odnosno diklofenak ili ketorolak).

Podaci o bolesnicima svih grupa su obuhvatili demografske podatke i preoperativni komorbiditet. Dokumentovani su: nivo insercije epiduralnog katetera, tip operacije, dužina trajanja operacije, ukupni intraoperativni gubici krvi, volumen tečnosti za nadoknadu, broj transfuzija, diureza i intraoperativna primena vazopresornih i inotropnih lekova.

Vrednosti sistolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije, kao i inspiratorna frakcija sevoflurana, beleženi su u petominutnim intervalima tokom prvih 120 minuta operacije. Praćena je učestalost hipotenzije kod svih bolesnika, a bila je definisana kao vrednost sistolnog krvnog pritiska niža od 90 mmHg.

Praćene su postoperativne komplikacije tokom hospitalizacije: kardiovaskularne, respiratorne, neurološke, gastrointestinalno krvarenje, renalna insuficijencija i hirurške komplikacije, kao i pojava infekcije u postoperativnom periodu.

Za statističku analizu podataka korišćeni su statistički programi R (version 2.8.0 (2008-10-20) Copyright (C) 2008 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0) i SPSS 10.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA. Za nivo statističke značajnosti korišćena je vrednost $\alpha=0.05$.

Rezultati

U obe grupe je bilo po 26 bolesnika muškog pola. Prosečna starost bolesnika u prvoj grupi bila je 63.9 ± 7.2 godina, a u drugoj grupi 62.7 ± 8.0 godina. Statistička analiza navedenih parametara je pokazala odsustvo značajne razlike među grupama.

Grupe se nisu razlikovale prema tipu izvedene operacije, nivou insercije epiduralnog katetera, kao ni prema dužini trajanja operacije (Tabela 1). Prosečni intraoperativni gubitak krvi je bio statistički značajno veći u prvoj grupi ($p=0.004$). Zapremina primenjenih kristaloidnih rastvora izražena kao srednja vrednost je veća u prvoj grupi i ta razlika dostiže statističku značajnost ($p=0.001$). Zapremina primenjenih intravenskih tečnosti i intraoperativnog krvarenja predstavljaju vrednosti beležene tokom cele operacije. Bolesnici u drugoj grupi su imali značajno veću intraoperativnu diurezu u odnosu na bolesnike iz prve grupe (0.039). Transfuzionu terapiju u prvoj grupi su primili 4 bolesnika (13.3%), a u drugoj grupi 9 bolesnika (30%). Nije bilo razlike u broju bolesnika koji su intraoperativno dobili transfuzionu terapiju među grupama.

Tabela 1. Intraoperativne karakteristike

<i>Intraoperativne karakteristike</i>	Grupa 1	Grupa 2
tip hirurške procedure: interpositio graftus tubularis by pass AoF ili AoI bill.	4/30 26/30	1/30 29/30
mesto insercije EK Th10-Th11 Th11-Th12 Th12-L1	6/30 13/30 11/30	5/30 10/30 15/30
trajanje operacije (min)	165.7±37.0	182.0±33.8
intraoperativni gubitak krvi (ml)	1053.3±514.5†	730.0±284.2
nadoknada kristaloida (ml)	6433.3±1585.1†	5200.0±1126.5
nadoknada koloida (ml)	550±152.6	500.0±0.0
intraoperativna diureza (ml)	834.7±408.9	1236.7±960.1†

EK = epiduralni kateter; bypass Aof bill = bypass aortofemoralis bill, bypass AoI bill = baypass aortoiliacalis bill;

† = $p < 0.05$ među grupama

Do pojave hopotenzije došlo je kod 13 bolesnika u grupi 1 (43.3%) i 22 bolesnika u grupi 2 (73.3%). Bolesnici u grupi 2 su primili značajno višu prosečnu dozu efedrina (3.3 ± 6.1 mg u grupi 1; 7.3 ± 8.7 mg u grupi 2; $p=0.043$) i fenilefrina (30.0 ± 53.5 mcg u grupi 1; 86.7 ± 104 u grupi 2; $p=0.01$) tokom operacije.

„Wilcoxon rank sum test with continuity correc-

tion” je pokazao da su prosečne vrednosti inspiratorne koncentracije sevoflurana (F_i sevo) kao i vrednost promene u petominutnim vremenskim intervalima značajno više i veće u grupi 1 nego u grupi 2 ($p < 0.05$) (Tabela 2). Nije pokazana statistički značajna razlika među grupama u prosečnim vrednostima srčane frekvencije i sistolnog arterijskog pritiska tokom prvih 120 minuta operacije (Tabela 2).

Tabela 2. Inspiratorna frakcija sevoflurana, srčana frekvencija i sistolni arterijski pritisak

	Grupa 1	Grupa 2
sred F_i sevo (vol %)	$1.42 \pm 0.32^\dagger$	0.93 ± 0.35
promene u F_i sevo (vol%/5min)	$0.15 \pm 0.06^\dagger$	0.12 ± 0.08
Fr 120	67.7 ± 8.7	66.0 ± 8.6
SAP 120	114.8 ± 11.5	110.4 ± 8.3

sred F_i sevo = prosek korespondirajućih vrednosti inspiratorne koncentracije sevoflurana beleženih u petominutnim intervalima tokom prvih 120 min. operacije; promene u F_i sevo = prosečna vrednost promene inspiratorne koncentracije sevoflurana izračunata iz apsolutnih vrednosti promena inspiratorne koncentracije sevoflurana u respektivnim intervalima svakih 5 minuta; fr 120 = prosečna vrednost srčane frekvencije u petominutnim intervalima tokom prvih 120 min operacije; SAP 120 = prosečna vrednost sistolnog arterijskog pritiska tokom prvih 120 min operacije; $\dagger p < 0.05$ među grupama

U tabeli 3. prikazane su ocene kojima je bodovana jačina bola postoperativno upotrebom NRS u miru. „Exact Wilcoxon rank sum test” je pokazao da nije bilo značajne razlike u prosečnoj oceni jačine bola u miru među grupama u svim testiranim vremenskim intervalima. Najviše

vrednosti ocena zabeležene su u trećem i četvrtom intervalu u obe grupe, ali bez značajne statističke razlike među grupama. Samo je u prvoj grupi, u trećem vremenskom intervalu, prosečna ocena jačine bola veća od 4.

Tabela 3. Rezultati NRS za ocenu jačine bola u miru

NRS skor	Grupa 1	Grupa 2
NRS1	3.14 ± 1.75	2.53 ± 1.53
NRS2	3.07 ± 1.89	2.77 ± 1.50
NRS3	$4.07 \pm 1.88^\ddagger$	3.21 ± 1.88
NRS4	3.86 ± 1.90	3.23 ± 2.03
NRS5	$3.03 \pm 1.43^\ddagger$	2.59 ± 1.96
NRS6	2.97 ± 1.180	2.69 ± 1.23
NRS7	2.28 ± 1.22	2.41 ± 1.15
NRS8	$2.24 \pm 1.38^\dagger$	$2.00 \pm 1.07^\ddagger$

NRS = numerical rating scale u miru; NRS 1 - 8 = ocena jačine bola u šestočasovnim vremenskim intervalima, postoperativno (18h, 24h, 06h, 12h, 18h, 24h, 06h, 12h); $\dagger = p < 0.05$ u odnosu na početnu vrednost, u vremenu; $\ddagger = p < 0.05$ u odnosu na prethodnu vrednost, u vremenu.

„Exact Wilcoxon rank sum test” je pokazao da nije bilo značajne razlike u prosečnoj oceni jačine bola tokom pokreta među grupama ($p>0.05$) u svim testiranim vremenskim intervalima (Tabela 4). Najviši skorovi zabeleženi su u trećem i četvrtom vremenskom intervalu u obe grupe i u tim intervalima su viši u prvoj nego u drugoj grupi, ali bez statističke značajnosti.

U studiji, efikasnost kontrole bola je procenjivana posebnom skalom PRS (pain relief scala, PRS) i vrednosti ocena su prikazane u tabeli 5. „Fisher exact test” nije pokazao postojanje značajne razlike među grupama u kontroli bola u postoperativnom periodu ($p>0.05$).

Tabela 4. Rezultati NRS skora za ocenu jačine bola tokom kašlja ili aktivnosti

NRS skor	Grupa 1	Grupa 2
NRS1	4.17±1.85	3.73±1.66
NRS2	4.66±1.95	4.00±1.74
NRS3	5.32±2.13	4.38±1.93
NRS4	5.32±1.98†	4.37±2.11
NRS5	4.38±1.72‡	3.83±2.16
NRS6	4.14±1.85	4.24±1.75†
NRS7	3.55±1.38	3.69±1.17
NRS8	3.69±1.73	3.31±1.17‡

NRS = numerical rating scale tokom aktivnosti ili kašlja; NRS 1 – 8 = ocena jačine bola u šestočasovnim vremenskim intervalima, postoperativno (18h, 24h, 06h, 12h, 18h, 24h, 06h, 12h); † = $p<0.05$ u odnosu na početnu vrednost, u vremenu; ‡ = $p<0.05$ u odnosu na pethodnu vrednost, u vremenu.

Tabela 5. Rezultati PRS za procenu kontrole bola

PRS skor	Grupa 1	Grupa 2
4 (nema bola)	15 (50%)	14 (46.7%)
3 (veoma efektivna kontrola bola)	10 (33.3%)	13 (43.3%)
2 (umereno efektivna kontrola bola)	5 (16.7%)	3 (10%)
1 (uopšte nije efektivna kontrola bola)	0	0

U tabeli 6. prikazan je broj bolesnika koji su primili dodatne bolus doze bupivakaina i broj primenjenih doza po danima, broj bolesnika koji su primili NSAID, broj pojedinačnih doza NSAID i ukupna doza morfina. Značajno je veća prosečna doza primenjenog morfina tokom 72 h postoperativno u grupi 1 ($p=0.031$). Pored morfina bolesnici su dobijali i dodatnu analgetsku terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID), propisanu od dežurnih lekara, izraženu u pojedinačnim terapijskim dozama. Postojala je značajna razlika u broju primenjenih pojedinačnih doza NSAID među

grupama ($p=0.011$). Nije pokazano postojanje značajne razlike među grupama u kontroli bola u postoperativnom periodu.

Učestalost postoperativnih komplikacija prikazana je u tabeli 7. Infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i gastrointestinalno krvarenje nisu nastali ni kod jednog bolesnika u postoperativnom periodu. Učestalost postoperativne hipertenzije je bila značajno viša u prvoj nego u drugoj grupi mada je incidenca drugih komplikacija bila slična.

Tabela 6. Dodatna analgetska terapija

	Grupa 1	Grupa 1
nulti dan		
broj bolesnika koji su primili dodatni bolus LA	19 (63.3%)	18 (60%)
broj doza kod bolesnika koji su dobili dodatni bolus	1.5±0.5	1.3±0.6
prvi dan		
broj bolesnika koji su primili dodatni bolus LA	25 (83.3%)	20 (66.7%)
broj doza kod bolesnika koji su dobili dodatni bolus	2.2±1.0	2.0±1.0
drugi dan		
broj bolesnika koji su primili dodatni bolus LA	2 (6.7%)	3 (10%)
broj doza kod bolesnika koji su dobili dodatni bolus	1±0	1±0
broj bolesnika koji su primili NSAIL	21 (70%)	15 (50%)
morfin (mg)	13.0±6.3†	9.3±6.0
NSAIL (n)	0.9±0.7†	0.5±0.5

NSAIL = nesteroidni antiinflamatorni lek; n = pojedinačna terapijska doza

Tabela 7. Učestalost komplikacija u postoperativnom periodu

Komplikacija	Grupa 1	Grupa 2
miokardna ishemija	1 (3.3%)	2 (6.7%)
hipertenzija	29 (96.7%)†	17 (56.7%)
hipotenzija	3 (10%)	4 (13.3%)
aritmije	4 (13.3%)	5 (16.7%)
srčana insuficijencija	3 (10%)	4 (13.3%)
respiratorna insuficijencija	1 (3.3%)	2 (6.7%)
akutna bubrežna insuficijencija	5 (16.7%)	4 (3.3%)
agitacija	6 (20%)	3 (10%)
reoperacija	3 (10%)	4 (13.3%)
infekcija	4 (13.3%)	3 (10%)
ponovni prijem u JIL	2 (6.7%)	2 (6.7%)

JIL = jedinica intenzivnog lečenja; † = $p < 0.05$ među grupama

Diskusija

U literaturi, postoji mali broj radova koji se bavi ispitivanjem i utvrđivanjem optimalne kombinacije opšte i epiduralne anestezije. Poslednjih godina istraživanja su nastojala da utvrde uticaj TEA ostvarene primenom različitih koncentracija lokalnog anestetika na intraoperativnu potrošnju opštih anestetika^{2,3,10,11,12}. Dobijeni rezultati u našoj studiji ukazuju da su prosečna vrednost inspiratorne koncentracije

sevoflurana tokom prvih 120 minuta operacije, kao i vrednosti promena u petominutnim vremenskim intervalima značajno više i veće u grupi bolesnika koji su epiduralno primili 0.125% bupivakain, a da su srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije u petominutnim intervalima tokom prvih 120 minuta operacije slične u obe grupe. Ti rezultati su u saglasnosti sa rezultatima studija drugih autora (Šono (Shono) i saradnici², Eid (Eid) i saradnici¹⁰, Ceng (Zhang) i saradnici¹²).

Nasuprot našoj i prethodno spomenutim studijama, Kasati (Casati) i saradnici¹³, koji su ispitivali uticaj epiduralne anestezije postignute primenom mešavine fentanila i bupivakaina u dve različite koncentracije na intraoperativnu potrošnju izoflurana, su pokazali smanjenu potrošnju izoflurana primenom epiduralne anestezije ali nije bilo razlike u primenjenoj prosečnoj koncentraciji izoflurana među grupama sa epiduralnom anestezijom postignutom primenom različitih koncentracija bupivakaina (0.0625% i 0.125%). Zapravo, sama epiduralna primena fentanila smanjuje zahteve za opštim anestetikima, tako da efekat epiduralnog bupivakaina bi mogao da bude nejasan.

Korišćenje sevoflurana u različitoj dozi za održavanje opšte anestezije kombinovane sa epiduralnom primenom lokalnog anestetika u različitoj koncentraciji može biti objašnjeno različitim intenzitetom i/ili obimom bloka². U našoj studiji i navedenim studijama drugih autora^{2,10,11,12} korišćena doza lokalnog anestetika se razlikovala u ispitivanim grupama, tako da bi se uočene razlike mogle objasniti različitim plazma koncentracijom lokalnog anestetika i prema tome, njegovim različitim sistemskim efektima. Međutim, Hodžson (Hodgson) i saradnici³, su pokazali da do smanjenja MAKa sevoflurana nisu doveli sistemski efekti lidokaina.

Našom studijom je pokazano da su intraoperativni gubitak krvi i zapremina primenjenih kristaloidnih rastvora značajno manji u grupi bolesnika kod kojih je epiduralna anestezija postignuta primenom bupivakaina više koncentracije. U istoj grupi bolesnika, intraoperativno, diureza je bila značajno veća u odnosu na drugu grupu bolesnika. Postoje oprečni rezultati dobijeni tokom drugih istraživanja. U studiji Eida i saradnika¹⁰, intraoperativni gubitak krvi i zapremina intravenski primenjenih kristaloidnih i koloidnih tečnosti, transfuzija homologe krvi i sveže zamrznute plazme tokom cele hirurške procedure su veći u grupi bolesnika koji su za epiduralnu anesteziju dobili lokalni anestetik niže koncentracije, dok su diureza i intraoperativno primenjena doza efedrina, korišćenog u cilju održavanja hemodinamike značajno veći kod bolesnika u drugoj ispitivanoj grupi. Šono i saradnici² u svojoj studiji su pokazali da nema razlike među ispitivanim grupama u primenjenoj zapremini intravenskih kristaloidnih i koloidnih rastvora i intraoperativnom gubitku krvi tokom prva dva sata operacije. Kako se u našem slučaju radilo o praćenju navedenih parametara tokom cele operacije, a

u ispitivanju Šona i saradnika² tokom prva dva sata operacije, moguće objašnjenje za različite rezultate u našem i njihovom ispitivanju je različit vremenski period praćenja.

U našem ispitivanju, u grupi bolesnika koji su epiduralno dobili bupivakain više koncentracije, bolesnici su primili značajno višu prosečnu dozu efedrina i fenilefrina tokom cele operacije. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih studija. Značajno veća prosečna doza efedrina ordinirana je bolesnicima koji su kroz epiduralni kateter primili 0.25% bupivakain^{10,14}. Međutim, ima studija u kojima je intraoperativna primena inotropne i presorne terapije u cilju održavanja stabilne hemodinamike i brze korekcije hipotenzivnih epizoda slična, bez obzira na koncentraciju lokalnih anestetika koji se koriste za postizanje epiduralne anestezije^{2,11}. Izbor lokalnog anestetika, tip hirurške procedure, vremenski interval praćenja bolesnika, kao i korišćenje inicijalno veće bolus doze bupivakaina za postizanje epiduralne anestezije su moguća objašnjenja za tako dobijene rezultate.

Koncentracija i zapremina bupivakaina koji se koristi za epiduralnu analgeziju varira u različitim centrima i nije nađena idealna kombinacija¹⁵. Tokom poslednje decenije sve više se koriste niže koncentracije lokalnog anestetika za epiduralnu analgeziju¹⁶ u cilju izbegavanja dugotrajne motorne blokade i pravovremene dijagnoze eventualno nastalog epiduralnog hematoma, kao komplikacije primene epiduralne anestezije. Takođe, upotrebom bupivakaina u nižoj koncentraciji smanjuje se rizik nastanka ekstenzivne simpatičke blokade, i sa njom udružene hipotenzije, ali na taj način analgezija može biti neadekvatna¹⁴. Mahon i saradnici¹⁶ su u svom istraživanju pokazali da 0.1% bupivakain u kombinaciji sa fentanilom daje adekvatnu analgeziju, sa manje neželjenih efekata od 0.25% bupivakaina, kod bolesnika posle hirurške resekcije pluća. U istom ispitivanju incidenca tranzitornih neuroloških komplikacija je veća sa primenom bupivakaina u koncentraciji većoj od 0.2%. Dosadašnja istraživanja ukazuju da se mešavinom fentanila i 0.05%, 0.0625% i 0.1% bupivakaina postiže zadovoljavajuća postoperativna analgezija.

Istraživanja pokazuju da je bol najjači za vreme incizije i potom postepeno slabi¹⁴. Sanjay (Sanjay) i saradnici¹⁴ su poredili analgetski efekat EA postignute primenom 0.125% i 0.25% bupivakaina uz dodatak 10 mcg/ml fentanila i pokazali su odsustvo razlike u VAS skor u miru i posle kašlja

tokom praćenja, iako je VAS skor bio visok u svim ispitivanim vremenskim intervalima¹⁴. Dobijeni rezultati ukazuju da je, sem 2 h posle operacije, analgezija bila odlična. Nije pokazana značajna razlika u incidenci postoperativne hipotenzije koja je medikamentozno lečena, što je u skladu sa rezultatima našeg ispitivanja.

Više različitih testova se koristi za procenu jačine bola^{14,15}. Analizom ocena jačine bola dobijenih numeričkom skalom za procenu intenziteta bola nismo našli razliku u intenzitetu bola među grupama tokom 48 h posle operacije, mada su u svim ispitivanim intervalima uočne niže vrednosti ocena kod bolesnika koji su dobili bupivakain više koncentracije za epiduralnu analgeziju. Bolesnici u istoj (drugoj) grupi su dobili značajno manju dozu morfina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova tokom 72 časa postoperativno. Naši rezultati pokazuju da je u mirnom stanju, kao i tokom aktivnosti, bol najintenzivniji 18 i 24 časa nakon operacije kod bolesnika u obe grupe, odnosno prvog postoperativnog dana. U miru, samo je kod bolesnika u prvoj grupi, osamnaest časova po završetku operacije, prosečna ocena jačine bola bila veća od 4 (4.07), što je bila granična vrednost ocene iznad koje smo dodavali dodatnu analgetsku terapiju. Tokom kašlja, prosečna NRS ocena kod bolesnika u obe grupe u svim ispitivanim vremenskim intervalima bila je niža od 6, koja je bila granična vrednost ocene iznad koje smo ordinirali dodatnu analgetsku terapiju. Poznato je da medicinski, tehnički i psihološki faktori utiču na intenzitet postoperativnog bola. Smatramo da su kulturološke odlike bolesnika odgovorne za dobijene više vrednosti ocena jačine bola primenom NRS (i pored efektivne kontrole bola kako je procenjeno primenom PRS), u poređenju sa rezultatima dobijenim u drugim studijama sprovedenim u drugom podneblju. U našem ispitivanju retko je ordinirana dodatna analgetska terapija na zahtev bolesnika, a češće na osnovu dobijenih vrednosti ocena kojima je bodovana jačina bola. Na osnovu dobijenih rezultata i pored visokih vrednosti NRS skora, kao i na osnovu odsustva odgovora „uopšte nije efektivna kontrola bola“ na PRS skali, dolazimo do spoznaje da je naša analgetska terapija bila efikasna.

U skladu sa rezultatima našeg ispitivanja, dobijeni rezultati studije koju su sproveli Brokema (Broekema) i saradnici¹⁵ ukazuju da je VAS skor veći prvog nego nultog dana. To se može objasniti rezidualnim efektom opšte anestezije. Bolesnici su

pospani tokom prvih sati posle operacije što može da prikrije percepciju bola. Takođe, zbog pospanosti, bolesnici se manje pokreću i osećaju slabiji bol. Zato se procena bola nultog dana tokom pokreta može smatrati neadekvatnom. Prvog dana efekti opšte anestezije su potpuno nestali i procena analgezije je adekvatnija. Operacije u abdomenu, izvedene korišćenjem medijalne laparatomije su najbolnije¹⁵, i veća doza epiduralno datog anestetika je potrebna za postizanje adekvatne analgezije nego posle operacija u maloj karlici ili donjim ekstremitetima. Takođe bitan je i izbor mesta punkcije epiduralnog prostora za nastanak optimalne visine senzorne blokade i postizanje analgezije. Zapravo, neadekvatna analgezija može biti rezultat neadekvatnog nivoa punkcije i insercije katetera u epiduralni prostor. Neadekvatno mesto punkcije zahteva povećanje zapremine lokalnog anestetika što, s druge strane povećava mogućnost nastanka neželjenih efekata¹⁵. Nivo insercije epiduralnog katetera u našoj studiji je komparabilan sa izborom mesta insercije EK u drugim studijama^{2,15}.

Naše ispitivanje je pokazalo da postoperativno nije bilo razlike u broju bolesnika kod kojih su ordinirane dodatne bolus doze bupivakaina, usled nezadovoljavajuće analgezije. Takođe, prosečan broj doza kod bolesnika koji su dobili dodatni bupivakain je bio sličan u našim ispitivanim grupama, nultog, prvog i drugog postoperativnog dana. Bolesnici koji su dobili 0.125% bupivakain za terapiju bola, tokom prvih 72 h posle operacije su dobili veću ukupnu dozu morfina. Dodatna analgetska terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima propisana, značajno je više ordinirana bolesnicima koji su epiduralno dobili 0.125% bupivakain. Na nekoliko načina se može objasniti primena dodatne analgetske terapije tokom našeg ispitivanja. Prvo, izabrana preporučena doza bupivakaina je bila suviše mala da obezbedi zadovoljavajuću analgeziju. To objašnjenje je očigledno za bolesnike u nisko-doznoj bupivakainskoj grupi, ali može biti neprihvatljivo za bolesnike u visoko-doznoj bupivakainskoj grupi koji su zahtevali dodatnu analgeziju. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da veća koncentracija i doza epiduralno primenjenog lokalnog anestetika produkuju brži početak, duže trajanje dejstva, veći obim i intenzitet senzorne, simpatičke i motorne nervne blokade. Drugo, mogući je razvoj tahifilakse na analgezijske efekte lokalnih anestetika.

Dobra intraoperativna i postoperativna analge

zija se smatraju izuzetno značajnim, same po sebi, nezavisno od načina njihovog postizanja za pozitivan postoperativni tok bolesnika. Epiduralna analgezija je jedan od najefektivnijih preporučenih metoda za kontrolu postoperativnog bola. Epiduralna analgezija, u poređenju sa sistemskim opioidnim analgeticima, obezbeđuje bolju kontrolu bola (posebno pri pokretu ili posle kašlja) tokom prva tri postoperativna dana⁴, posle operacije abdominalne aorte, bez obzira na nivo insercije epiduralnog katetera ili tip primenjenog leka⁵, doprinoseći ranom započinjanju rehabilitacije⁴. Neadekvatna analgezija u postoperativnom periodu dovodi do mnogih neželjenih efekata: hemodinamskih (tahikardija, hipertenzija, vazokonstrikcija), metaboličkih (katabolizam), imunoloških (poremećen imuni odgovor) i hemostatskih (aktivacija trombocita). Postoje brojni faktori rizika za postojanje prolongiranog bola posle hirurģije, a jedan od njih je stepen jaćine akutnog postoperativnog bola.

Konsenzus o uticaju kontrole akutnog postoperativnog bola na ishod (postoperativni morbiditet i mortalitet) je i dalje kontraverzan⁸. Zapravo, potreban je veliki broj bolesnika u individualnoj studiji da bi se uočila razlika među različitim terapijskim preporukama, zbog relativno niske incidence postoperativnog morbiditeta. Većina radova govori u prilog primene epiduralne analgezije i kvalitetnije perioperativne kontrole bola sa posledičnim smanjenjem kardiovaskularnih i postoperativnih plućnih komplikacija, kao i bržim postoperativnim uspostavljanjem gastrointestinalne funkcije⁸. Od znaćaja je izbor doze i koncentracije lokalnog anestetika, koji je određen najboljim balansom između postizanja adekvatne analgezije i prihvatanja neželjenih efekata.

Zaključak

Naši rezultati podržavaju rutinsku upotrebu torakalne epiduralne analgezije kao dela anestetickog protokola tokom hirurģke rekonstrukcije abdominalne aorte. Primena bupivakaina više koncentracije za epiduralnu anesteziju tokom kombinovane opšte/epiduralne anestezije smanjuje dozu sevoflurana, smanjuje intraoperativno krvarenje i intravensku nadoknadu tećnosti. Epiduralna primena 0.25% bupivakaina za postoperativnu analgeziju je praćena zadovoljavajućom kontrolom bola sa manjom upotrebom sistemskih analgetika, u odnosu na epiduralnu primenu 0.125% bupivakaina. Po

stoperativni morbiditet i mortalitet su nezavisni od koncentracije epiduralno korišćenog bupivakaina tokom kombinovane opšte/epiduralne anestezije i postoperativne analgezije.

Literatura

1. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia, results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493-1497.
2. Shono A, Sakura S, Saito Y, Doi K, Nakatani T. Comparison of 1% and 2% lidocaine epidural anaesthesia combined with sevoflurane general anaesthesia utilizing a constant bispectral index. *BJA* 2003; 91(6): 825-829.
3. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anaesthesia have general anesthetic effects: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999; 91: 1687-1692.
4. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006; Issue 3. Available from <http://www.thecochranelibrary.com>
5. Block BM, Liu SS, Rowlingston AJ, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative Epidural Analgesia. *JAMA* 2003; 290 (18): 2455-2463.
6. Wheatley RG, Shug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *BJA* 2001; 87:47-61.
7. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs* 1999; 58:793-797.
8. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007; 104: 689-702.
9. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M, Bridenbaugh P, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: J B Lippincott, 1988:145-188.
10. Eid EA, Samarkandi AH, Al Saif F. Combined epidural-general anesthesia in patients undergoing pancreatic surgery: comparison between bupivacaine 0.125% and 0.25%. *A JA and IC* 2007; 10 (1): 1-10.
11. Panousis P, Heller AR, Koch T, Litz RJ. Epidural ropivacaine concentrations for intraoperative analgesia during major upper abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009; 108 (6): 1971-1976.
12. Zhang JBS, Zhang WMS, Li BMS. The effect of epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on sevoflurane requirements. *Anesth Analg* 2007; 104 (4): 984-6.
13. Casati L, Fernandez-Galinski S, Barrera E, et al. Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. *Anesthesia Analgesia* 2002; 94: 1331-1337.

14. Sanjay OP, Kadam VR, Menezes J, Prashanth P, Turo DI. Thoracic epidural infusions for post thoracotomy pain relief: a clinical study to compare the efficacy of fentanyl-bupivacaine mixtures versus fentanyl alone. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 19: 113-118.

15. Broekema AA, Gielen MJM, Hienis PJ. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine: a prospective study in 614 patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 754-759.

16. Mahon SV, Berry PD, Jackson M, Russell GN, Pennefather SH. Thoracic epidural infusions for post-thoracotomy pain: a comparison of fentanyl-bupivacaine mixtures vs. fentanyl alone. *Anaesthesia* 2002; 54 (7): 641-646.

17. Sakura S, Sumi M, Kushizaki H, et al. Concentration of lidocaine affects intensity of sensory block during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:123-7.

18. Inagaki Y, Mashimo T, Kuzukawa A, Tsuda Y, Yoshiya I. Epidural lidocaine delays arousal from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 368-372.

19. Mendola C, Ferrante D, Oldani E, Cammarota G, Cecci G, Vaschetto R, Della Corte F. Thoracic epidural analgesia in post-thoracotomy patients: comparison of three different concentrations of levobupivacaine and sufentanil. *BJA* 2009; 102 (3): 418-423.

20. Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA, Berman JS, Gad-Elrab RR, Nicholas B, Scott NB. The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 438-444.