
Streszczenie w języku polskim

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

Autor: Anna Dizner-Gołąb

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Kosson

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Kołacz

Wstęp

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

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

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

Monitorowanie homeostazy u pacjentów podczas znieczulenia ogólnego stanowi kluczowe zagadnienie w praktyce klinicznej. Precyzyjna ocena nocycepcji, obok kontroli stabilności hemodynamicznej i oddechowej podczas znieczulenia ogólnego, jest istotnym

wyzwaniem współczesnej anestezjologii. Wprowadzenie dedykowanych metod monitorowania nocycepcji może ograniczyć występowanie powikłań wynikających z nieprawidłowego dawkowania analgetyków. Wiele prototypowych urządzeń komercyjnych poddano ocenie pod kątem ich przydatności w monitorowaniu nocycepcji.

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

Cel pracy

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

Hipotezy badawcze

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

Problemy badawcze

1. Ocena wpływu wyprzedzającego podania metamizolu na poziom analgezji mierzonej pośrednio za pomocą parametru ANI podczas operacji i znieczulenia.

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

Pacjenci i metody

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

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

W przeprowadzonym badaniu, u pacjentów poddawanych znieczuleniu i operacji, pośrednio oceniano nocycępcję, wykorzystując parametr ANI. Stan hemodynamiczny określano na podstawie zapisu elektrokardiograficznego (HR) oraz wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP i MAP) mierzonych interwałową metodą nieinwazyjną. Głębokość znieczulenia, ocenianą na podstawie aktywności bioelektrycznej mózgu, monitorowano za pośrednictwem indeksu bispektralnego (BIS™). Przeprowadzono także ocenę poziomu natężenia bólu u pacjentów w okresie pooperacyjnym w dwóch skalach: skali numerycznej (NRS) i wizualno-analogowej (VAS). Czas realizacji badań w wybranej grupie pacjentów wynosił 25 miesięcy.

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

Wyniki

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

Poniżej przedstawiono zestawienie najbardziej istotnych wyników:

1. Metamizol podany dożylnie w schemacie analgezji wyprzedzającej obniżył o 6-7 punktów wartości parametru ANI podczas operacji w grupie badanej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.
2. Metamizol podany dożylnie w schemacie analgezji wyprzedzającej spowodował obniżenie średniej częstości rytmu serca o około 3 uderzenia na minutę po rozpoczęciu

operacji oraz zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP) po indukcji znieczulenia w grupie badanej. Różnice między grupami w zakresie ciśnienia tętniczego wynosiły odpowiednio około 5, 9 oraz 7 mmHg. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

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

Wnioski

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

9. Zmniejszenie stopnia nasilenia bólu, obserwowane u pacjentów otrzymujących metamizol bezpośrednio po operacji, może wskazywać na potencjalne korzyści tego schematu terapeutycznego.
10. Wykazano wysoką korelację między skalami NRS i VAS w okresie pooperacyjnym, co potwierdza ich wysoką zgodność w ocenie bólu pooperacyjnego i równoważną wartość kliniczną w badanej populacji.

Wniosek końcowy

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

Podsumowanie

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

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

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

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

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