

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum**

Wydział Lekarski

Katarzyna Kącka

**WPLYW AMANTADYNY LUB DEKSTROMETORFANU
NA PROCES NOCYCEPCJI PO ZABIEGACH KOREKCJI
SKRZYWIENIA KRĘGOSŁUPA**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. JAN DOBROGOWSKI

Pracę wykonano w Klinice Ortopedii i Rehabilitacji, Katedry Ortopedii CMUJ
w Zakopanem

Kierownik Katedry i Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji CMUJ w Zakopanem:
prof. zw. dr hab. med. Daniel Zarzycki

Kraków, 2009

**Z wyrazami wdzięczności
dla dr hab. med. Jana Dobrogowskiego
za pomoc w realizacji rozprawy doktorskiej.**

Katarzyna Kącka

Spis treści:

| | |
|-------------------------------|----|
| Wykaz skrótów..... | 4 |
| I. Wstęp..... | 7 |
| II. Cel badań..... | 20 |
| III. Materiał i metodyka..... | 22 |
| IV. Wyniki badań..... | 36 |
| V. Dyskusja..... | 53 |
| VI. Wnioski..... | 65 |
| VII. Streszczenie..... | 66 |
| VIII. Piśmiennictwo..... | 72 |
| IX. Aneks..... | 91 |

X.

Wykaz skrótów

| | |
|-------|--|
| 5-HT | (5 -hydroksytryptamina) serotonina |
| A | Amantadyna |
| AMPA | Receptor wiążący kwas a-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy |
| APCI | Jonizacja chemiczna pod ciśnieniem |
| ATP | Adenozyno trój fosforan |
| BK | Bradykinina |
| COX2 | Indukowalna izoforma cyklooksygenazy |
| CGRP | (Calcitonin Gene Related Peptide) peptyd zależny od genu kalcytoninowego |
| COX 1 | Konstytutywna izoforma cyklooksygenazy |
| COX3 | Ośrodkowa izoforma cyklooksygenazy |
| DAG | Diacyloglicerol |
| D | Dekstrometorfan |
| DRG | (Dorsal Root Ganglion) zwój rdzeniowy |
| EAA | (Excitatory Amino Acids) aminokwasy pobudzające |
| GABA | Kwas-aminomasłowy |
| HPLC | Chromatograf cieczowy |
| IL-1 | Interleukina 1 |
| IL-6 | Interleukina 6 |
| IL-8 | Interleukina 8 |
| KET | Ketamina |
| M3G | Morfino-3-glukuronian |
| M6G | Morfino-6-glukuronian |
| MEM | Memantyna |
| mGluR | Receptor metabotropowy |
| MS | Spektrometr masowy |

| | |
|--------|--|
| NA | Noradrenalina |
| NCA | (Nurse Controlled Analgesia) analgezya realizowana przez pielęgniarkę |
| NFkB | (Nuclear Factor k-B) czynnik transkrypcyjny k-B |
| NGF | (Nerve Growth Factor) czynnik wzrostu nerwów |
| NKA | Neurokinina A |
| NLPZ | Niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NMDA | Receptor N-metylo-D-asparaginianowy |
| NOS | (Nitric Oxide Synthase) syntaza tlenku azotu |
| OUN | Ośrodkowy układ nerwowy |
| PCA | (Patient-Controlled Analgesia) analgezya sterowana przez pacjenta |
| PCEA | (Patient Controlled Epidural Analgesia) analgezya zewnątrzoponowa sterowana przez pacjenta |
| PGD2 | Prostaglandyna D2 |
| PGE2 | Prostaglandyna E2 |
| PGI2 | Prostaglandyna I2 – prostacyklina |
| PLA2 | Fosfolipaza A2 |
| PLC | Fosfolipaza C |
| RT | Róg tylny rdzenia kręgowego |
| SIM | Selected Ion Monitoring |
| SP | Substancja P |
| TLPD | Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne |
| TNFa | (Tumor Necrosis Factor) czynnik martwicy nowotworów |
| TRIS | Trisamine |
| VGSC | (Voltage Gated Sodium Channel) kanał sodowy zależny od napięcia |
| VIP | (Vasoactive Intestinal Peptide) naczynioruchowy peptyd jelitowy |
| WDR | (Wide Dynamice Range Neurons) neurony konwergencyjne w rogu tylnym rdzenia kręgowego pobudzane bodźcami o dużej dynamice |
| CYP2D6 | Cytochrom P450 2D6 |
| PBP | Przewlekły ból pooperacyjny |

| | |
|-------|--|
| TTX | Kanały sodowe odporne na tetrodotoksynę |
| NRS | (Numeric Rating) Skala numeryczna |
| MSSA | Minimalne stężenie analgetyczne |
| PLC | Fosfolipaza C |
| HR | (Heart Rate) częstość akcji serca |
| MAP | (Mean Arterial Pressure) średnie ciśnienie tętnicze krwi |
| SATO2 | Saturacja krwi tętniczej |

I. Wstęp

Ból pooperacyjny jest wywołany przez śródoperacyjne uszkodzenie tkanek/narządów, a jego natężenie i zasięg są z reguły proporcjonalne do rozległości zabiegu operacyjnego. Ból pooperacyjny pojawia się wtedy, gdy przestaje działać śródoperacyjna analgezja, a jego źródłem są uszkodzone tkanki powierzchowne (skóra, tkanka podskórna, błony śluzowe), jak również struktury położone głębiej (mięśnie, powięź, więzadła, okostna). W istotny sposób na stopień odczuwania bólu przez chorego wpływa zarówno lokalizacja zabiegu, jego rozległość, stopień traumatyzacji tkanek, kierunek cięcia skórniego, jak i stosowanie w okresie okołoperacyjnym techniki analgezji [138, 210].

Zabieg operacyjnej korekcji skrzywienia kręgosłupa w odcinku piersiowym z dostępu chirurgicznego przedniego polega na otwarciu klatki piersiowej drogą torakotomii (z usunięciem żebra lub części w przestrzeni międzyżebrowej z dystrakcją sąsiednich żeber), dojściu do przedniej kolumny kręgosłupa i po wycięciu krążków międzykręgowych, wykonaniu korekcji skrzywienia na odpowiednim instrumentarium z użyciem śrub trzonowych i prętów dystrakcyjnych. Rozległość zabiegu, stopień uszkodzenia tkanek oraz czas trwania generuje ostry ból pooperacyjny, zaliczany do najsilniejszych dolegliwości tego rodzaju. Wykazuje on tendencję do utrzymywania się znacznie dłużej niż w okresie typowego gojenia się rany pooperacyjnej i trwa u większości pacjentów do co najmniej pierwszych 3-4 dni po operacji. Ten rodzaj bólu zaliczany jest w klasyfikacji bólu pooperacyjnego do typu III [62, 89, 104, 120, 133, 143].

Potwierdzają to dane z piśmiennictwa które pokazują, że ból po zabiegach torakotomii należy do bardzo silnych i może wymagać leczenia przez kilka dni, a u części chorych (5% - 40%) może powstać przetrwały ból pooperacyjny [32, 117, 125, 137, 166], który u 10% chorych będzie miał silne natężenie (NRS>5) przez wiele lat. Na częstość występowania PBP, oprócz znacznego natężenia bólu pooperacyjnego i czasu jego trwania, mają wpływ również inne czynniki, takie jak: płeć, wiek, podatność genetyczna, czynniki psychologiczne [41, 85, 103, 164, 182, 184, 186, 203]. Obecnie trwają badania nad zidentyfikowaniem genów odpowie-

działnych za zwiększoną podatność pacjenta na wystąpienie PBP. Wiadomo, iż obejmują one znaczną ilość genów w genotypie człowieka, co najmniej 1000. Nie potwierdzono zależności między wystąpieniem zespołu bólu przewlekłego pooperacyjnego a wiekiem, która występuje w przypadku bólu neuropatycznego w neuralgii popółpaścowej. Stwierdzono natomiast, iż kobiety są bardziej podatne na PBP niż mężczyźni [7, 89, 50, 52, 200].

Podstawowym celem, każdej prowadzonej prawidłowo terapii przeciwbólowej jest więc uśmierzenie cierpienia chorych, poprawa ich samopoczucia, zminimalizowanie lęku, niepokoju, bezradności i depresji, rozwijających się pod wpływem choroby, oraz ograniczenie powstawania wielu poważnych powikłań związanych z odruchową odpowiedzią autonomicznego i somatycznego układu nerwowego, a także zapobieganie powstawaniu zespołu bólu przetrwałego pooperacyjnego [196, 210]. Właściwe leczenie bólu przynosi, obok olbrzymich korzyści psychologicznych, wymierny efekt fizjologiczny, ponieważ ułatwia utrzymanie homeostazy ustroju, łagodzi odpowiedź stresową organizmu na zabieg operacyjny oraz zmniejsza liczbę powikłań oraz śmiertelność i czas koniecznej hospitalizacji, co też wydatnie obniża całkowity koszt leczenia. Przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły, iż podobnie jak w bólu fantomowym rozwijającym się po amputacji kończyny [156, 158], po mastektomii, torakotomii, herniotomii istnieje korelacja dodatnia między intensywnością bólu przedoperacyjnego i ostrego bólu pooperacyjnego a występowaniem PBP [10, 18, 93, 95, 96, 119].

Terapia bólu pooperacyjnego po zabiegu korekcji skrzywienia kręgosłupa z dostępu przez klatkę piersiową drogą torakotomii, ze względu na jego złożony mechanizm powstania oraz jego duże nasilenie, wymaga podjęcia leczenia wielokierunkowego i wysoko-specjalistycznego. Efektem skutecznej terapii jest szybki powrót do zdrowia operowanych pacjentów i ich zadowolenie z podjętego leczenia operacyjnego. Dobra analgezja zapewnia komfort w pierwszych dobach pooperacyjnych, gdy doznania bólowe są najsilniejsze, i pozwala efektywnie prowadzić w tym okresie rehabilitację oddechową niezmiernie ważną po tym typie zabiegu chirurgicznego. Jedynie skuteczna analgezja może również zapobiec rozwojowi nadmiernej synsytizacji ośrodkowego układu nerwowego, która może prowadzić do powstania przewlekłego bólu pooperacyjnego [198, 210].

I.1. Patomechanizm bólu ostrego

Ostry ból wywołuje fizjologiczną odpowiedź ustroju – walki i ucieczki - na zadziałanie czynników uszkodzających. Skalpel chirurga, natrafiając na bogato rozmieszczone w tkankach powierzchniowych (skórze, tkance podskórnej, błonach śluzowych) i głębokich (mięśniach, powięziach, więzadłach i okostnej) receptory bólowe – nocycceptory. Ich pobudzenie przewodzone poprzez jest włókna A δ i C jest do rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie aktywuje somatyczne motoneurony, wywołując odruchowy skurcz mięśni, a poprzez połączenia z neuronami rogów przednich, odruchowy wzrost napięcia mięśniowego oraz poprzez aktywację neuronów przedzwojowych układu współczulnego jego uogólnioną i miejscową reakcję [210].

Pobudzenie układu współczulnego powoduje hiperkinezę układu krążenia: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, wzrost częstości pracy serca i wzrost jego rzutu, co prowadzi do wzrostu zużycia tlenu przez serce, a w niekorzystnej sytuacji doprowadzić może do niedotlenienia mięśnia sercowego, objawiającego się zaburzeniami rytmu, bólem wieńcowym, a nawet zawałem i niewydolnością krążenia [40]. Obkurczenie naczyń krwionośnych powoduje zmniejszenie obwodowego przepływu, co skutkuje zastojem w krążeniu żylnym i wzrost ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych, a zmniejszenie przepływu w łożysku trzewnym może prowadzić do niedokrwienia śluzówki przewodu pokarmowego i w konsekwencji rozszczelnienia bariery jelitowej, przepływu endotoksyn bakteryjnych do układu krążenia i potencjalnej możliwości rozwoju sepsy. Upośledzona perfuzja tkanek i skóry utrudni również gojenie się rany pooperacyjnej. Pobudzenie układu współczulnego w następstwie bólu powoduje także skurcz zwieraczy i zmniejszenie motoryki jelit, pęcherza moczowego, co z kolei może doprowadzić do niedrożności porażennej i retencji moczu w okresie pooperacyjnym. Kolejnym szlakiem stymulowanym przez uraz operacyjny, a w jego konsekwencji ból, jest układ neuroendokryny, manifestujący się wzrostem wydzielania hormonu adrenokortykotropowego, hormonów nadnerczy (kortyzol, aldosteron, katecholaminy) oraz reniny, angiotensyny, wazopresyny, glukagonu, a w efekcie nasilenia i przedłużenia fazy katabolizmu, ujemnego bilansu azotowego, hiperglikemii, retencji sodu i wody, które mogą spowodować niewydolność krążenia, depresję układu odpornościowego oraz wzrost ryzyka powikłań infekcyjnych.

Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocycceptji i obejmuje cztery etapy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję [13, 194, 210].

W tkankach obwodowych, w miejscu rany operacyjnej, rozwija się powszechnie znana w swej klinicznej manifestacji jako zaczerwienienie, obrzęk, ból, miejscowa reakcja

zapalna, a z komórek uszkodzonych uwalniane są mediatory stanu zapalnego: bradykinina, prostanoidy, jony wodorowe, potas. Z pierwotnych zakończeń nerwowych uwalniana jest substancja P (SP), która rozszerzając naczynia mikrokrążenia i zwiększając ich przepuszczalność, nasila również uwalnianie i produkcję bradykininy, serotoniny, histaminy, prostanoidów, cytokin, neurotrofin, a więc błędne koło bólowe rozwija się na zasadzie wzajemnych pobudzeń [81]. Mediatory te, mając zdolność dyfundowania do otaczających tkanek, stając się źródłem impulsów nocyceptywnych w nieuszkodzonym strukturach, poszerzają w ten sposób obszar generowania bodźców bólowych. Zjawisko to w terminologii naukowej znane jest jako zapalenie neurogenne i prowadzi do powstania hiperalgezji i sensytyzacji obwodowej [11, 136]. Dobrze poznana jest już rola powstałych pod wpływem cyklooksygenazy prostaglandyn - PGE₂, PGD₂, PGI₂, i leukotrienów w procesie lipooksygenacji, które same nie powodują bólu, ale uwrażliwiają receptory bólowe lub stymulują ich powstawanie [63, 109, 118, 202].

W ośrodkowym układzie nerwowym uwalniane prostaglandyny powodują zmiany polaryzacji błony komórkowej poprzez napływ wapnia do komórki i ułatwiają uwalnianie pronocyceptywnych neuroprzekazników z neuronów rogów tylnych rdzenia oraz ośrodkowych zakończeń obwodowych komórek nerwowych. Łatwość dyfundowania tych związków sprawia, iż stają się one nośnikami informacji i modulacji nocyceptywnej. Powszechnie stosowane w praktyce klinicznej niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), będące inhibitorami cyklooksygenazy zarówno w tkankach obwodowych jak i ośrodkowym układzie nerwowym, blokują syntezę prostaglandyn, a przez to są skuteczne w terapii bólu oraz ograniczenia sensytyzacji zarówno obwodowej, jak i ośrodkowej [192].

W następstwie urazu (operacji) do ośrodkowego układu nerwowego dociera ogromna ilość bodźców, prowadząc do depolaryzacji czynnościowej dużej liczby neuronów. Powtarzalna impulsacja nocyceptywna na drodze wielu mechanizmów obniża wrażliwość neuronów, co sprawia, iż typowe bodźce podprogowe, czyli te, które samodzielnie nie wywołują depolaryzacji komórki, powodują doznania bólowe, a słaby bodziec odbierany jest jako czynnik uszkodzający (hiperalgezja) [173, 187]. To uwrażliwienie neuronów rdzenia, zwane sensytyzacją ośrodkową, obejmuje również obszary bezpośrednio nieuszkodzone i w nich także obserwujemy nasiloną odpowiedź na bodźce.

W rogu tylnym rdzenia kręgowego wyróżnianych jest 6 warstw zbudowanych z różniących się morfologicznie i funkcjonalnie komórek nerwowych. Polami odbiorczymi dla bólu są przede wszystkim dwie pierwsze warstwy brzeżne - I i II - oraz warstwa V, której

neurony, określane jako neurony konwergencyjne WDR (Wide Dynamic Range), odpowiadają również na impulsację z mechanoreceptorów wywołaną poprzez dotyk i ucisk, a przewodzoną włóknami A. Neurony WDR skupiają impulsację z szerokiego obszaru uszkodzenia (skóry, mięśni, okostnej) i są odpowiedzialne za powstanie tzw. bólu rzutowanego. W następstwie uszkodzenia nerwu powstają nowe połączenia interneuralne, których zasięg obejmuje neurony od warstwy II do V. Pomiedzy neuronami rdzenia kręgowego istnieje sieć połączeń zarówno na poziomie jednego jak i sąsiednich segmentów rdzenia, które odpowiadają za modulację impulsów na poziomie rdzenia, a także za powstawanie odruchów rdzeniowych np. odruch zgięciowy cofania a aksony neuronów warstwy pierwszej i piątej tworzą drogę rdzeniowo-wzgórzową boczną i przyśrodkową jako główny szlak aferentnej informacji nocycytywnej dochodzący do wzgórza [20, 46, 77].

Na poziomie zmian komórkowych pobudzenie obwodowych nocycyptorów, przewodzone niezmielinizowanymi włóknami C, powoduje, w wyniku przedłużonej impulsacji, uwalnianie z ich ośrodkowych zakończeń glutaminianów i asparaginianów [116], czyli aminokwasów pobudzających (EAA-excitatory amino acid), które będąc neuroprzekaznikami, odpowiadają za szybkość przekazywania informacji między neuronem aferentnym i neuronem rogu tylnego [88]. W postsynaptycznej błonie komórkowej łączą się one z jednym z następujących receptorów jonowych: receptorem AMPA (wiążącym kwas amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropianowy), kainowym oraz receptorem NMDA (N-metylo-D-asparaginianowym) i receptorem metabotropowy (mGluR). Receptor AMPA, pobudzony, wywołuje powstanie potencjału czynnościowego komórki. Jeśli impulsacja trwa długo, dochodzi do usunięcia jonu magnezu z receptora NMDA i napływ jonów wapnia do wnętrza komórki [9, 46, 47, 134, 157], co przedłuża trwającą czynnościową depolaryzację. Podtrzymaniu stanu depolaryzacji i nasileniu dalszego napływu wapnia sprzyja aktywacja kolejnych receptorów neurokininowych (aktywator substancja P) i metabotropowych (aktywator EAA). W następnym etapie dochodzi do aktywacji enzymu fosfolipazy C, co nasila metabolizm fosfolipdów oraz do dodatkowego uwalniania wapnia z siateczki śródplazmatycznej i aktywacji kinazy białkowej C, co w konsekwencji powoduje następową aktywację receptora NMDA [165, 167, 168, 189]. W równoległym cyklu zmian jony wapnia mogą powodować aktywację fosfolipazy A, enzymów fosforylujących, powstanie tlenu azotu oraz uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego. Powstałe prostaglandyny odgrywają ważną rolę w modulowaniu odpowiedzi bólowej na poziomie rdzenia kręgowego: regulują czynność neuronów aferentnych w miejscu ich wejścia do rdzenia, obniżając próg

pobudliwości neuronów czuciowych, i zmniejszają uwalnianie przekaźników w układach zstępujących antynocyceptywnych.

Pronocyceptywne neuroprzekaźniki - (aminokwasy pobudzające, substancja P, tlenek azotu), aktywując komórki gleju i astrocyty, prowadzą do uwolnieniu w OUN cytokin. Cytokiny, zgodnie z obecnie panującą opinią, uważane są za łączniki między układem immunologicznym i ośrodkowym układem nerwowym. Interleukina-1 oraz czynnik wzrostowy nerwów (NGF), indukując pobudzenie obwodowych cienkich włókien czuciowych odpowiedzialne są również za rozwój hyperalgezji i alodynii (podana nardzeniowo pentoxyfilina, inhibitor cytokin, powoduje doświadczalne zmniejszenie właśnie hyperalgezji) [16, 37, 65, 71]. Pobudzenie komórek gleju i zwiększenie ilości prozapalnych cytokin uznawane jest za bardzo istotny czynnik prowadzący do rozwoju zespołu bólu przewlekłego po uszkodzeniu nerwów obwodowych i rdzenia kręgowego, bólu odległego od miejsca uszkodzenia i objawów „lustrzanego odbicia bólu”. Cytokiny są również częściowo odpowiedzialne za powstanie oporności na leczenie opioidami [68, 88, 202].

W pracach doświadczalnych wykazano również, iż podanie nardzeniowe aminokwasów pobudzających powoduje u badanych zwierząt reakcję taką, jaka występuje w odpowiedzi na rzeczywiste działanie bodźca bólowego, a nie stymulację nienocyceptywną, co należy wytłumaczyć jako właśnie zjawisko hyperalgezji i alodynii [28, 114].

Wielopłaszczyznowy proces ośrodkowej sensytyzacji prowadzi do powstania hyperalgezji wtórnej, zjawiska bólu rzutowanego i pamięci bólowej [49, 66, 76, 113].

Rozwijająca się nadwrażliwość na bodźce bólowe w ranie operacyjnej, jak i w tkankach otaczających, utrzymuje się 10-200 krotnie dłużej niż wywołująca je bezpośrednio stymulacja bólowa [29, 64]. W układzie nerwowym pojawiają się już wtedy trwałe zmiany strukturalne pod postacią powstających nowych receptorów bólowych typu alfa2 i opornych na tetrodo toksynę (TTX) kanałów sodowych, które mają zdolność transdukcji słabych bodźców mechanicznych, termicznych, chemicznych w impuls elektryczny [88]. Po okresie paru tygodni od zadziałania urazu w neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego odpowiedniego segmentu powstają dodatkowe wypustki w komórkach nerwowych, zmianie ulega wrażliwość neurochemiczna komórki, modulowana jest funkcja mikrogleju. Część komórek wraz z ich synapsami obumiera (apoptoza) [210].

I.2. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego

Podstawowym celem skutecznego postępowania przeciwbólowego u pacjentów po operacjach jest stworzenie im subiektywnego komfortu, ułatwienie procesu zdrowienia oraz zapobieganie skutkom rozwoju kaskady patofizjologicznych procesów w ustroju. Skuteczna analgezja pooperacyjna, wraz z precyzyjną techniką chirurgiczną, jest pewną metodą zapobiegania powstania przetrwałego zespołu bólu pooperacyjnego [3, 30, 55, 78, 91, 175, 176, 210].

W terapii ostrego bólu pooperacyjnego najbardziej rozpowszechnionymi lekami nadal są opioidy, które coraz powszechniej łączone są planowo, w aspekcie wykorzystania potencjału wzajemnych korzyści i minimalizowania objawów ubocznych, z niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi, paracetamolem, a w wybranych przypadkach również z lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwdrgawkowymi, antagonistami receptora NMDA [2, 12, 26, 33, 34, 35, 36, 48, 51, 78, 115, 169, 188].

Coraz częściej stosowane są również techniki analgezji regionalnej. W rozważaniach nad kierunkiem poszukiwania nowych dróg terapii zespołu bólu przewlekłego oraz jego profilaktyki aktualnie brane są pod uwagę leki zapobiegające aktywacji mikrogleju (minocyklina), zapobiegające apoptozie neuronów, blokujące kanały sodowe, antagoniści receptorów purynowych w komórkach mikrogleju, blokery kanałów wapniowych typu N, co zmniejsza lub hamuje rozprzestrzenianie się pronocyceptywnych neuroprzekaźników [78, 79, 108, 201, 217, 218].

I.2.1. Opioidowe leki przeciwbólowe

Stosowane więc w praktyce klinicznej leki w różnorodny sposób i na różnych poziomach hamują proces nocycepcji. Mechanizm działania opioidów zależy od ich bezpośredniego wpływu na receptor opioidowy. Rozróżniamy trzy podstawowe typy receptorów: mi, delta i kappa. Endogenne, jak i egzogenne opioidy, hamują receptor bądź na drodze hamowania presynaptycznego, związanego z otwarciem kanałów potasowych i otwarciem kanałów wapniowych, czego następstwem jest zahamowanie uwalniania neuroprzekaźników (CGRP, SP, NKA, EAA) z ośrodkowych zakończeń pierwszego neuronu dośrodkowego lub hamowania postsynaptycznego, do jakiego dochodzi w następstwie hiperpolaryzacji neuronów rdzenia kręgowego (jako efektu działania presynaptycznego), która hamuje aktywność neuronów i interneuronów RT rdzenia kręgowego. Wiele badań wskazuje na to, że podane opioidy łącznie z lekami takimi, jak agoniści receptora alfa₂, antagoniści

receptora NMDA, leki blokujące kanały sodowe i wapniowe, leki hamujące uwalnianie substancji P, EAA, COX2 i NOS mogą odegrać istotną rolę w zmniejszeniu rozwijającej się sensytyzacji ośrodkowej oraz w prewencji bólu przetrwałego [41, 38, 39].

W okresie pooperacyjnym postępowanie przeciwbólowe zakłada najczęściej podanie choremu ustalonej przez lekarza dawki leku przeciwbólowego w określonych odstępach czasowych. Tak prowadzona terapia nie uwzględnia indywidualnych potrzeb pacjentów i grozi bądź niedostatecznym uśmierzeniem bólu w dzień, gdy aktywność własna chorego jest większa, bądź przedawkowaniem leku i wystąpieniem nadmiernej sedacji czy nawet depresji oddechowej wtedy, gdy aktywność chorego spada, m.in. w nocy. Jeszcze większym błędem terapii obarczone jest podanie leku przeciwbólowego w zależności od skargi pacjenta („podaj w razie bólu”). Na jakość tak prowadzonej analgezji ma bowiem wpływ wiele czynników, także natury technicznej, chociażby czas, jaki mija od zgłoszenia bólu przez pacjenta - drogi pielęgniarki powiadomionej w celu przygotowania leku - przygotowanie leku - ponownej drogi do pacjenta i podanie mu leku. Obecnie uważa się, że strategia stosowania opioidów powinna uwzględnić osiągnięcie minimalnego skutecznego stężenia analgetycznego (MSSA) w surowicy poprzez miareczkowanie kolejnym dawkami, a następnie utrzymanie stężenia leku na poziomie MSSA poprzez ciągły wlew przy użyciu strzykawki automatycznej lub metodą wlewu kroplowego. Doskonałą metodą prowadzenia leczenia przeciwbólowego, zgodnie z powyższym schematem, jest metoda analgezji „sterowanej przez pacjenta” PCA (Patient Controlled Analgesia) [210]. Metoda ta wymaga zastosowania specjalistycznego sprzętu medycznego. Zakłada ona, w oparciu o koncepcję ujemnego sprzężenia zwrotnego, podaż kolejnych dawek leku przeciwbólowego dopiero w chwili, kiedy chory ponownie zaczyna odczuwać dolegliwości bólowe. W metodzie PCA chory sam uruchamia system dozujący i otrzymuje zaprogramowaną przez lekarza dawkę leku. Dla bezpieczeństwa prowadzonej terapii równocześnie określany jest tzw. okres refrakcji (lockout time) w czasie, którego system, pomimo prób uaktywnienia, nie podaje kolejnych dawek leku. Stworzenie choremu możliwości samodzielnego sterowania dawkowaniem leków przeciwbólowych okazało się jedną z najbardziej efektywnych, dających wymierny efekt psychologiczny metod analgezji pooperacyjnej. Odmianą przedstawionej metody jest stosowana od lat pięćdziesiątych Nurse Contolled Analgesia (NCA). W tym sposobie prowadzenia terapii przeciwbólowej przeszkolona pielęgniarka podaje na żądanie chorego, również z pompy infuzyjnej, ustaloną wcześniej dawkę z zachowaniem określonego czasu refrakcji. Metoda NCA jest bezpieczną, skuteczną metodą prowadzenia analgezji pooperacyjnej i jak wskazują wyniki wielu badań klinicznych, porównywalną jakością do metody PCA [84].

I.2.2. Analgetyki nieopiodowe

Leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak również metamizol lub paracetamol, stosowane są często w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, co możliwe jest dzięki zsyntetyzowaniu postaci tych leków dopuszczających podawanie ich drogą dożylną. NLPZ hamują syntezę prostaglandyn poprzez ich wpływ na cyklooksigenazę 1 (COX-1) -kodyfikowaną i cyklooksigenazę 2 (COX-2) - indukowaną przez endotoksynę lub cytokiny prozapalne. Prostaglandyny uwrażliwiają na działanie mediatorów nocycceptory znajdujące się w tkankach. Paracetamol działa analgetycznie, hamując cyklooksigenazę 3 (COX-3), układ serotoninowy, substancję P, powstanie tlenku azotu i aminokwasów pobudzających w OUN [33, 57].

Szczególnie dobry efekt przeciwbólowy można uzyskać, kojarząc dożylną formę NLPZ z paracetamolem lub metamizolem oraz opioidem podawanym również drogą dożylną. Zarówno NLPZ, jak i paracetamol, powinny być stosowane po rozległych zabiegach operacyjnych jako leki wspomagające terapię opioidami. Zastosowanie leków z tej grupy pozwala zmniejszyć dawki opioidów o ok. 40-50%. Zmniejsza się tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów, takich jak senność, nudności, wymioty, zawroty głowy [195].

I.2.3. Antagoniści kompleksu receptora NMDA

W procesie sensytyzacji ośrodkowej ważną rolę odgrywa receptor N-metylo-D-asparginianowy (NMDA) [22, 57, 58]. Pobudzające aminokwasy, takie jak glutaminian i asparginian, aktywują receptor NMDA, prowadząc do wzrostu ilości wewnątrzkomórkowego wapnia i aktywacji wtórnych przekaźników, które stymulują kinazę proteinową i modyfikują pobudliwość neuronalną. Aktywacja receptorów NMDA powoduje także odległe zmiany poprzez stymulację nowej ekspresji genowej. Receptor NMDA zbudowany jest z 2 podjednostek NR1 i NR2. Podjednostka NR1 stanowi rdzeń, natomiast NR2 tworzy większość miejsc regulatorowych receptora. Oprócz miejsca wiązania kwasu glutaminowego na podjednostce NR2 w obrębie receptora znajdują się miejsca wiązania dla neuromo-

dulatorów. Do części NR1 przyłącza się glicyna oraz związki o podobnym działaniu, takie jak D-seryna i D-cykloseryna, co jest niezbędne do otwarcia kanału. Część ta jest nazywana miejscem niewrażliwym na strychninę, dla odróżnienia od miejsca na kanale chlorkowym glicynergicznych neuronów pnia mózgu i rdzenia przedłużonego. Inne istotne dla funkcji kanału miejsca modulatorowe to miejsca wiązania jonów magnezu, cynku, poliamidy i miejsce fosforylacji. Jony magnezu w stanie spoczynku neuronu wiążą się wewnątrz kanału, blokując przepływ jonów. Po depolaryzacji błony komórkowej, w której uczestniczą inne receptory jonotropowe – AMPA i kainianowe - następuje odłączenie kationu magnezowego i kanał staje się wrażliwy na działanie kwasu glutaminowego [135, 191]. Do otwarcia kanału niezbędna jest jednoczesna zmiana napięcia i obecność agonisty. Receptor NMDA odgrywa najważniejszą rolę spośród receptorów układu glutaminergicznego. Bierze udział w procesach neurotransmisji, rozwoju synapsy i jej plastyczności. Przy nadmiernej aktywności receptorów NMDA dochodzi za jego pośrednictwem do uaktywnienia kaskady procesów prowadzących do apoptozy. Uczestniczy także w procesach długotrwałego wzmocnienia osłabienia impulsów, które leżą u podstaw procesów pamięciowych, uczenia się, a także w zjawiskach związanych z przewlekłymi procesami bólowymi [131]. Duże stężenie receptora NMDA znajduje się w hipokampie i korze przedczołowej [216]. Receptor NMDA, jako jedyny z receptorów układu glutaminergicznego, jest przepuszczalny dla jonów wapnia, które pełnią podstawową rolę w funkcjonowaniu komórki, np. poprzez aktywację kinaz białkowych, fosfolipaz oraz poprzez regulację syntezy tlenu azotu [43, 45, 75, 130, 131, 159].

Antagoniści NMDA wykazują skuteczność terapeutyczną w leczeniu bólu neuropatycznego, przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego, a także bólu niedokrwienego i nowotworowego [69, 98]. Doniesienia naukowe wskazują, że antagoniści NMDA mogą wpływać na pooperacyjne zużycie morfiny, a mechanizm tej interakcji nie jest do końca wyjaśniony [155]. Wydaje się, że jednym z możliwych mechanizmów wpływu amantadyny na efekt terapeutyczny morfiny jest zmiana jej farmakokinetyki. Może ona polegać na zwiększeniu stężenia maksymalnego leku, wydłużeniu czasu działania leku i/lub jego metabolitów lub zmienionej dystrybucji szczególnie do OUN [94, 196].

Dokładniejsze poznanie roli receptora NMDA w badaniach doświadczalnych w rozwoju procesu sensytyzacji ośrodkowej, a także ostrej opioidowej tolerancji i opioidowo indukowanej przeczulicy bólowej, doprowadziło do wznowienia badań nad klinicznym zastosowaniem antagonistów receptorów NMDA u ludzi [127, 128, 153, 160, 162]. Badania te potwierdziły skuteczność nieswoistych antagonistów receptora NMDA, takich jak ketamina

i dekstrometorfan, memantyna, jony magnezu, i pozwoliły na wprowadzenie tej grupy leków do praktyki klinicznej w leczeniu bólu przewlekłego [21, 41, 129]. Dekstrometorfan oraz jego metabolit, dekstrofan wykazują niskie niekompetencyjne powinowactwo do kompleksu receptora NMDA, przy jednoczesnym hamującym wpływie na kanał jonowy. Dekstrometorfan jest aktywnie metabolizowany przy udziale cytochromu CYP2D6, którego aktywność jest uwarunkowana genetycznie. Wśród pacjentów rasy białej 10% populacji wykazuje efekt genetyczny związany z wolnym metabolizmem, czego konsekwencją może być zła tolerancja leku. Innym niekompetencyjnym antagonistą receptora NMDA okazała się, zgodnie z ostatnimi doniesieniami naukowymi, amantadyna (1-aminoadamantanina), stosowana klinicznie od ponad 20 lat w terapii choroby Parkinsona, gdzie wykorzystywany jest jej wpływ ułatwiający uwalnianie dopaminy na poziomie prążkowiec oraz jako lek działający wirusostatycznie poprzez hamowanie uwalniania materiału genetycznego wirusa grypy typu A z nukleokapsydu do komórki, a także poprzez wpływ na kolejne etapy jego replikacji. Amantadyna działa niekompetencyjnie poprzez wiązanie z miejscem fenocyklidowym kompleksu receptora NMDA. Charakteryzuje się lepszą tolerancją w stosunku do dekstrometofanu [8].

Aktualnie nowe kierunki badań klinicznych oparte na przeprowadzonych licznych badaniach eksperymentalnych zmierzają w kierunku oceny skuteczności tych nieswoistych antagonistów receptora NMDA w modyfikowaniu przebiegu leczenia opioidami bólu ostrego pooperacyjnego [21, 25, 170].

Powszechne stosowanie opioidów systemowo w zwalczaniu bólu pooperacyjnego, wiąże się niestety z wystąpieniem zależnych od dawki i czasu podaży licznych działań niepożądanych, takich jak na przykład nudności, wymioty, świąd, nadmierna sedacja czy depresja oddechowa, a także uzależnienie fizyczne i psychiczne. Dlatego istotne dla chorego jest stosowanie metod analgezji pozwalających na zmniejszenie ilości podawanych opioidów z zapewnieniem równie skutecznego działania przeciwbólowego [25, 100, 105, 106, 128].

Przeprowadzona analiza wieloletniego leczenia bólu w naszym ośrodku, jak i analiza publikowanych w literaturze prac z zakresu terapii bólu, skłania do stwierdzenia, iż w tej dziedzinie brak jest jasno określonych standardów postępowania. Dobór metod leczniczych i środków farmakologicznych stosowanych w terapii dokonywany jest w większości przypadków z uwzględnieniem lokalnych przyzwyczajzeń lub korzyści ekonomicznej, a nie planowego doboru. Wynikiem takiego postępowania medycznego jest kompromitujący fakt,

iż, jak wykazują dane statystyczne, 40-50% pacjentów naszych szpitali cierpi z powodu źle leczonego bólu.

Na podstawie uzyskanych dotychczas wyników i analiz oraz poznania patomechanizmu rozwoju bólu pooperacyjnego (potorakotomijnego), a także doniesień o skuteczności stosowania u zwierząt doświadczalnych w modelu bólu pooperacyjnego, jak i u ludzi w bólu przewlekłym terapii łączonej lekami opioidowymi wraz z lekami będącymi niekompetencyjnymi antagonistami receptora NMDA, uznano, że istnieją przesłanki do wprowadzenia takiej kombinacji leków w postępowaniu pooperacyjnym w grupie chorych ze skrzywieniem idiopatycznym kręgosłupa .

Intrygującym zjawiskiem analizowanym w wielu badaniach naukowych jest rozwój tolerancji zarówno po jednokrotnym, jak i wielokrotnym podaniu morfiny, współistniejący z wywołaną przez nią podwyższoną odpowiedzią na bodźce bólowe i rozwojem alodynii, które pojawia się szczególnie wtedy, gdy jako pierwszy opioid, np. w trakcie zabiegu operacyjnego, zostanie zastosowany fentanyl lub remifentanyl, jak również uznany fakt, iż zastosowanie antagonisty receptora NMDA może zapobiec temu procesowi [19, 105, 162, 177]. Jeśli przyjmiemy, iż tolerancja morfinowa i percepcja bólu w ośrodkowym układzie nerwowym mają wspólne mechanizmy, to zastosowanie łączne tych dwóch grup leków może okazać się niezmiernie korzystne. Łączne podanie opioidów i antagonistów receptora NMDA wykazuje więc działanie potęgujące efekt analgetyczny oraz opóźnia rozwój tolerancji i uzależnienia na opioidy, a także przywraca wrażliwość na stosowany w terapii opioid [44, 92, 122, 140, 141]. Potwierdzenie skuteczności antagonistów NMDA w zahamowaniu rozwoju patologicznej hiperalgezji [101, 127, 132, 142, 163, 171] wykazano już w modelach bólu zapalnego, niedokrwienego, trzewnego, neuropatycznego, w badaniach na zwierzętach jak i w badaniach klinicznych u ludzi [80, 86, 87, 107, 112, 121]. Należy podkreślić fakt, który wynika z licznych prac naukowo-badawczych, iż podanie antagonisty receptora NMDA powinno poprzedzać zabieg operacyjny oraz tak powszechne w tej sytuacji śródoperacyjne podanie fentanylu [193].

Nadal brak jest jednoznacznych doniesień rozstrzygających racjonalność włączenia do powszechnej analgezji ostrego bólu pooperacyjnego leków z tej grupy, a prezentowane prace nie przedstawiają jednoznacznych wyników. Nie prowadzono również badań porównujących skuteczność dwóch leków z grupy niekompetencyjnych antagonistów NMDA, tj. amantadyny i deksrometorfanu, które charakteryzują się stosunkowo bezpiecznym profilem klinicznym i mogłyby znaleźć szersze zastosowanie w medycynie okołooperacyjnej. Dlatego też celem

prezentowanych badań jest ocena przydatności amantadyny lub dekstrometofanu w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego po zabiegach korekcji skrzywienia kręgosłupa.

II. Cel badań

Skuteczna terapia bólu pooperacyjnego po zabiegu korekcji skrzywienia kręgosłupa z dostępu przez klatkę piersiową drogą torakotomii, ze względu na jego złożony mechanizm powstania oraz duże nasilenie dolegliwości, wymaga podjęcia wielokierunkowego i wysokospecjalistycznego leczenia. Efektem skutecznej terapii jest zarówno szybki powrót do zdrowia operowanych pacjentów, jaki i ich zadowolenie z podjętego leczenia operacyjnego. Dobra analgezja zapewnia komfort w pierwszych dobach pooperacyjnych, gdy doznania bólowe są największe, i pozwala efektywnie prowadzić w tym okresie rehabilitację oddechową niezmiernie ważną po tym typie przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Wiele badań klinicznych wykazuje, że dodatkowe zastosowanie antagonistów receptorów NMDA w terapii może poprawić jej skuteczność oraz zmniejszyć rzeczywiste zapotrzebowania na silne leki opioidowe, zwyczajowo stosowane w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego.

Celem przeprowadzanego badania była ocena wpływu amantadyny oraz dekstrometorfanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym łącznie z morfiną, na rozwój procesu nocycepcji u pacjentów poddawanych zabiegowi korekcji kręgosłupa.

Dla realizacji powyższego celu, przeprowadzając badanie kliniczne, oceniano w trzech grupach pacjentów otrzymujących w leczeniu bólu pooperacyjnego amantadynę, dekstrometorfan lub placebo:

1. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych okołoperacyjnie na stopień natężenia ostrego bólu pooperacyjnego.
2. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym na zużycie silnych opioidów podczas zabiegu i po operacji.
3. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym na stopień ulgi w dolegliwościach po podaniu morfiny.
4. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów.
5. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym na częstość występowania objawów niepożądanych.

6. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie około operacyjnym na ocenę jakości analgezji w okresie pooperacyjnym dokonaną przez chorych.
7. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym na wybrane parametry monitorowania stanu ogólnego pacjentów.

III. Materiał i metodyka

III.1.1. Materiał kliniczny

Materiał kliniczny obejmuje 90 pacjentów obu płci w wieku od 12 do 20 lat, hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Ortopedyczno-Rehabilitacyjnego w Zakopanem. U wszystkich pacjentów rozpoznano boczne idiopatyczne skrzywienie kręgosłupa, które operowano planowo metodą spondylodezy międzytrzonowej z użyciem śrub i prętów tytanowych z dojścia przedniego przez torakotomię. Zabiegi operacyjne przeprowadzone były przez ten sam zespół operatorów i anestezjologów. Chorzy zostali przygotowani do zabiegu w sposób standardowy oraz szczegółowo poinformowani o przebiegu operacji i sposobie prowadzenia analgezji pooperacyjnej.

Badanie to zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi regulacjami prawnymi, zaleceniami międzynarodowymi (ICH-GCP guidelines) oraz zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET/48/L/2005 z 07-04-2005) w Krakowie. Do badania kwalifikowano pacjentów należących do I lub II grupy ryzyka wg skali ASA, dla których ustalono następujące kryteria:

III.1.1.1. Kryteria włączenia.

Do badania będą włączane osoby w wieku od 12 lat do 20 obu płci, których ocena wydolności fizycznej wyniosła I lub II w skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (ASA), u których rozpoznano idiopatyczne skrzywienie kręgosłupa piersiowego. Wymieniona klasyfikacja ASA obejmuje osoby zdrowe lub osoby z łagodnie przebiegającymi schorzeniami ogólnoustrojowymi, nie ograniczającymi ich aktywności życiowej oraz nie stanowiącymi zagrożenia dla życia. Planowany typ zabiegu polega na operacyjnej korekcji skrzywienia kręgosłupa w odcinku piersiowym z dostępu operacyjnego przedniego (drogą torakotomii) i wykonaniu spondylodezy międzytrzonowej ze stabilizacją na instrumentarium (pręty i śruby trzonowe).

III.1.2. Kryteria wyłączenia.

Pacjenci w grupach powyżej III wg klasyfikacji ASA (obciążeni przewlekłymi dodatkowymi schorzeniami – płuc, serca, układu pokarmowego, nerek).

- Kobiety w ciąży i matki karmiące;
- Osoby nadużywające alkoholu lub leków;
- Osoby zgłaszające alergie na leki;
- Osoby ze schorzeniami psychicznymi;
- Osoby uczestniczące w innym programie badawczym;
- Osoby z BMI < 18kg/m²;
- Osoby odmawiające zgody na udział w programie;
- Osoby, u których wystąpiły w okresie okołoperacyjnym powikłania chirurgiczne lub anestezyjologiczne.

III.1.3. Grupy badawcze.

Pacjenci wybrani losowo w systemie komputerowym zostali przydzielani do jednej z trzech badanych grup, każda liczyła 30 osób.

Grupa A - obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym amantadynę.

Grupa D - obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym dekstrometorfan.

Grupa P - obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym placebo.

Przynależność do danej grupy nie była znana chorym oraz personelowi bezpośrednio zaangażowanemu w prowadzenie terapii i obserwację badawczą.

Pacjenci zostali zapoznani ze skalą numeryczną (NRS) służącą do oceny natężenia odczuwanego bólu, nudności, świądu oraz ulgi po podaniu leku przeciw-bólowego po zabiegu operacyjnym.

W tabelach przedstawiono dane demograficzne (Tabela 1 i Tabela 2).

III.2. Stosowane leki.

W badaniu zastosowano następujące leki:

- Morfinę (Morphini sulfas<4049>,amp.10 mg/1ml producent: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa);
- amantadynę (Amantadine hydrochloride<7284>,tabl.100 mg. producent: Merz);
- dekstometorfan (Dekstrometorphani hydrobromidum<4042>,tabl.30 mg, producent: Biofarm);
- calcium lacticum.

Podawane preparaty zostały przygotowane przez aptekę szpitalną w opakowaniach oznaczonych kodem zawierających ilość preparatu potrzebną do przeprowadzania jednego badania u chorego. Z uwagi na potencjalną możliwość wystąpienia komplikacji medycznych, lista umożliwiająca natychmiastową identyfikację preparatu była dostępna na oddziale.

III.3. Metodyka badania.

Wszyscy chorzy oraz ich opiekunowie (rodzice) otrzymali pisemną informację o celu, zakresie oraz przebiegu badania. Podczas rozmowy kwalifikacyjnej odpowiadano na wszystkie pytania pacjenta i jego opiekuna, aby wyjaśnić ewentualne wątpliwości. Potwierdzeniem udziału pacjenta w badaniu była podpisana przez niego oraz jego prawnego opiekuna uświadomiona zgoda.

Pacjenci wybrani losowo, w systemie komputerowym, zostali przydzielani do badanych grup. Przynależność do danej grupy nie była znana chorym oraz personelowi bezpośrednio zaangażowanemu w prowadzenie terapii i obserwację badawczą.

Postępowanie medyczne (znieczulenie, procedura chirurgiczna) były typowe i ujednolicone we wszystkich grupach. Analgezja pooperacyjna została prowadzona w systemie Nurse Controlled Analgesia (NCA) w oparciu o podawaną dożylnie morfinę poprzez pompę strzykawkową, zgodnie z standardami leczenia ostrego bólu pooperacyjnego, z wyłączeniem innych leków przeciwbólowych.

W trakcie przygotowania do zabiegu i badania przedoperacyjnego omówiono i przećwiczano z chorymi stosowaną w ocenie wyników skalę natężenia bólu NRS. Technika znieczulenia do omawianego zabiegu została ujednolicona i obejmowała premedykację doustną midazolamem 15mg na 1 godzinę przed zabiegiem, a następnie dożylną podaż midazolamu w dawce 1-2 mg bezpośrednio przed indukcją znieczulenia ogólnego. W trakcie indukcji pacjenci otrzymywali fentanyl w dawce 2,5 µg/kg.m.c., thiopental w dawce 3-5 mg/kg m.c., oraz dla zwiotczenia mięśni i atraumatycznego przeprowadzenia intubacji środek zwiotczający z grupy leków niedepolaryzujących, wybrany przez prowadzącego znieczulenie. Następnie do tchawicy wprowadzana była rurka intubacyjna dwudzielna, dająca możliwość prowadzenia jednostronnej wentylacji płuca lewego lub prawego w zależności od dojścia operacyjnego. Znieczulenie było prowadzone poprzez podaż 60%/40% -N₂O/O₂, izofluranu w stężeniach końcowo wydechowych do 0,6 Vol.% oraz podaż fentanylu w dawkach frakcjonowanych po 50-100 µg wraz z wybranym środkiem zwiotczającym mięśnie w dawkach frakcjonowanych, zależnych od masy ciała chorego.

Po zabiegu blokada nerwowo-mięśniowa była w miarę potrzeby odwracana w celu uzyskania czynnego ruchu palcami stóp na polecenie, co pozwala zweryfikować możliwość ewentualnych zaburzeń neurologicznych na skutek przeprowadzonej korekcji skrzywienia kręgosłupa. U chorych włączonych do badania nie stosowano naloksanu, leku antagonizującego działanie opioidów. Następnie zaintubowany pacjent był przekazywany na oddział pooperacyjny, gdzie planowo, w celu dobrego rozprężenia płuca, prowadzono wentylację wspomaganą. Czas wentylacji wynosił średnio 1 godzinę, podczas której prowadzona jest analgosedacja z użyciem midazolamu w dawce 0,1mg/kg m.c./godz. i morfiny w dawkach frakcjonowanych po 50µg/kg m.c. w zależności od poziomu natężenia przekazywanego przez pacjenta bólu.

Odnutowywane zostały następujące dane ogólne pacjenta:

- wiek;
- waga;
- wzrost;
- płeć.

Odnutowane zostały następujące dane z zabiegu operacyjnego oraz pierwszych dwóch pooperacyjnych dób obserwacji:

- czas zabiegu;

- czas między przedoperacyjną dawką leku badanego a cięciem skóry;
- czas między zamknięciem powłok i pierwszą dawką morfiny;
- całkowita dawka fentanylu ;
- przetoczenie płynów całkowite;
- przetoczenie krystaloidów;
- przetoczenie koloidów;
- strata krwi;
- diureza;
- pomiar pośredni ciśnienia tętniczego, częstość pracy serca oraz saturacja krwi mierzona pulsoksymetrycznie.

Morfina była podawana dożylnie poprzez pompę infuzyjną w roztworze o stężeniu 1mg/ml zgodnie z techniką analgezji w systemie Nurse Controlled Analgesia (NCA). Pierwsza dawka (50 µg/kg) podana została po przyjęciu na oddział pooperacyjny w trakcie prowadzonej jeszcze wspomaganiej wentylacji, po zgłoszeniu przez pacjenta bólu po raz pierwszy. W przypadku nie uzyskania odpowiedniego efektu analgetycznego podawano dwie kolejne dawki morfiny (50µg/kg) w odstępach 5-cio minutowych. Po ustaleniu indywidualnej skutecznej dawki terapeutycznej dla pacjenta, kolejne jej określone dawki, obliczone na podstawie wstępnej dawki analgetycznej i znanego czasu połowicznego rozpadu morfiny, były podawane ze strzykawki automatycznej na żądanie chorego w systemie NCA, przez odpowiednio przeszkolony personel pielęgniarski, jeśli oceniane przez chorego natężenie bólu wynosiło w skali NRS 4/10 lub więcej, a czas refrakcji (zablokowania podania) został wyznaczony na 15 minut. Inne analgetyki wyeliminowano z terapii pacjentów objętych przeprowadzanym badaniem klinicznym.

III.4. Programy badawcze.

III.4.1. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na rozwój procesu nocycepcji w porównaniu z grupą placebo.

III.4.1.1. Grupa A.

Badaniem objęto 30 chorych, przydzielonych w oparciu o komputerową listę liczb losowych (Tabela 1 i Tabela 2).

Czas badania każdego chorego wynosił 3 doby – dobę przed wykonaniem procedury chirurgicznej i dwie pierwsze doby pooperacyjne. W tym okresie pacjent przebywał na Oddziale Intensywnej Opieki Pooperacyjnej, gdzie monitorowano podstawowe funkcje życiowe zgodnie z obowiązującymi standardami. Dawka amantadyny dla pacjentów o masie ciała od 30-59 kg wynosiła 50 mg, a przy masie ciała 60-80 kg wynosiła 100 mg.

Lek został podany pacjentom zgodnie z następującym schematem:

- 1 dawka – wieczorem w dzień poprzedzający zabieg operacyjny;
- 2 dawka – 1 godzinę przed operacją;
- 3 dawka – 8 godzin po operacji;
- 4 dawka – 20 godzin po zabiegu;
- 5 dawka - 32 godziny po operacji.

III.4.1.2. Grupa D.

Badaniem objęto 30 chorych, przydzielonych w oparciu o komputerową listę liczb losowych. (Tabela 1 i Tabela 2)

Czas badania każdego chorego wyniósł 3 doby – dobę przed wykonaniem procedury chirurgicznej i dwie pierwsze doby pooperacyjne. W tym okresie pacjent przebywał na Oddziale Intensywnej Opieki Pooperacyjnej, gdzie monitorowano podstawowe funkcje życiowe, zgodnie z obowiązującymi standardami. Dawka dekstrometorfanu dla pacjentów o masie ciała od 30-59 kg wynosiła 30 mg, a przy masie ciała 60-80 kg wynosiła 45 mg.

Lek został podany pacjentom zgodnie z następującym schematem:

- 1 dawka – wieczorem w dzień poprzedzający zabieg operacyjny;
- 2 dawka – 1 godzinę przed operacją;

- 3 dawka – 8 godzin po operacji;
- 4 dawka – 20 godzin po zabiegu;
- 5 dawka - 32 godziny po operacji.

III.4.1.3. Grupa P.

Badaniem objęto 30 chorych, przydzielonych w oparciu o komputerową listę liczb losowych. (Tabela 1 i Tabela 2)

Czas badania każdego chorego wyniósł 3 doby – dobę przed wykonaniem procedury chirurgicznej i dwie pierwsze doby pooperacyjne. W tym okresie pacjent przebywał na Oddziale Intensywnej Opieki Pooperacyjnej, gdzie monitorowano podstawowe funkcje życiowe, zgodnie z obowiązującymi standardami. Pacjentom podawano placebo (calcium lacticum).

Lek został podany pacjentom zgodnie z następującym schematem:

- 1 dawka – wieczorem w dzień poprzedzający zabieg operacyjny;
- 2 dawka – 1 godzinę przed operacją;
- 3 dawka – 8 godzin po operacji;
- 4 dawka – 20 godzin po zabiegu;
- 5 dawka - 32 godziny po operacji.

Dane demograficzne badanych grup oraz parametry mierzone okołoperacyjnie przedstawione zostały w tabelach 1 i 2, które zamieszczono w aneksie.

III.4.1.4. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, podanych w okresie okołoperacyjnym, na stopień natężenia bólu pooperacyjnego.

Analizę badawczą przeprowadzono u wszystkich chorych przy zastosowaniu skali numerycznej oceny bólu. Skala pokazywana była chorym przez zespół nadzorujący prowadzoną terapię, a wyniki odnotowywane w indywidualnej karcie rejestrującej wyniki badania. Skala ta jest linijką o długości 10 cm, na której po jednej stronie zaznaczona jest linia prosta z oznakowanymi dwoma krańcowymi punktami. Jeden koniec określany jest jako wyznacznik braku bólu, a drugi koniec jako ból nie do wytrzymania. Dla oceny badawczej druga strona linijki jest wyskalowana w równych, jednocentymetrowych odstępach, co umożliwia przyporządkowanie miejscom wskazanym przez chorych odpowiednich wartości liczbowych w jedenastostopniowej skali.

Skala pokazywana była chorym przez zespół nadzorujący prowadzoną terapię, a wyniki odnotowywane w indywidualnej karcie rejestrującej wyniki badania (Ryc.1).

| Brak bólu | | | | | Najsilniejszy niewyobrażalny ból | | | | | |
|-----------|---|---|---|---|----------------------------------|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Ryc.1. Skala numeryczna oceny natężenia bólu.

III.4.1.4.1. Stopień natężenia bólu (NRS 1).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów po zabiegu operacyjnym w chwili zgłoszenia przez nich wystąpienia bólu o natężeniu, który w ich ocenie wymagał podania pierwszej dawki morfiny po operacji.

III.4.1.4.2. Stopień natężenia bólu (NRS 2).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów 2 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.3. Stopień natężenia bólu (NRS 3).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów 3 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.4. Stopień natężenia bólu (NRS 4).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów 4 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.5. Stopień natężenia bólu (NRS 5).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów 6 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.6. Stopień natężenia bólu (NRS 6).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów 12 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.7. Stopień natężenia bólu (NRS 7).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów następnego dnia, 24 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.8. Stopień na natężenia bólu (NRS 8).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów w kolejnej dobie 48 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.4.9. Stopień natężenia bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji - skala NRS motoryczna (NRS_m) weryfikowana w 24 godzinie po zabiegu.

III.4.1.4.10. Stopień natężenia bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji skala NRS motoryczna (NRSm) weryfikowana w 48. godzinie po zabiegu.

III.4.1.5. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu na stopień ulgi w dolegliwościach po podanej parenteralnie morfinie.

Stopień ulgi określa skuteczność prowadzonej terapii przeciwbólowej w stosunku do natężenia bólu w skali NRS. Mierzony jest również w skali NRS, w odwróconej interpretacji: 0 - brak ulgi, 10 - całkowita ulga. Oceniany był 5 minut po podania kolejnych dawek morfiny (Ryc.2).

| Brak ulgi | | | | | Całkowita ulga | | | | | |
|-----------|---|---|---|---|----------------|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Ryc.2. Skala numeryczna oceny natężenia ulgi.

III.4.1.5.1. Stopień ulgi w bólu (NRS 1).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów po zabiegu operacyjnym po podaniu pierwszej dawki morfiny.

III.4.1.5.2. Stopień ulgi w bólu (NRS 2).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 2 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.3. Stopień ulgi w bólu (NRS 3).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 3 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.4. Stopień ulgi w bólu (NRS 4).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 4 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.5. Stopień ulgi w bólu (NRS 5).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 6 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.6. Stopień ulgi w bólu (NRS 6).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 12 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.7. Stopień ulgi w bólu (NRS 7).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów następnego dnia, 24 godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.8. Stopień na ulgi w bólu (NRS 8).

Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów w kolejnej dobie, 48 godzin po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.5.9. Stopień ulgi w bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji - skala NRS motoryczna (NRSm) weryfikowana w 24. godzinie po zabiegu.

III.4.1.5.10. Stopień ulgi w bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji - skala NRS motoryczna (NRSm) weryfikowana w 48. godzinie po zabiegu.

III.4.1.6. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na przebieg zabiegu operacyjnego.

III.4.1.6.1. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na śródoperacyjne zużycie fentanylu.

III.4.1.6.2. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na średnią częstość akcji serca w czasie zabiegu operacyjnego.

III.4.1.6.3. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na czas między zamknięciem powłok a pierwszą dawką morfiny.

III.4.1.6.4. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na średnie ciśnienie tętnicze krwi w czasie zabiegu operacyjnego.

III.4.1.6.5. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na przetoczenie płynów całkowite, przetoczenie krystaloidów, przetoczenie koloidów oraz bilans płynów w pierwszej dobie pooperacyjnej.

III.4.1.6.6. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometofanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na śródoperacyjną utratę krwi.

III.4.1.7. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe w okresie pooperacyjnym.

III.4.1.7.1. Całkowite zapotrzebowanie na lek przeciwbólowy w okresie pooperacyjnym w czasie od końca zabiegu operacyjnego do 48. godziny pooperacyjnej.

III.4.1.7.2. Zapotrzebowanie na lek przeciwbólowy po zabiegu operacyjnym w poszczególnych przedziałach czasowych:

III.4.1.7.2.1. I - w pierwszej godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.2. II - w drugiej godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.3. III - w trzeciej godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.4. IV - w piątej i szóstej godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.5. V - w sześciu kolejnych godzinach po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.6. VI - od dwunastej do 24. godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.7.2.7. VII - w drugiej dobie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na natężenie występowania objawów niepożądanych w okresie pooperacyjnym.

W badanej grupie pacjentów oceniano natężenie występowania objawów niepożądanych: nudności, sedacji oraz świądu przy zastosowaniu skali oceny wzrokowo-analogowej.

III.4.1.8.1. Stopień natężenia nudności – NRS_{n1} oraz świądu - NRS_{ś1}.

Badanie przeprowadzono w 2. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.2. Stopień natężenia nudności – NRS_{n2} oraz świądu - NRS_{ś2}.

Badanie przeprowadzono w 3. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.3. Stopień natężenia nudności – NRS_{n3} oraz świądu - NRS_{ś3}.

Badanie przeprowadzono w 4. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.4. Stopień natężenia nudności – NRS_{n4} oraz świądu - NRS_{ś4}.

Badanie przeprowadzono w 6. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.5. Stopień natężenia nudności – NRS_{n5} oraz świądu - NRS_{ś5}.

Badanie przeprowadzono w 12. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.6. Stopień natężenia nudności – NRSn6 oraz świądu - NRSś6.

Badanie przeprowadzono w 24. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.7. Stopień natężenia nudności – NRSn7 oraz świądu - NRSś7.

Badanie przeprowadzono w 48. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8. Stopień natężenia sedacji w oparciu o 5-cio stopniową skalę oceny:

- 0-wybudzony, aktywny;
- 1-wybudzony, spokojny;
- 2-śpiący, reagujący na polecenia słowne;
- 3-śpiący, reagujący na stymulacje dotykową;
- 4-śpiący, nie reaktywny.

III.4.1.8.8.1. w 1. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.2. w 2. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.3. w 3. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.4. w 4. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.5. w 5. i 6. godzinie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.6. w 6 kolejnych godzinach po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.7. od 12. do 24. godziny po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.8.8.8. w 2. dobie po zabiegu operacyjnym.

III.4.1.9. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów.

Stężenie morfiny w osoczu krwi pacjentów poddano oznaczeniu laboratoryjnemu metodą chromatografii cieczowej w Katedrze Farmakologii CMUJ w Krakowie. Krew żyłą do badania pobierano dwukrotnie w ilości 10 ml. Pierwsze pobranie wykonywano 20 minut po podaniu w początkowym okresie pooperacyjnym dawki morfiny zapewniającej zadawalającą pacjentów analgezję, co można było uznać za osiągnięcie minimalnego skutecznego stężenia analgetycznego (MSSA) podawanego opioidu. Druga próbka krwi była pobierana bezpośrednio przed kolejnym podaniem dożylnym morfiny w chwili ponownego zgłoszenia przez pacjenta bólu o nasileniu wymagającym przyjęcia leku przeciwbólowego.

Oznaczanie stężeń morfiny w osoczu: metodyka postępowania analitycznego oraz przygotowanie próbek wykonano w następujący sposób [90, 148].

Izolację leków z surowicy pacjentów przeprowadzono metodą ekstrakcji w układzie ciecz-ciecz według następującego schematu: 1 ml surowicy z dodanym standardem

wewnętrzny (kodeina) ekstrahowano ze środowiska zasadowego (bufor TRIS, pH=9, 3) 3 ml octanu etylu. Oddzieloną fazę organiczną odparowano do sucha w strumieniu azotu. Suche pozostałości ekstraktów rozpuszczono w 100 µl fazy A i przeniesiono do naczynek chromatograficznych, które umieszczono w autosamplerze w temperaturze 10°C. Ekstrakty nastrzykiwano na kolumnę HPLC w objętości 10 µl.

Próbki analizowano za pomocą wysokosprawnego chromatografu cieczowego (HPLC) sprzężonego ze spektrometrem masowym (MS) (LCQ, Finnigan Mat USA). Rozdział chromatograficzny próbek przeprowadzono na wysokosprawnym chromatografie cieczowym wyposażonym w pompę TSP P4000, pracującą w opcji gradientowego przepływu faz; autosampler TSP AS3000 z lupą o objętości nastrzyku 10 µl oraz kolumnę chromatograficzną STAR RP 18e (Merck, Niemcy), o długości 125 mm, 3 mm średnicy wewnętrznej, 5 µm średnica ziaren wypełnienia, z prekolumną Purospher 4 mm długości, 4 mm średnicy wew. z analogicznym uziarnieniem. Zastosowano system gradientowego przepływu faz ciekłych (faza A- 0, 1% kwas mrówkowy w wodzie, faza B- acetonitryl), przy prędkości przepływu 0, 4ml/min. Czasy retencji uzyskane dla danych warunków rozdziału: morfina- 4, 20 min; kodeina - 7, 15 min. Detekcję badanych związków przeprowadzono za pomocą spektrometru masowego z pułapką jonową w opcji jonizacji chemicznej pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI). Warunki pracy APCI: przepływ gazu nośnego (azotu) 60 psi; temperatura źródła jonów 425°C, temperatura kapilary 150°C, napięcie kapilary 4V, tryb jonizacji- dodatnia. Wartości m/z jonów pseudomolekularnych morfiny- 286, 2; kodeiny- 300,2. Badane związki w materiale biologicznym identyfikowano na podstawie ich czasów retencji oraz jonów pseudomolekularnych. Zastosowano opcję SIM (selected ion monitoring) - monitorowano jony 286 i 300. Stężenia morfiny wyznaczono w oparciu o sporządzone wcześniej krzywe kalibracyjne w zakresie 1- 400 ng/ml.

III.4.1.10. Ocena wpływu amantadyny lub dekstrometorfanu, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na ocenę jakości stosowanej metody analgezji w postępowaniu pooperacyjnym.

Pacjenci objęci badaniem oceniali, jakość zastosowanej terapii przeciwbólowej, stosując słowną czterostopniową skalę oceny:

- bardzo dobra;
- dobra;
- zadawalająca;
- zła.

III.5. Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wyników cech mierzalnych zastosowano statystykę opisową zawierającą średnie arytmetyczne, wartości minimalne i maksymalne oraz odchylenie standardowe. W przypadku cech niemierzalnych wyniki przedstawiono w tabelach wielodzielnych zawierających ilość przypadków oraz ich procentowy odsetek.

Do oceny różnic pomiędzy grupami cech mierzalnych zastosowano test t-Studenta, test Manna-Whitney'a czy analizę wariancji ANOVA oraz test kontrastów (post-hoc) Scheffego.

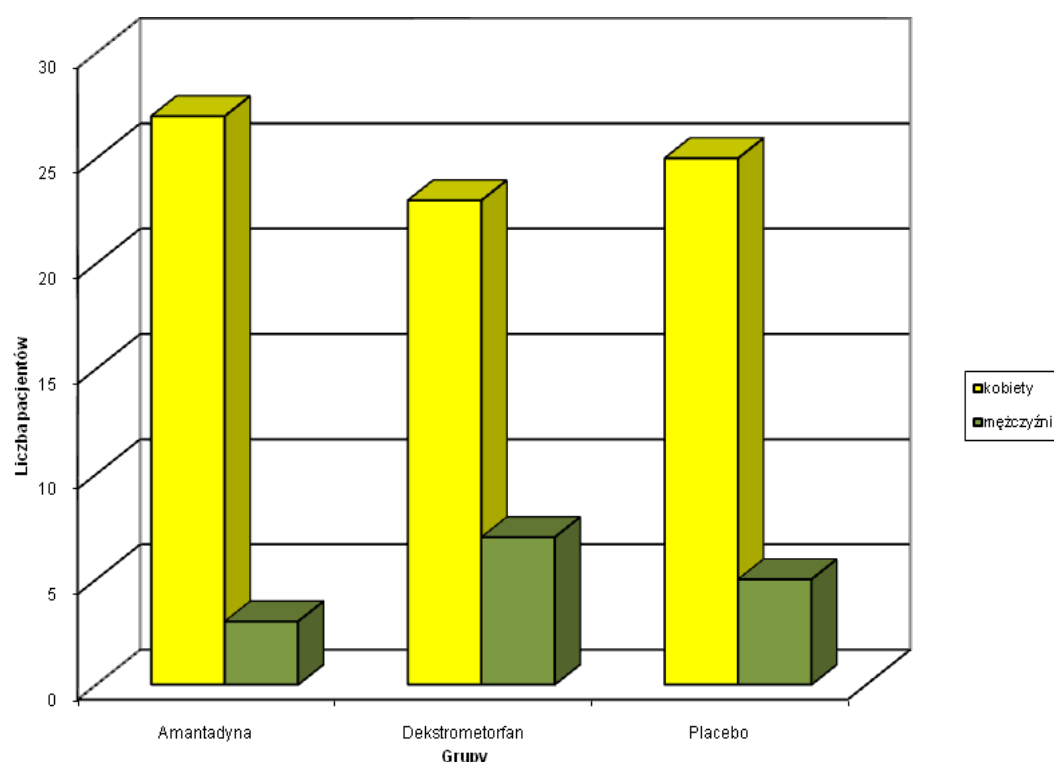
Współzależność cech mierzalnych szacowano przez współczynnik korelacji Pearsona r i współczynnik korelacji Spearmana r_s , natomiast cech niemierzalnych przez zastosowanie testu chi-kwadrat. Weryfikację przeprowadzono na poziomie istotności $\alpha=0,05$. Obliczenia przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA.

IV. Wyniki badań

IV.1. Dane demograficzne pacjentów.

Liczebność każdej z trzech grup badawczych wynosiła po 30 pacjentów. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami, analizując wiek pacjentów ($p > 0,31$). Średnie wartości wieku pacjentów przyjmowały wartości bliskie 16 lat. Najmłodszy pacjent miał 12 lat, najstarszy 22 lata. Rozkład wieku pacjentów przedstawiono na rycinie 5, a wartości średnich podano w tabeli I. Nie stwierdzono znaczących różnic wieku pacjentów.

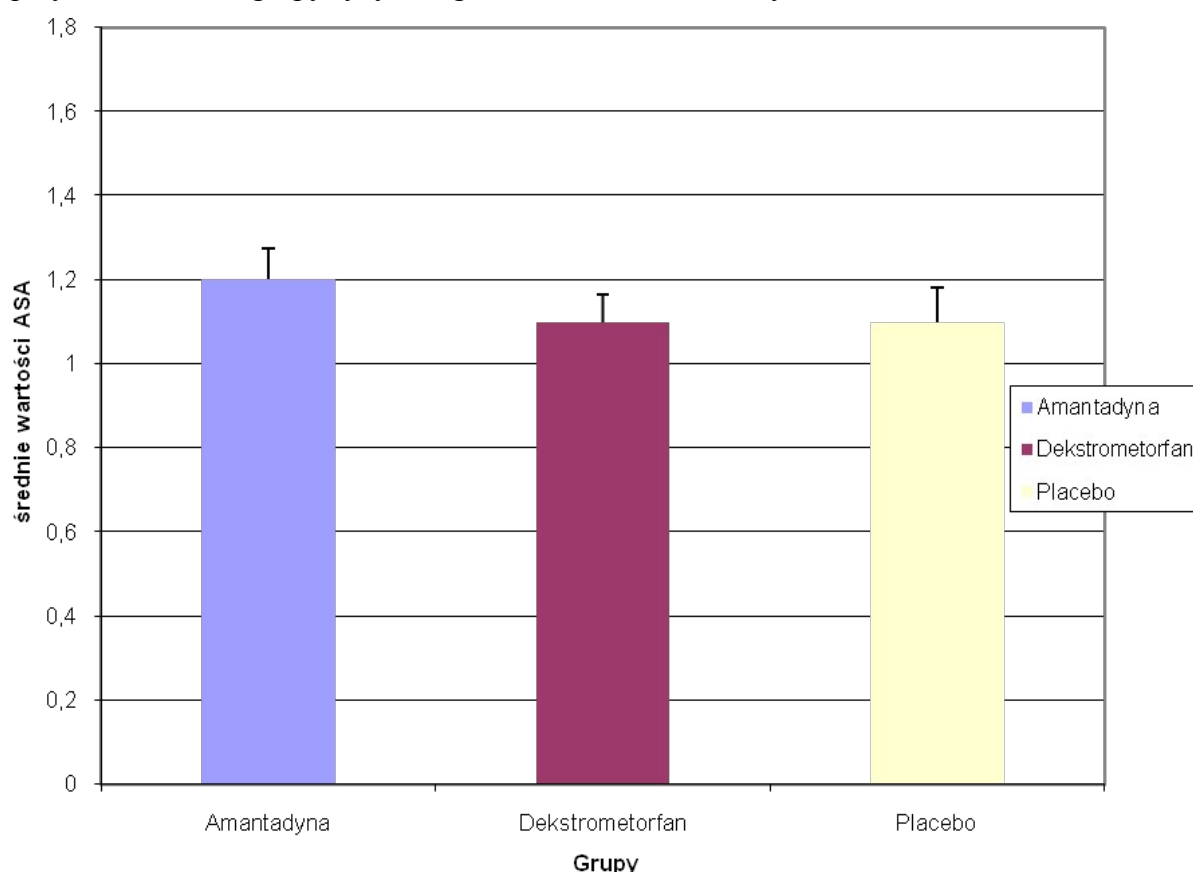
Struktura procentowa płci badanych pacjentów była podobna w analizowanych grupach i wynosiła w grupie A 89% kobiet i 11% mężczyzn, w grupie D 75% kobiet i 25% mężczyzn, w grupie P 80% kobiet i 20% mężczyzn. Rozkład przedstawiono na rycinie 3., a wartości średnich podano w tabeli I.



Ryc.3. Rozkład płci pacjentów w podziale na grupy.

Waga pacjentów w poszczególnych grupach nie różniła się również istotnie statystycznie ($p > 0,05$). Średnia ciężaru w grupach wynosiła 51,77 kg. Rozkład średnich wartości ciężaru pacjentów przedstawiono na rycinie 7. Wartość wyników przedstawiono w tabeli pacjentów I.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badawczymi pod względem przynależności do grupy ryzyka w skali ASA ($p > 0,32$). Na rycinie 4. przedstawiono rozkład pacjentów w trzech grupach badawczych w zależności od przynależności do grupy ryzyka wg skali ASA. Wartości wyników umieszczono w tabeli I.



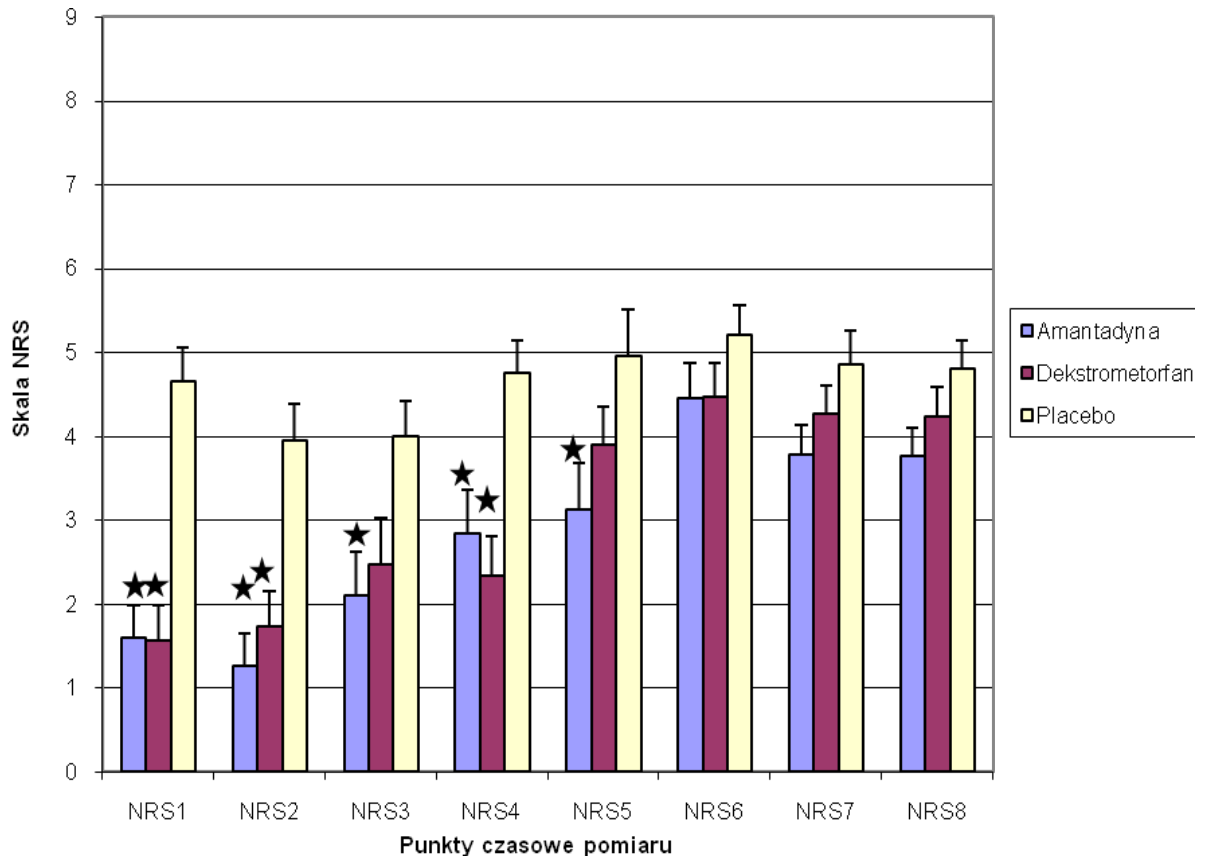
Ryc.4. Rozkład średnich wartości ASA w badanych grupach pacjentów.

* $p < 0,05$, \bar{T} - SEM

IV.2. Stopień natężenia bólu (NRS).

Ocenę bólu przeprowadzono u pacjentów po zabiegu operacyjnym w chwili zgłoszenia przez nich wystąpienia bólu o natężeniu, który w ich ocenie wymagał podania pierwszej dawki morfiny po operacji. W celu przeprowadzenia analizy statystycznej uzyskanych średnich wartości natężenia bólu przeprowadzono analizę wariancji, co pozwoliło stwierdzić,

czy średnie w poszczególnych grupach różnią się w sposób istotny. Przy stwierdzeniu istotnych statystycznie różnic dla dokładnego ich rozpatrzenia zastosowano test wielokrotnych porównań Neumana-Kelusa. Średnie wartości uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli III i IV oraz na rycinie 5.



Ryc.5. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu, podanych doustnie, oraz morfiny podanej dożylnie na średnie wartości stopnia natężenia bólu w skali NRS w wyznaczonych przedziałach czasowych. * $p < 0,05$, \bar{T} - SEM

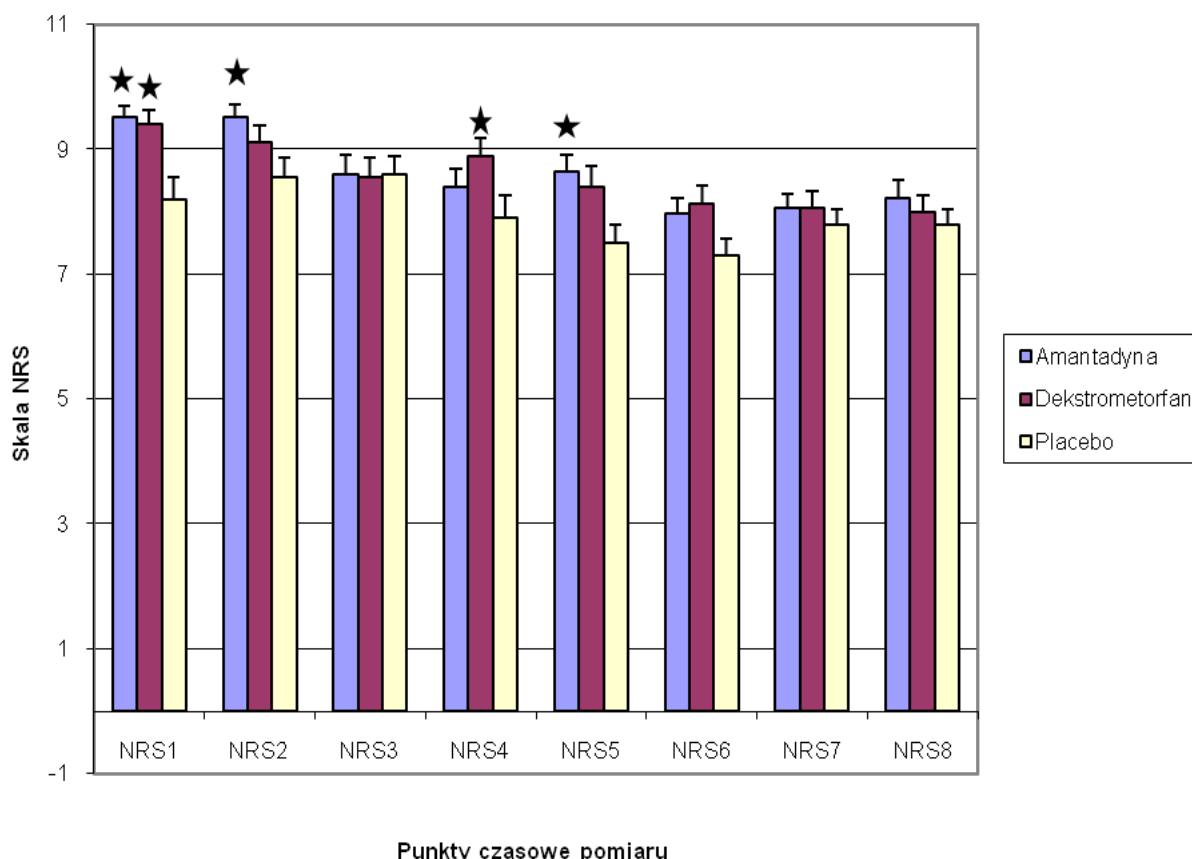
IV.2.1. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów w pierwszej godzinie po operacji. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie ($p=0,000015$) w grupie A i ($p=0,000034$) w grupie D. Natężenie bólu było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu z grupą P.

IV.2.2. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów 2 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie ($p=0,00011$) w grupie A i ($p=0,0019$) w grupie D. Natężenie bólu było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

IV.2.3. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów 3 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono

- istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, natomiast w grupie A zaistniała istotnie statystyczna różnica ($p=0,017$).
- IV.2.4. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów 4 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,0138$) oraz w grupie D ($p=0,001$). Natężenie bólu było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.
- IV.2.5. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów 6 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,18$). Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,04$). Natężenie bólu było istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu grupą P.
- IV.2.6. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów 12 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były niższe w grupach badawczych A i D w porównaniu do grupy P, lecz stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,24$).
- IV.2.7. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów następnego dnia 24 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone, lecz niższe w grupie A i D i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,07$).
- IV.2.8. Ocena bólu przeprowadzona u pacjentów w kolejnej dobie, 48 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,06$). Wartości w grupie A i D były niższe w porównaniu do grupy P.
- IV.2.9. Stopień natężenia bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji - skala NRS motoryczna (NRS_m) weryfikowana w 24. godzinie po zabiegu. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych A i D i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,14$). Natężenie bólu było niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.
- IV.2.10. Stopień natężenia bólu podczas głębokiego oddychania, typowej pielęgnacji i rehabilitacji - skala NRS motoryczna (NRS_m) weryfikowana w 48. godzinie po zabiegu. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,19$). Natężenie bólu było niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

Wartości średnich stopnia uwolnienia od bólu przedstawiono na rycinie 6 oraz w tabeli V i VI.



Ryc.6. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfan, podanych doustnie, oraz morfiny podanej dożylnie na wartość wskaźnika ulgi w bólu w poszczególnych przedziałach czasowych.

* $p < 0,05$, \bar{T} - SEM

IV.3. Średnie wartości stopnia ulgi w badanych grupach.

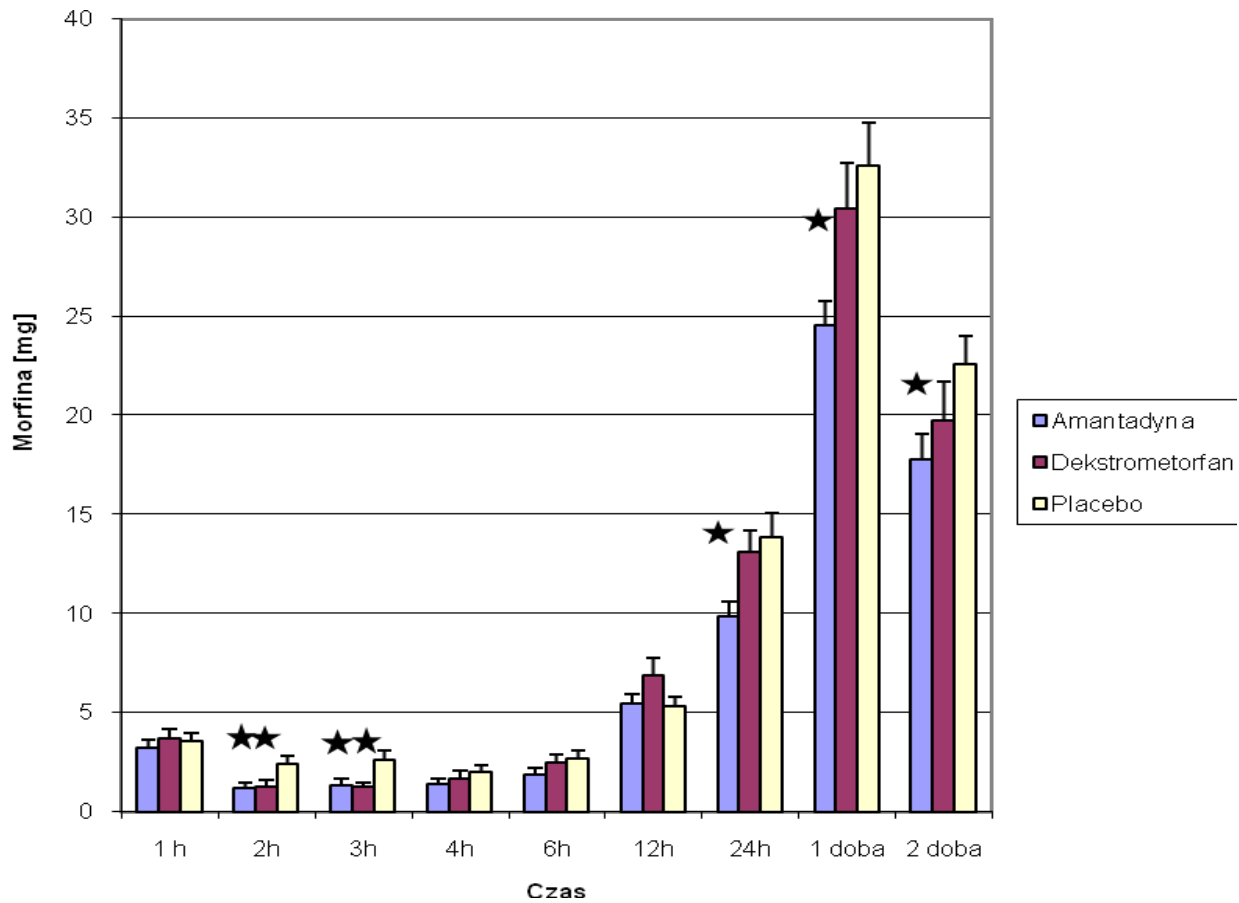
IV.3.1. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów po zabiegu operacyjnym w chwili otrzymania przez nich pierwszych dawek morfiny po operacji. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,0018$) oraz w grupie D ($p=0,01$). Stopień ulgi w bólu było istotnie statystycznie wyższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

IV.3.2. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 2 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, gdzie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,18$), natomiast średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,01$). Natężenie ulgi w bólu było istotnie statystycznie wyższe w grupie A w porównaniu grupą P.

- IV.3.3. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 3 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,94$).
- IV.3.4. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 4 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych A i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,32$). Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie ($p=0,04$) w grupie D. Wyniki były istotnie statystycznie wyższe w grupie D w porównaniu grupą P.
- IV.3.5. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 6 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,07$). Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,007$). Wyniki były istotnie statystycznie wyższe w grupie A w porównaniu grupą P.
- IV.3.6. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 12 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,059$).
- IV.3.7. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów 24 godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,46$).
- IV.3.8. Ocenę ulgi w bólu przeprowadzono u pacjentów w kolejnej dobie, 48 godzin po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p>0,62$).

IV.4. Całkowite zapotrzebowanie na podawaną parenteralnie morfinę w okresie pooperacyjnym - w czasie od końca zabiegu operacyjnego do 48. godziny pooperacyjnej wykazało średnie wartości pomiaru różniące się istotnie statystycznie w grupie A w 1 dobie obserwacji ($p=0,002$) oraz w drugiej dobie obserwacji ($p=0,03$). Zużycie morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu z grupą P. W grupie D wykazano istotną statystycznie różnicę ($p=0,04$) w 2. godzinie obserwacji, ($p=0,011$) w 3. godzinie obserwacji. W pozostałych okresach czasowych wykazano niższe zapotrzebowanie na podanie analgetyku w grupie D w porównaniu do grupy P o poziomie istotności w przedziale od 0,18 do 0,82. Wykazano istotnie

statystycznie niższe zużycie morfiny w grupie A, w porównaniu do grupy D ($p=0,02$). Średnie wartości uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli XI i XII, oraz na rycinie 7.



Ryc.7. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu, podanych doustnie, na zapotrzebowanie na morfinę podaną dożylnie w poszczególnych okresach obserwacji pooperacyjnej.

* $p < 0,05$, \bar{T} - SEM

IV.4.1. W 1. godzinie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p < 0,82$).

IV.4.2. W 2. godzinie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,012$) oraz w grupie D ($p=0,04$). Zużycie morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

IV.4.3. W 3. godzinie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,04$) i w grupie D ($p=0,011$). Zużycie morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

- IV.4.4. W 4. godzinie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (0,191 $p>0,59$). Zużycie morfiny było niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.
- IV.4.5. W 5. i 6. godzinie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (0,166 $p>0,74$). Zużycie morfiny było niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.
- IV.4.6. W 6 kolejnych godzinach po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (0,18 $p>0,87$). Zużycie morfiny było niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.
- IV.4.7. Od 12. do 24. godziny po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,69$). Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,013$). Zużycie morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu grupą P.
- IV.4.8. W 2. dobie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,32$). Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,03$). Zużycie morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu z grupą P.

IV.5 Wpływ amantadyny, dekstrometorfanu i placebo, zastosowanych w okresie okołoperacyjnym, na natężenie występowania objawów niepożądanych w okresie pooperacyjnym.

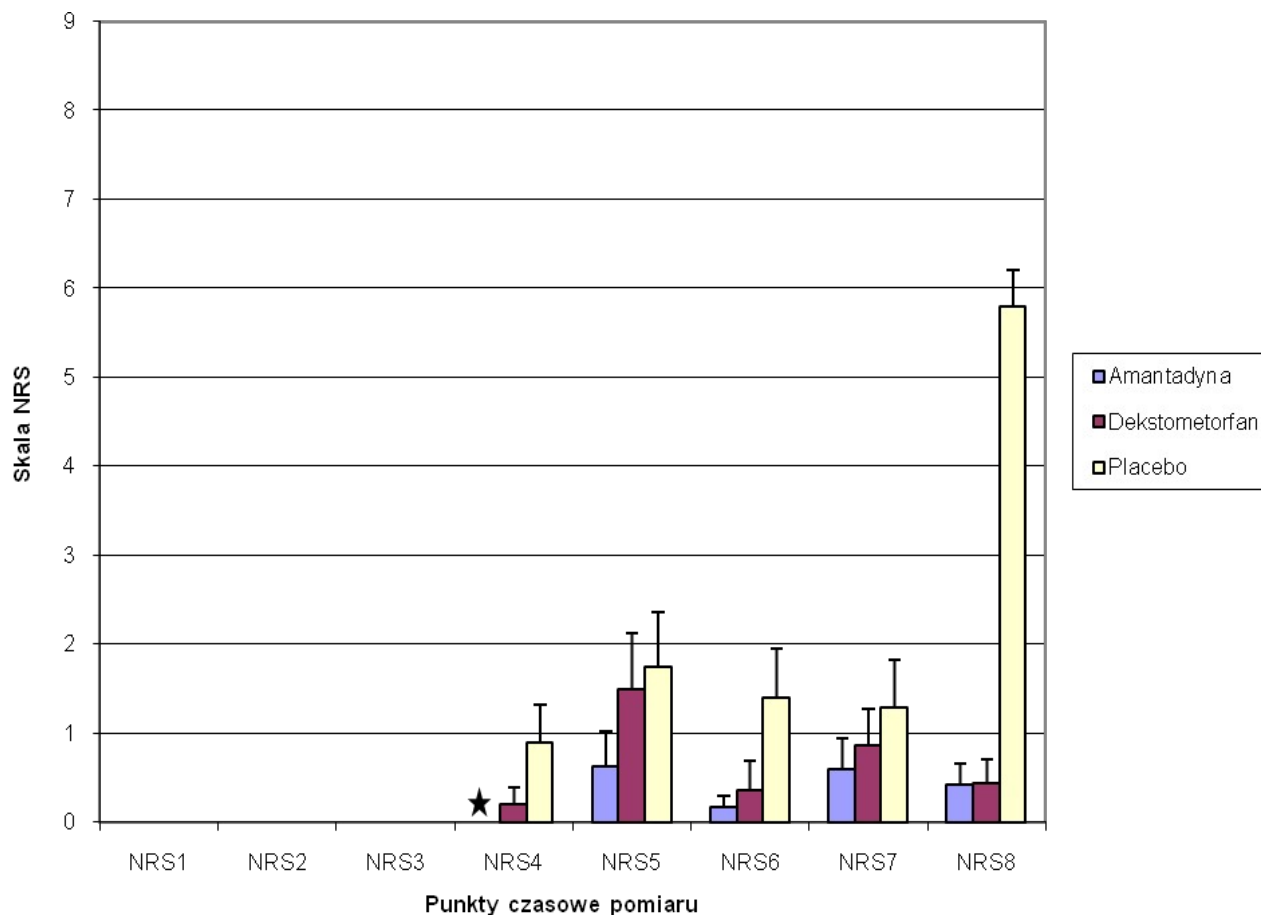
IV.5.1. Stopień nasilenia świądu.

Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych w zakresie obserwacji występowania świądu i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

IV.5.2. Stopień nasilenia wymiotów.

Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w zakresie występowania wymiotów w grupie A w 4. godzinie obserwacji ($p=0,03$). W pozostałych okresach obserwacji odnotowano mniejsze nasilenie nudności i wymiotów w grupie A i D w

porównaniu do grupy P, a poziom istotności zamknął się w przedziale do $p < 0,5$. Wszystkie wartości uzyskanych wyników przedstawiono w tabelach XIII i XIV oraz na rycinie 8.

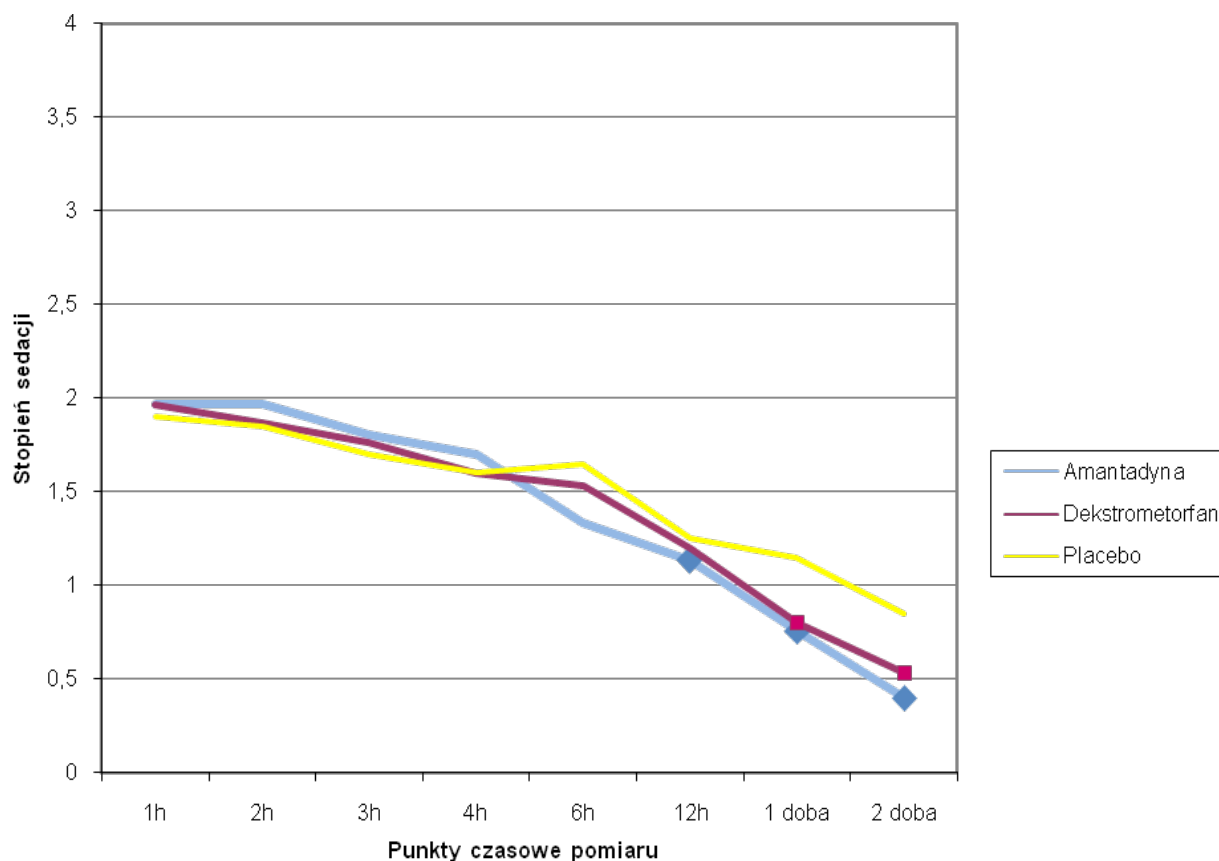


Ryc.8. Wpływ amantadyny lub dekstometorfanu, podanych doustnie, i morfiny podanej dożylnie na stopień natężenia średnich wartości nudności w badanych grupach.

* $p < 0,05$, T - SEM

IV.5.3. Stopień natężenia sedacji.

Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A w 24 godzinie po zabiegu ($p=0,03$) oraz w grupie D ($p=0,03$) a także w drugiej dobie obserwacji w grupie A ($p=0,005$), w grupie D ($p=0,03$). Wartości uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli XV i XVI, oraz na rycinie 9.



Ryc.9. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu, podanych doustnie, i morfiny podanej dożylnie na średnie wartości stopnia sedacji w badanych grupach. * $p < 0,05$

- IV.5.4. W 1. godzinie po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,52 < p > 0,72$).
- IV.5.5. W 2. godzinie po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,5 < p > 1,0$).
- IV.5.6. W 3. godzinie po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,4 < p > 0,7$).

- IV.5.7. W 4. godzinie po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,54 < p > 0,56$).
- IV.5.8. W 5. i 6. godzinie po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,07 < p > 0,14$).
- IV.5.9. W 6 kolejnych godzinach po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,5 < p > 0,69$).
- IV.5.10. Od 12. do 24. godziny po zabiegu operacyjnym średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,033$) oraz w grupie D ($p=0,037$). Natężenie sedacji było istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu grupą P.
- IV.5.11. W 2. dobie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,0054$) i D ($p=0,033$). Natężenie sedacji było istotnie statystycznie niższe w grupie A i D w porównaniu grupą P.

IV.6. Wpływ amantadyny, dekstrometorfanu i placebo zastosowanych w okresie okołooperacyjnym na stężenie morfiny i glukuronianów M3G oraz M6G w surowicy krwi pacjentów.

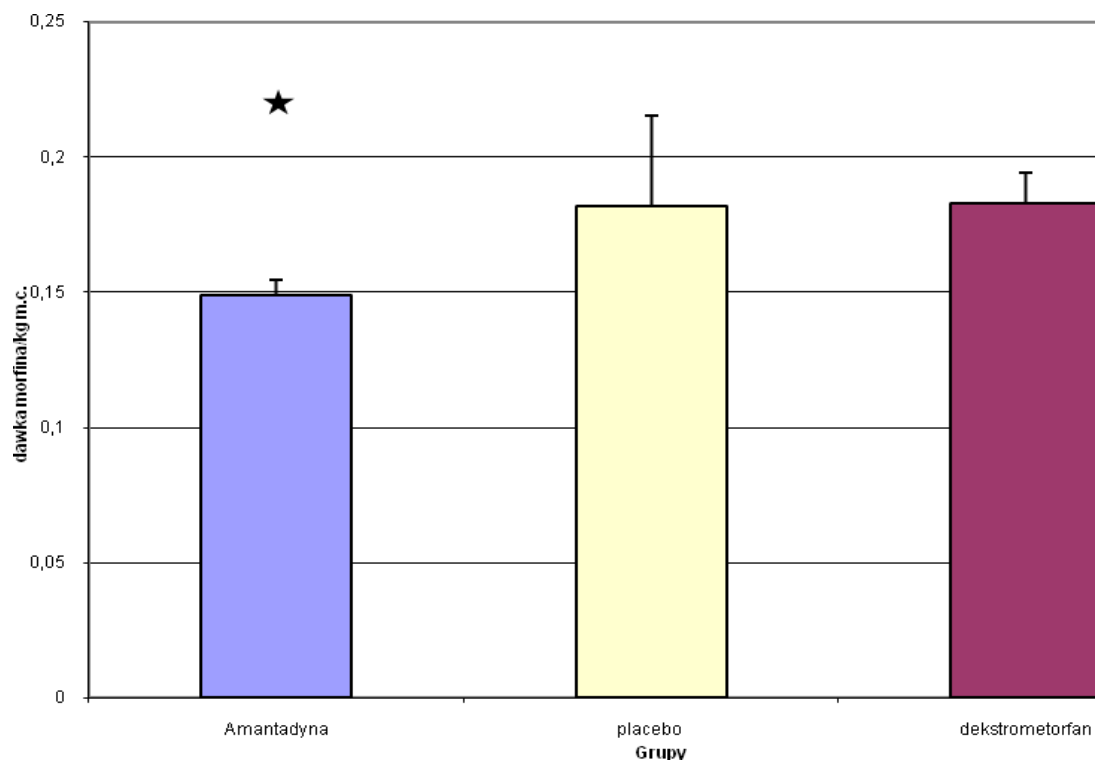
Średnie wartości pomiaru różniły się w grupach badawczych, lecz nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Średnie wartości stężenia morfiny w poszczególnych okresach czasowych w badanych grupach przedstawiono w tabeli XX, XXI, XXII, XXIII oraz na rycinie nr 10, 11, 12, 13, 14, 15 i 16.

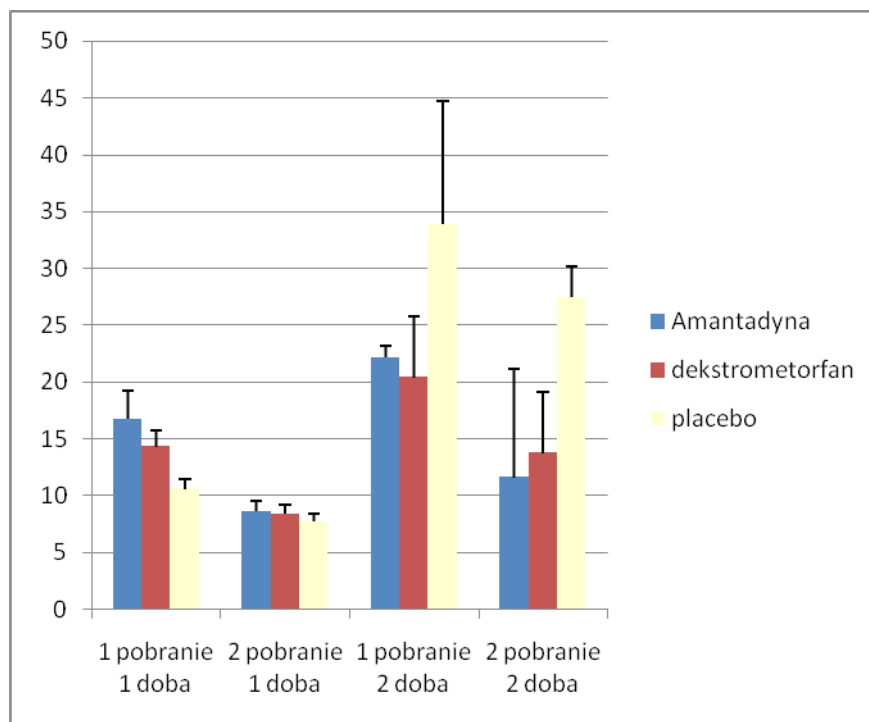
Średnie oznaczone stężenie morfiny w grupie A w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym w wyznaczonym punkcie czasowym było niższe o 33,5% w porównaniu do grupy P. Średnie stężenie morfiny oznaczone w wyznaczonym punkcie czasowym było niższe o 33% w grupie D w porównaniu do grupy P. Natomiast oznaczone w analizowanych próbkach w grupie A średnie stężenie M6G było najwyższe i wynosiło 30,25 ng/ml. W grupie D wynosiło ono 29,33 ng/ml i było niższe w porównaniu do grupy A, a wyższe w porównaniu do grupy P.

W grupie P wynosiło ono 27,98 ng/ml. Wyliczony stosunek stężeń metabolitu M6G do morfiny w pierwszej dobie obserwacji w grupie A wynosi 1,7 i 2,52. Wartość ta jest

najwyższa z odnotowanych w badanych grupach. Nie wykazano statystycznie znamiennej istotności w analizowanym parametrze.

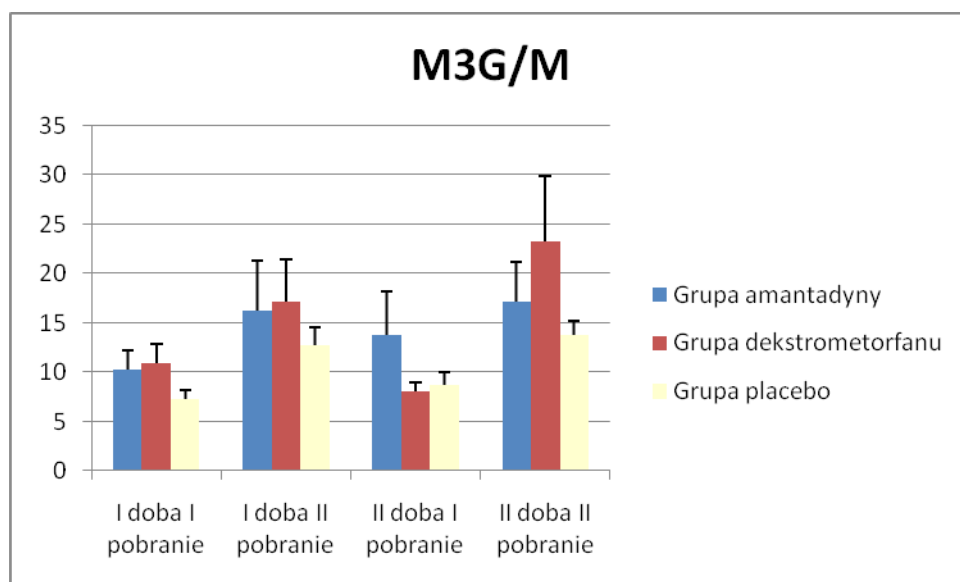


Ryc.10. Dawka morfiny podana dożylnie dla osiągnięcia MSSA, w przeliczeniu na kg masy ciała. * $p < 0,05$, \top - SEM

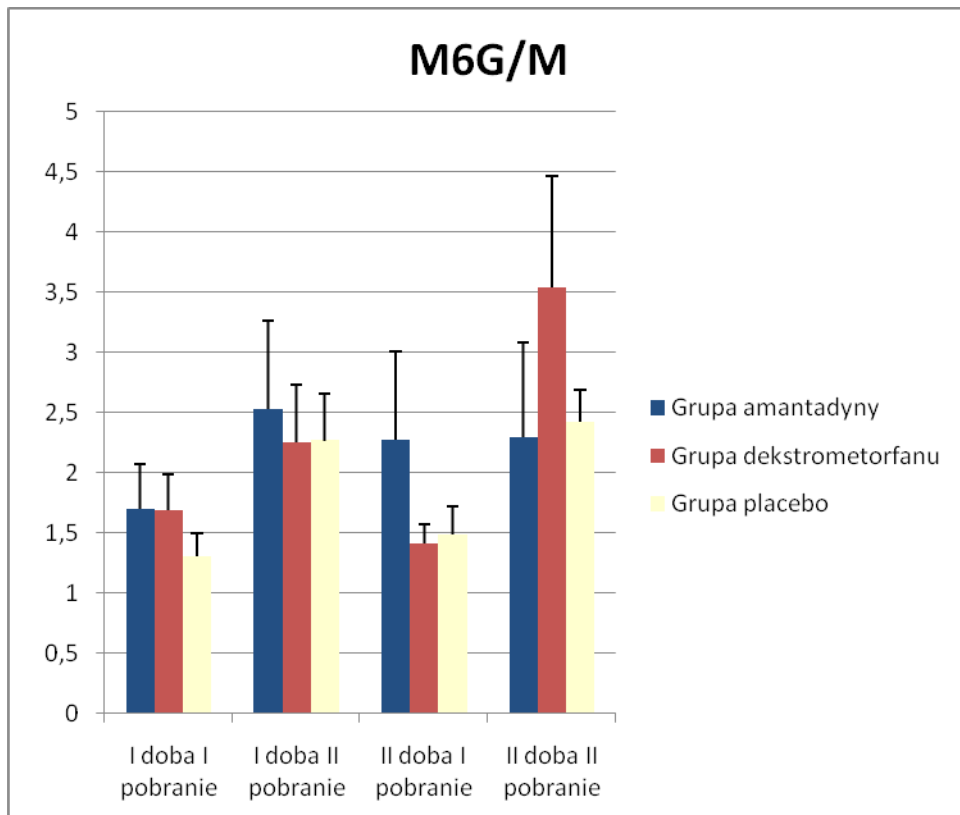


Ryc.11. Stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów w badanych grupach.

* $p < 0,05$, Γ - SEM



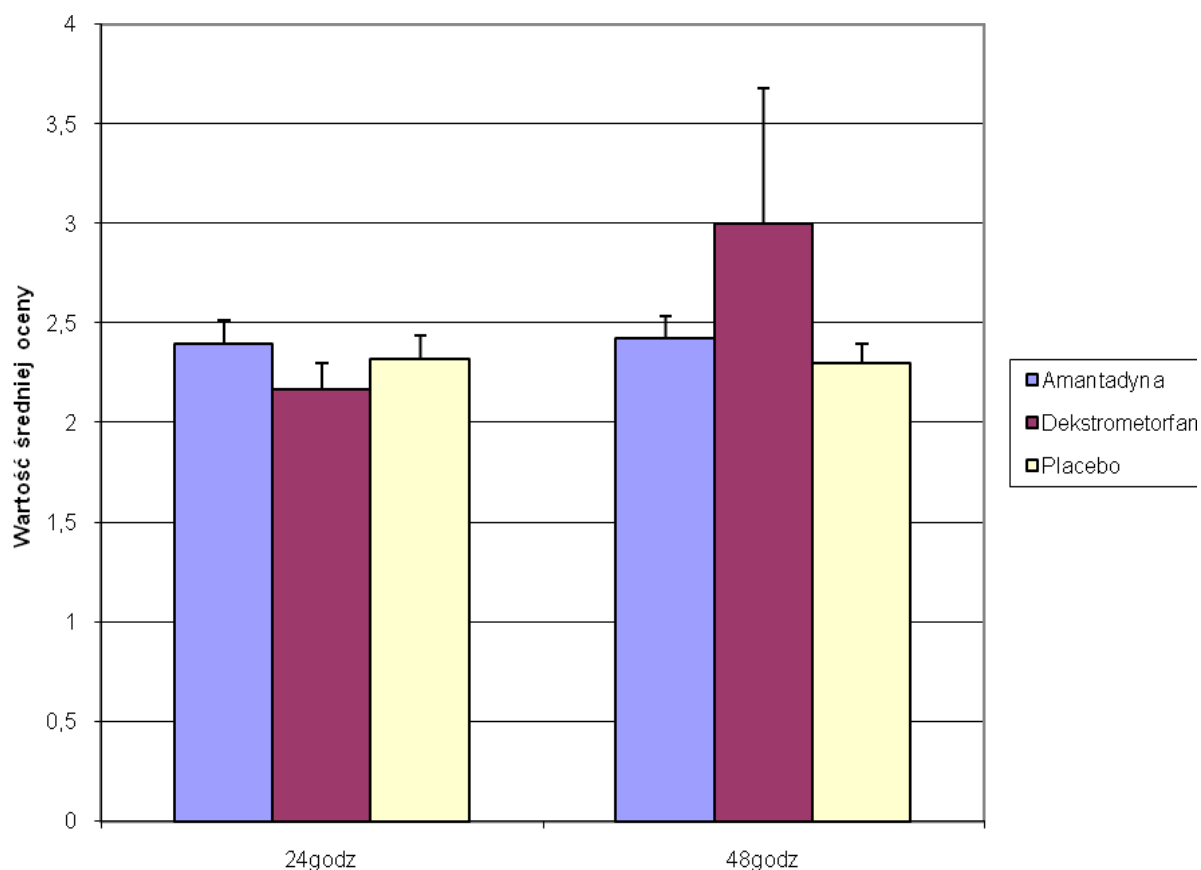
Ryc.15. Wykres stosunku stężeń M3G/M ng/ml. * $p < 0,05$, Γ - SEM



Ryc.16. Wykres stosunku stężeń M6G/M ng/ml. * $p < 0,05$, \top - SEM

IV.7. Ocena zadowolenia pacjenta z prowadzonej analgezji po zabiegu operacyjnym.

Średnie wartości uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli XVII i XVIII oraz na rycinie 17.



Ryc.17. Wartości średnie oceny metody analgezji pooperacyjnej w grupach badanych.

* $p < 0,05$, Γ - SEM

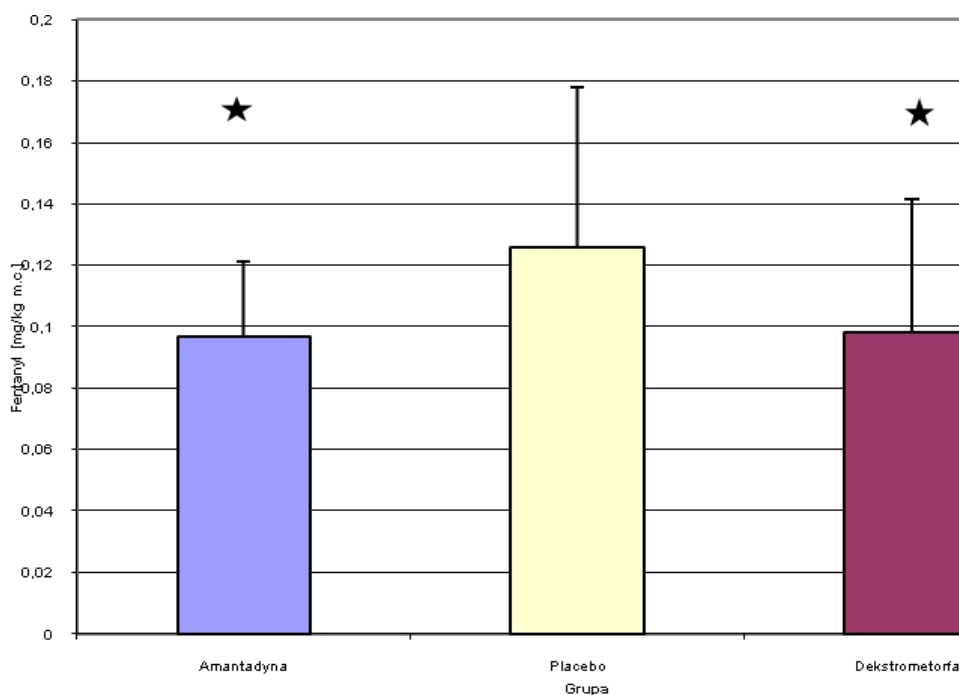
IV.7.1. W ocenie zastosowanej metody analgezji pooperacyjnej dokonanej przez chorych 24 godziny po zabiegu operacyjnym stwierdzono, że średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,2 < p > 0,34$).

IV.7.2. Monitorowana ocena analgezji w 48. godzinie po zabiegu operacyjnym wykazała, że średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,18 < p > 0,7$).

IV.8. Czas zabiegu. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badanymi ($p=0,2$).

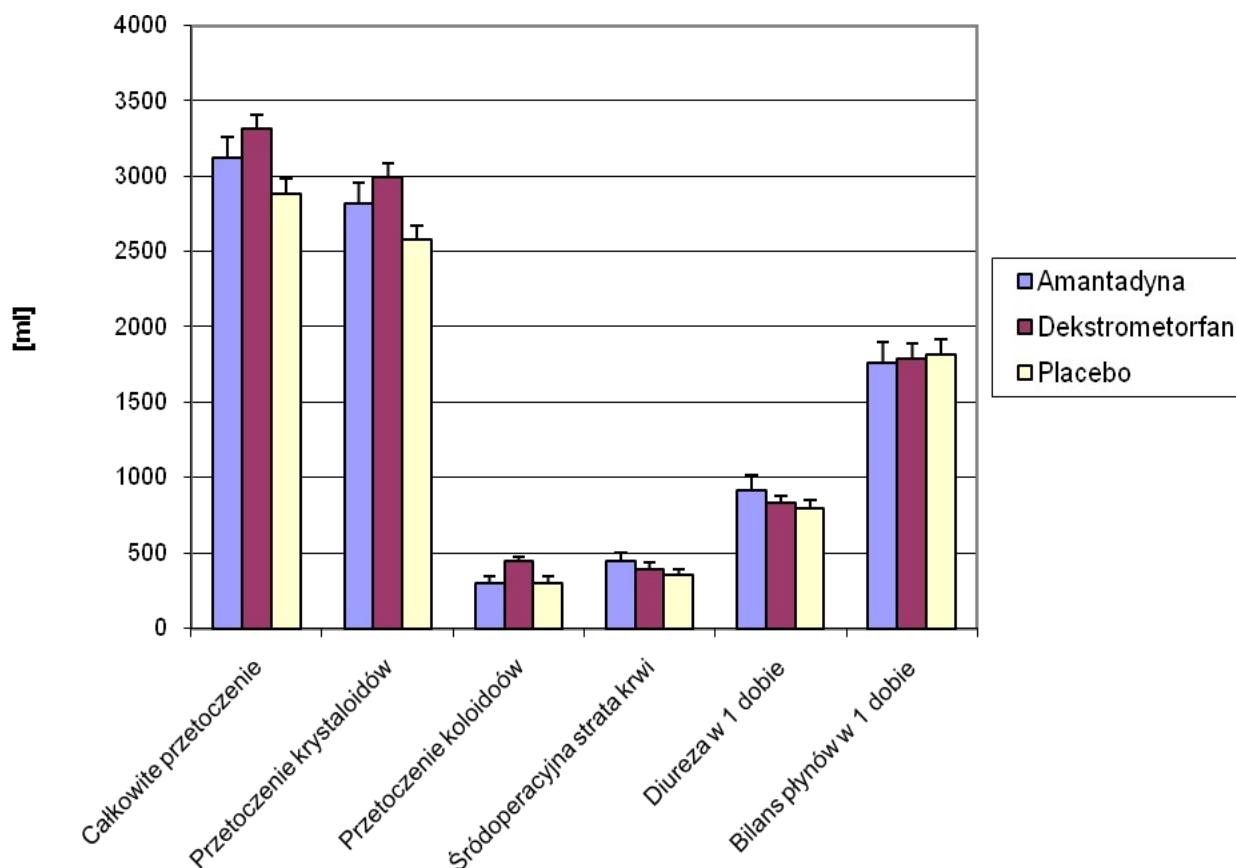
IV.9. Czas między przedoperacyjną dawką leku badanego a cięciem skóry. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,43 < p > 0,68$).

- IV.10. Czas między zamknięciem powłok i pierwszą dawką morfiny po zabiegu operacyjnym.** Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,31$). Natomiast średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,006$) w porównaniu do grup P.
- IV.11. Całkowita dawka fentanylu w czasie operacji.** Średnie wartości pomiaru były zbliżone w grupach badawczych D i P, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,25$). Natomiast średnie wartości pomiaru różniły się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,014$) i były istotnie statystycznie niższe w grupie A w porównaniu grupą P. Wyliczony wskaźnik zużycia śródoperacyjnego fentanylu w stosunku do wagi pacjentów w poszczególnych grupach wykazał wartości różniące się istotnie statystycznie w grupie A ($p=0,0012$) i w grupie D ($p=0,01$). Wskaźnik był istotnie statystycznie niższy w grupie A i D w porównaniu z grupą P. Wartości średnie zużycia fentanylu przedstawiono w tabeli VII i VIII i na rycinie 18.



Ryc.18. Wpływ podanej doustnie amantadyny lub dekstrometorfanu na śródoperacyjne zapotrzebowanie na fentanyl. * $p < 0,05$, \top - SEM

IV.12. Przetoczenie płynów całkowite, krystaloidów, przetoczenie koloidów w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Średnie wartości dobowej gospodarki płynowej przedstawiono w tabeli XIX i XX oraz na Ryc.19.



Ryc.19. Wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu, podanego doustnie, i morfiny podanej dożylnie na gospodarkę płynową w badanych grupach. * $p < 0,05$, \top - SEM

IV.13. Strata śródoperacyjna krwi. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($0,24 < p > 0,63$).

IV.14. Diureza i bilans płynowy w pierwszej dobie pooperacyjnej. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

IV.15. Ciśnienie tętnicze krwi skurczowe oraz rozkurczowe, częstość akcji serca, saturację krwi mierzona metodą pulsoksimetrii. Średnie wartości pomiaru były zbliżone we wszystkich grupach badawczych i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,8$).

V. Dyskusja

Zabieg operacyjny, podobnie jak uraz czy ostra choroba, generuje powstanie ostrego bólu w miejscu operowanym i otaczających tkankach, który z jednej strony, poprzez naturalne ograniczenie aktywności ruchowej, zapewnia prawidłowe warunki gojenia i stanowi informację o procesie zdrowienia, z drugiej jednak strony powinien być postrzegany jako pierwotny czynnik intensywnej, trwającej w czasie informacji nocycyptywnej, która może zapoczątkować ciąg nieodwracalnych zmian w OUN [210, 216, 217]. Dwufazowy przepływ informacji bólowej związany z operacją wynika z charakteru bodźców go wyzwalających i w pierwszym etapie jest to mechaniczna stymulacja związana z przecięciem tkanek, rozciąganiem różnych struktur tkankowych, także i nerwów, odbierana poprzez specyficzne nocycyptory, a w drugim etapie również impulsacja o charakterze biochemicznym, wyzwalanym poprzez mediatory reakcji zapalnej w okresie pooperacyjnym, mającymi wpływ na proces sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej [66, 211, 212].

Badania przedkliniczne wykazały, że do ekspresji neuronalnej i powstania nowych genów może dojść już 20 minut po urazie, co staje się bazą dla neuronalnej sensytyzacji i remodelingu w OUN, np. intensywny ból w występujący czasie ostrej fazy płuca jest jednym z czynników predysponujących do rozwoju popłucaowej neuralgii, co wskazuje, iż przetrwały ból może mieć źródło już w pierwszych godzinach od jego powstania [76, 144, 156, 190, 198, 209]. Dlatego należy podkreślić fakt, że tylko wczesna kontrola bólu może zmienić kształt dalszej fizjologicznej ewolucji procesu, nocycyptacji [15, 126, 158, 161, 174, 206, 213, 215].

Katz i wsp. (1996) w przeprowadzonym badaniu dowiedli, iż mierzona intensywność bólu po torakotomii była znacząco wyższa w grupie pacjentów, u których rozwinął się ból przetrwały, w stosunku do grupy, w której zastosowana analgezja skutecznie zmniejszyła jego intensywność [119]. Podobnie donoszą autorzy analizujący postępowanie po mastektomii, operacji przepukliny i w chirurgii ortopedycznej [70, 96, 139, 180, 181]. Jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy skuteczne zmniejszenie intensywności bólu ostrego w okresie pooperacyjnym może uchronić przed powstaniem operacyjnego bólu przewlekłego jest niemożliwa, a jedynie szeroko zaplanowane badania kliniczne mogą przyczynić się do pogłębienia wiedzy w tej dziedzinie.

Senturk i wsp. (2005) porównali w tym aspekcie trzy różne rodzaje analgezji w grupie 60 pacjentów po torakotomii. W dwóch grupach chorych zastosowano analgezję zewnątrzoponową piersiową wraz podaną systemowo morfiną. Trzecią grupę badawczą stanowili pacjenci otrzymujący morfinę we wlewie dożylnym techniką PCA. W grupie pacjentów, wśród których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe i podano analgetyki już przed operacją, odnotowano znacząco niższy poziom zgłaszanego w okresie pooperacyjnym bólu oraz mniejszą, bo 45% w porównaniu do 78% częstość wystąpienia przetrwałego bólu [183].

Pluijms i wsp. (2002) poddali analizie retrospektywnej 255 pacjentów po wykonanej torakotomii. Przetrwały ból pooperacyjny wystąpił u 52% badanych. Pacjenci, którzy zgłaszali obecność PBP statystycznie znamiennej częściej cierpieli powodu silnego bólu pooperacyjnego. To pozwoliło autorom postawić tezę, iż PBP jest zależny od intensywności bodźców nocyceptywnych wyzwalanych podczas zabiegu operacyjnego [166].

Reuben i wsp. (2007) w podwójnie ślepej próbie wśród 60 pacjentów po operacji kręgosłupa zastosowali podaż 5 mg morfiny miejscowo w miejscu pobrania przeszczepów kostnych z talerza biodrowego, odnotowując zmniejszenie zgłaszanego bólu oraz wystąpienie bólu przetrwałego u 5% chorych w porównaniu do grupy placebo, w której zdiagnozowano jego powstanie wśród 32% operowanych [174].

Wśród innych czynników predysponujących do wystąpienia zależności ból ostry a powstanie bólu przetrwałego znalazły się: wiek, płeć, reoperacja, podatność psychiczna oraz czynniki genetyczne [41]. Opioidowe leki przeciwbólowe są najczęściej stosowane po dużych operacjach, gdy oczekiwany stopień natężenia odczuwanego bólu jest największy [143]. Mechanizm działania tej grupy leków polega na presynaptycznym zahamowaniu uwalniania pronocyceptywnych neuroprzekaźników, a także na hyperpolaryzacji postsynaptycznych neuronów [210].

Mimo podejmowanych od lat wielokierunkowych badań klinicznych i bogatego doświadczenia terapeutycznego, w zasadzie żadne postępowanie zastosowane w celu uśmierzenia bólu pooperacyjnego nie zapewnia całkowitej bezbolesności po przeprowadzonych zabiegach operacyjnych. Oczekiwania pacjentów pod tym względem są bardzo duże, a niepodważalny fakt korzystnego wpływu skutecznej analgezji na prawidłowy powrót do zdrowia szeroko udokumentowany w bibliografii naukowej. W świetle współczesnych poglądów jedynie analgezja multimodalna (zbilansowana), która zakłada w postępowaniu terapeutycznym połączenie różnych technik analgezji przewodowej z farmakoterapią, różnych środków farmakologicznych, skojarzonych dla wykorzystania ich

działania addycyjnego i synergistycznego, a także wprowadzenia leków blokujących percepcję informacji bólowej przed jej powstaniem (analgezya z wyprzedzeniem) daje duży stopień powodzenia w prowadzonym leczeniu. Efektem takiego działania terapeutycznego jest hamowanie procesu nocycepcji na jego różnych poziomach, czy to w procesie przewodzenia informacji bólowej, czy też poprzez hamowanie lub stymulowanie uwalniania przekaźników informacji nocyceptywnej, docierającej do ośrodkowego układu nerwowego, co znacząco poprawia jakość postępowania uśmierzającego ból w okresie pooperacyjnym [177, 193].

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach w zakresie farmakologii dostarczają też wielu dowodów potwierdzających kluczową rolę receptora NMDA w procesie nocycepcji. Badania doświadczalne oraz kliniczne, prowadzone w terapii bólu przewlekłego, potwierdziły synergistyczny wpływ leków działających jako niekompetencyjnych lub kompetencyjnych antagonistów receptora NMDA z opioidami i paracetamolem [149, 150, 179, 204, 205]. Jednakże tylko w nielicznych badaniach klinicznych prowadzonych do chwili obecnej podjęto problem wpływu tych leków na zmniejszenie się natężenia ostrego bólu pooperacyjnego oraz zmniejszenie dawki stosowanego w tym przypadku w terapii analgetyku [23, 24, 105, 177].

W badaniach własnych zastosowano morfinę podawaną dożylnie przez pompę infuzyjną w roztworze o stężeniu 1mg/ml w systemie Nurse Controlled Analgesia (NCA) przez pierwsze 2 doby pooperacyjne we wszystkich grupach pacjentów. W zależności od przynależności do grupy, część pacjentów otrzymała doustnie amantadynę w dawkach 50 mg i 100 mg, zależnie od masy ciała, oraz dekstrometorfan, również podawany doustnie w ustalonych w zależności od wagi dawkach wynoszących 30 mg i 45 mg. Oba te leki są nieswoistymi antagonistami receptora NMDA, choć nie jest to ich podstawowe działanie wykorzystywane jak do tej pory w praktyce klinicznej. Amantadyna jako trójpierścieniowa amina, ułatwia przede wszystkim uwalnianie dopaminy na poziomie prądkowia, zmniejszając objawy jej niedoboru w chorobie Parkinsona, a poprzez działanie wirusostatyczne hamuje uwalnianie materiału genetycznego wirusa grypy typu A z nukleokapsydu do komórki i dalsze etapy jego replikacji, co łączy ją z zastosowaniem w terapii grypy. Dekstrometorfan, jako pochodna morfiny, działa przeciwkaszlowo, tłumiąc kaszel różnego pochodzenia.

Takie dwukierunkowe działanie hamujące proces nocycepcji zastosowane w prezentowanej pracy poskutkowało zmniejszeniem całkowitego zużycia fentanylu i morfiny podawanych w okresie okołoperacyjnym w grupie pacjentów otrzymujących amantadynę. Zużycie fentanylu podczas operacji było w tej grupie statystycznie niższe w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Średnie zużycie morfiny było również istotnie statystycznie

niższe w grupie otrzymującej amantadynę w pierwszej jak i w drugiej dobie obserwacji, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dekstrometorfan średnie zużycie morfiny w stosunku do grupy otrzymującej placebo było niższe, jednak nie znaleziono statystycznie znamiennej różnicy w uzyskanym wyniku w badanym okresie poza drugą i trzecią godziną obserwacji. Statystycznie znamiennej zależności wystąpiła jedynie w grupie badawczej otrzymującej amantadynę w całym przedziale czasowym. Na brak znaczących statystycznie wyników w przypadku zastosowania dekstrometorfanu, mimo jego potwierzonego w kilku pracach badawczych skutecznego współdziałania analgetycznego, jest fakt zastosowania stosunkowo niskiej dawki, dostosowanej do grupy poddanych badaniom pacjentów, zgodnie z zaleceniami typowego dawkowania. Dawka skuteczna analgetycznie w terapii bólu neuropatycznego przekraczała dwukrotnie dawkę powszechnie stosowaną. Jako koanalgetyk, dekstrometorfan wykazał skuteczność podawany w dawkach również znacznie niższych, chociaż i w tym zastosowaniu w terapii bólu przewlekłego poddawana jest dyskusji jego dawka i czas podania oraz typ doznań bólowych, jakie podawane są terapii [154].

Podczas kojarzenia leków w terapii bólu ostrego należy zwrócić uwagę na ich interakcje, która polega przede wszystkim na konkurowaniu o wspólne aktywne miejsce enzymu biorącego udział w ich metabolizmie. Powodować to może spowolnienie biotransformacji leków, a w efekcie wydłużenia działania aktywnych prekursorów w organizmie. Dekstrometorfan podlega właśnie biotransformacji za pomocą enzymów wspólnych z morfiną. Oba leki, tj. morfina i dekstrometorfan podlegają N-demetylacji poprzez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) oraz glukuronidacji poprzez 2B7 glukuroniltransferazę [151]. Amantadyna natomiast jest metabolizowana poprzez szlak enzymatyczny inny zarówno w przypadku morfiny oraz dekstrometorfanu. Porównanie w naszej pracy właśnie takich antagonistów niekompetencyjnych receptora NMDA pozwala prześledzić typ przypuszczalnego rodzaju interakcji farmakologicznej z podanymi opioidami w terapii bólu pooperacyjnego. Eliminacja morfiny podanej dożylnie z surowicy krwi w czasie, została zbadana u trojga pacjentów z grupy placebo dla ustalenia krzywej wzorcowej spadku stężenia w surowicy do dalszej analizy. W jej przebiegu zaobserwowano szybki spadek stężenia do około 20 minuty od podania oraz następujące po nim powolne obniżanie się oznaczanych wartości. Wykreślona w oparciu o uzyskane wyniki z przeprowadzonego oznaczenia dwóch metabolitów głównych morfiny, M3G oraz M6G, krzywa zależności przyrostu stężeń od czasu, pokazała również maksimum w 20. minucie od podania dożylnego morfiny. Uzyskana zależność potwierdza słuszność wyboru czasu pobrania próbek surowicy pacjentów w mojej

pracy. Oznaczone stężenia glukuronianów w poszczególnych grupach badawczych ze względu na przedstawioną kinetykę eliminacji morfiny reprezentują maksymalny osiągnięty zakres. (Ryc.12 i 13).

Stężenie morfiny oznaczone w badaniu w surowicy pacjentów po osiągnięciu progu minimalnego stężenia analgetycznego drogą miareczkowania dawek, na żądanie pacjenta, wskazało na niższe wartości o 33,5% w grupie leczonej amantadyną i o 33% w grupie leczonej dekstrometorfaniem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, przy jednocześnie niższej dawce podanej morfiny o 7% w grupie pierwszej i o 3% w grupie drugiej. Oznaczony poziom M6G w tej samej próbce surowicy był najwyższy w grupie amantadyny i wynosił 30,25 ng/ml a w grupie dekstrometorfanu 29,33 ng/ml w grupie placebo był najniższy, mimo największej dawki podanej morfiny oraz najwyższego średniego stężenia morfiny w osoczu w przeprowadzonej analizie. Drugi metabolit M3G nie wykazuje działania analgetycznego oraz, jak się uważa może dodatkowo antagonizować działanie niemetabolizowanej jeszcze morfiny oraz metabolitu M6G, blokując także rozwój tolerancji. Wyliczony wskaźnik stosunku aktywnego klinicznie metabolitu do morfiny, a więc M6G/M może również z pewnym prawdopodobieństwem wskazać na wpływ amantadyny lub dekstrometorfanu na farmakokinetykę podanej morfiny. Wyniki uzyskane wykazały najwyższą wartość w grupie amantadyny w porównaniu do grupy dekstrometorfanu i do grupy placebo. Świadczyć to może o pewnej preferencji powstania metabolitu działającego silniej i dłużej analgetycznie niż morfina.

Biorąc pod uwagę te wyniki, należałoby rozważyć obecność farmako-kinetycznych interakcji między amantadyną i morfiną w procesie jej metabolicznych przemian zachodzących w organizmie, a zwłaszcza glukoronidacji i powstania aktywnych i nieaktywnych w analgetycznym działaniu produktów M3G i M6G, mimo odmiennych torów metabolizmu. Ponieważ prawidłowo więcej niż 50% morfiny jest metabolizowanych do M3G (nieaktywnego klinicznie), zmniejszenie glukoronidacji morfiny do M3G daje w rezultacie wyższą koncentrację w surowicy morfiny, a w efekcie większy efekt analgetyczny, przy mniejszej dawce leku, a zwiększenie może dać hipotetycznie wyższe stężenia M6G działającego wielokrotnie silniej analgetycznie niż sama morfina, oraz w przeciwieństwie do samej morfiny jak i 3-glukuronianu morfiny, kumulującego się w miarę stosowania w organizmie. Konieczne jest dalsza, bardziej szczegółowa analiza uzyskanych w badaniach laboratoryjnych danych [194].

Zbliżona do badań własnych metodologicznie praca Snijdelaar D. i wsp. wykazali, że podanie amantadyny razem z morfiną w terapii bólu po prostatektomii, lecz nie placebo,

skutkuje zmniejszeniem zużycia o 32% morfiny w pierwszych dwóch dobach pooperacyjnych. Statystycznie znamienne różnice występowały w badanych punktach do 42. godziny po zabiegu. Pacjenci z grupy kontrolnej wykazywali większe zapotrzebowanie na morfinę w okresie badawczym, za wyjątkiem okresu operacji. W badaniu tym wykazano znacząco niższe stężenie M3G oraz niższe stężenia morfiny pod koniec zabiegu operacyjnego, między 22-24. godziną po operacji statystycznie zmniejszony klirens morfiny. Stosowana dawka amantadyny było podobna do zastosowanej w naszym badaniu i taka, która pozwala uzyskać średnie stężenie amantadyny (300-800 ng/ml). Takie stężenie amantadyny gwarantuje zdaniem autorów, skuteczne oddziaływanie na receptor NMDA. Opublikowana przez Snijdelara i wsp. (2004) praca objęła niestety analizą stosunkowo małą, bo 21 osobową grupę pacjentów. Prawdopodobnie z tego względu nie wykazano braku różnic w częstości wystąpienia objawów niepożądanych typowych po opioidach, mimo tak znacznego zmniejszenia ich dawki. W naszym badaniu nie potwierdzono sugerowanego wpływu amantadyny na zahamowanie metabolizmu morfiny. Przeciwnie, oznaczono wyższe stężenia M3G w badanych próbkach surowicy [185].

W przeciwieństwie do uzyskanych w naszym badaniu i w badaniu Snijdelara i wsp., Gottschalle i wsp. (2001) w przeprowadzonym badaniu z zastosowaniem amantadyny po zabiegu resekcji macicy z dostępu przez brzuszego nie wykazał zmniejszenia zapotrzebowania na opioidy w okresie pooperacyjnym [97]. W swojej pracy jednak amantadynę podał w jednorazowej dawce 200 mg dożylnie 30 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia chirurgicznego, co z uwagi na farmakokinetykę leku nie zapewniło w pracy w okresie obserwacji utrzymania adekwatnego dla efektu blokowania receptora NMDA stężenia w surowicy. Badane grupy były też zróżnicowane pod względem wieku pacjentek. Pacjentki w grupie przyjmującej amantadynę były młodsze w stosunku do grupy kontrolnej. To mogło zafałszować uzyskane wyniki ze względu na uznane zwiększenie zapotrzebowania na leki opioidowe, jakie występuje w populacji pacjentów młodszych w stosunku do pacjentów starszych (85). W grupie badawczej dodatkowo ból przedoperacyjny mierzony w skali NRS, był znacząco wyższy. Ten fakt może być również przyczyną braku efektu klinicznego po zastosowaniu amantadyny, jak również okoliczność, iż mniejsza wrażliwość bólu na ten sposób terapii może wynikać z faktu jej wprowadzenia prawdopodobnie już wtedy, gdy proces sensytyzacji ośrodkowej został zainicjowany.

Publikowane inne prace na temat koanalgetycznego działania amantadyny, które zostały opublikowane dotyczą przede wszystkim prób jej stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego. Elon Eisenberg i wsp. (2006) opisują trzy przypadki pacjentów nieskute-

cznie leczonych przez wiele lat z powodu przewlekłego bólu neuropatycznego, u których jednorazowe podanie wlewu amantadyny spowodowało ustąpienie objawów, jak przyp.-szczali autorzy na drodze wygaszenia mechanizmu ośrodkowej sensytyzacji (wind up phenomenon) [73, 74].

Dorit Pud i wsp. (1998) podając 200 mg dożylnie amantadyny w grupie 15 pacjentów z bólem neuropatycznym powstałym po zabiegu chirurgicznym, uzyskali statystycznie znamienne statystycznie redukcje bólu spontanicznego oraz ograniczenie ośrodkowej sensytyzacji [172].

Tali Medric-Goldberg i wsp. (1999) analizując skuteczność działania lidokainy i amantadyny w leczeniu ischialgii, znajduje pozytywny efekt terapeutyczny lidokainy, natomiast amantadyna okazuje się nieskuteczna ze względu na prawdopodobnie główny mechanizm transmisji bodźców w tym typie bólu poprzez kanały sodowe. Dawka 2, 5 mg/ kg mc. amantadyny może być również w tym przypadku nieskuteczna [147].

P. Amin i wsp. (2003) w grupie 17 pacjentów z neuropatią cukrzycową, stosując amantadynę uzyskali redukując natężenia bólu przez okres 1 tygodnia po zastosowanym leczeniu [5].

Sei Fukui i wsp. (2001) podawali doustnie amantadynę grupie 19 chorych, odnotowując redukcję bólu u 2 pacjentów o 30 % w skali NRS, oraz całkowitą redukcję alodynii wraz z zauważonym znacznym odsetkiem objawów ubocznych, wskazują na konieczność poszukiwania skutecznej i bezpiecznej dawki leku [81].

Kleinbohl D. i wsp. (2006) w pracy eksperymentalnej udowadniają pozytywny wpływ amantadyny w redukcji alodynii w grupie 26 ochotników z rozpoznany chronicznym bólem pleców [129].

Eisenberg i wsp. (1998) ocenili natomiast negatywnie w prospektywnej randomizowanej próbie skuteczności stosowania amantadyny podawanej doustnie w dawce 200 mg w okresie 14 dni, okołooperacyjnie u pacjentek po mastektomii. Przewlekły zespół bólowy rozwinął się u 82% pacjentek z powodu bardzo częstego chirurgicznego niezamierzonego przecięcia nerwów [72].

Wyniki uzyskane przez autorów są więc rozbieżne. Badania z zastosowaniem amantadyny przeprowadzono po różnych typach zabiegów, stosując również różnorodny schemat jej dawkowania, co nie pozwala na jednoznaczną ocenę pozytywną lub negatywną.

Analizując wyniki przeprowadzonego badania własnego stwierdzono, że natężenie bólu mierzonego przy użyciu skali NRS było istotnie statystycznie niższe w grupie D tylko w pierwszej, drugiej oraz czwartej godzinie po operacji. W pozostałych okresach mierzony

poziom natężenia bólu w tej grupie był także niższy w porównaniu do grupy placebo. Uzyskany wynik jest najprawdopodobniej efektem ustalonych wskazań do prowadzenia terapii przeciwbólowej obligatoryjnie $NRS < 4$.

W grupie przyjmującej amantadynę doustnie oraz morfina dożylnie do szóstej godziny pooperacyjnej odnotowano statystycznie znamienne niższe wartości natężenia bólu mierzonego w skali NRS, a w pozostałych okresach wartości tego parametru były jednoznacznie niższe, lecz nie wykazano znamienności statystycznej. Poziom ufności zamykał się w przedziale 0,06-0,2.

Czas mierzony od czasu zakończenia operacji do podania na żądanie pierwszej dawki morfiny był najdłuższy w grupie przyjmującej amantadynę i wynosił średnio 59 minut, w grupie D wynosił średnio 38 minut w porównaniu do grupy P, w której wyniósł 30 minut. Uzyskany pomiar wykazała statystycznie znamiennej wartość w grupie A.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż podane w dwóch dawkach amantadyna i dekstrometrfan przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego zmniejszyły średnie wartości zużycia fentanylu w czasie operacji oraz natężenie bólu w okresie pooperacyjnym a także istotnie wydłużyły czas do podania pierwszej dawki leku przeciwbólowego. Ta interesująca wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W prezentowanej pracy stwierdzono mniejsze nasilenie nudności i wymiotów w grupie otrzymującej amantadynę i dekstrometofan, jednak jedynie w czwartej godzinie obserwacji średnia wartość pomiaru wykazała statystycznie znamiennej różnicę w grupie A. Zważywszy na niski poziom nasilenia tego objawu klinicznego, pewne znaczenie ma tendencja występowania mniejszych nudności i wymiotów w badanej grupie A i D, co koreluje dodatnio z mniejszą podażą opioidów. Zauważony w naszej pracy prawdopodobny synergizm działania podanych antagonistów receptora NMDA i opioidów spowodował konieczność mniejszego zastosowania dawek tych leków, a przez to zminimalizował częstość występowania objawów niepożądanych.

Badany stopień nasilenia świądu we wszystkich grupach badawczych był zbliżony. Natomiast stopień sedacji w naszym badaniu różnił się statystycznie znamiennej w badanych grupach A i D 24 godziny i 48 godzin po zabiegu, co umożliwiło efektywniejszą współpracę z chorym w celu rehabilitacji i możliwość wcześniejszego przyjmowania pokarmów drogą doustną.

Analiza zmian podstawowych parametrów hemodynamicznych w okresie okołoperacyjnym nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pacjentów, podobnie jak i płynoterapia prowadzona w okresie badania oraz utrata krwi śródoperacyjna. Tak więc zastosowane w badaniu własnym amantadyna i dekstrometofan

nie miały wpływu na wartość podstawowych parametrów hemodynamicznych (wartość średniego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, wysycenia krwi tętniczej tlenem) oraz na podane płyny infuzyjne, śródoperacyjną utratę krwi oraz na diurezę, a także fakt, że grupy badane z dużym prawdopodobieństwem okazały się jednorodne, a przez to uzyskane wartości w prezentowanym badaniu wiarygodne. Ocena jakości zastosowanej w badaniu własnym metody analgezji nie różniła się w istotny sposób pomiędzy badanymi grupami i wynosiła we wszystkich grupach powyżej 2 punktów w przyjętej czterostopniowej skali słownej. Żaden z pacjentów z trzech grup badanych nie ocenił zastosowanej w badaniu własnym metody analgezji pooperacyjnej, jako „zadawalająca lub zła”, mimo konieczności ścisłej współpracy z personelem medycznym w trakcie badania.

Skuteczność terapeutyczna stosowania dekstrometofanu przedstawiona w publikowanych pracach klinicznych jest rozbieżna i podobnie jak w przypadku amantadyny liczba publikacji dotyczących terapii bólu ostrego jest znacznie mniejsza w porównaniu do pozycji na temat bólu przewlekłego [6, 26, 31, 67, 146, 154, 178, 208, 214].

Kawamata i wsp. (1998) zastosowali 45 mg dekstrometofanu i uzyskali redukcję bólu i zużycia analgetyków w okresie 7 dni w grupie dorosłych chorych [123].

Rose i wsp. (1999) nie odnotowali redukcji doznań bólowych poprzez zastosowanie dekstrometofanu doustnie w dawce 1mg/kg m.c. podanego w premedykacji dzieciom przy tym samym typie operacji [178].

Mc Conaghy i wsp. (1998), podając 27 mg dekstrometofanu wieczorem przed histerektomią oraz w ciągu pierwszej doby pooperacyjnej wraz z zastosowaniami lekami analgetycznymi, nie stwierdzają dobrego efektu działania badanego dekstrometofanu, przy czym badaniem objęto znacząco niejednorodne grupy pacjentek, co podważa wiarygodność uzyskanych wyników [145].

Grace i wsp. (1998) natomiast, po podaniu 60 mg dekstrometofanu w 2 dawkach przedoperacyjnie, zauważają zmniejszenie zużycia morfiny podczas laparotomii [99].

Wu i wsp. (1999) zastosowali iniekcje domięśniową 40 mg dekstrometofanu 30 minut przed wykonaniem cięcia skóry i uzyskali zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz spadek zużycia opioidów stosowanych w analgezji po laparoskopowej cholecystektomii [214].

S. Ilkjaer i wsp. (1997) odnotowują, że podany przedoperacyjnie dekstrometofan w dawce 120 mg, a nie 60 mg, redukuje obszar wtórnej hiperalgezji po oparzeniu, lecz nie dokumentuje jego wpływu na pierwotną hiperalgezę i poziom bólu po zastosowaniu bodźca termicznego w obszarze skóry nieuszkodzonej. Zużycie podawanej systemowo morfiny spada o 30 % w pierwszych 4 godzinach [111].

Podobnie Ilkjaer i wsp. (2000), kontynuując swoje badanie, wykazuje dodatnią korelację między nasileniem hiperalgezji w pierwszej dobie po laparotomii i zużyciem morfiny w grupie pacjentów przyjmujących dekstrometorfan. Ta obserwacja, wymagająca dalszych badań, zdecydowanie wskazuje na to, że centralna sensytyzacja jest ważnym elementem bólu pooperacyjnego [110].

W percepcji bólu pooperacyjnego oraz zużycia w analgezji opioidów, podobnie jak na indywidualny próg bólu, wpływa, jak wiemy, wiele innych czynników, takich jak płeć, wiek i chociażby poziomy hormonów wahające się w czasie cyklu menstruacyjnego u kobiet. Przeanalizowane prace na ogół nie biorą tego pod uwagę, przez co ich wartość merytoryczna powinna budzić wątpliwości.

Stężenie osoczowe po podaniu doustnym dekstrometorfanu maksymalnie jest osiągnięte w ciągu 2 godzin (od 1-4), jak przedstawił Alberes i wsp. [4]. Wykazanie w pracach (Ilkjaera) korzystnego wpływu po jednorazowej podaży w ciągu pierwszych godzin jest zgodne z farmakokinetyką leku.

Wadhwa i wsp. (2001) w prospektywnej randomizowanej próbie stosują wysokie dawki, 200 mg dekstrometorfanu, co 8 godzin w połączeniu z morfiną, w celu analgezji w grupie pacjentów po operacji kolana i dokumentują 29,3% istotnie statystycznie zmniejszenie zużycia morfiny, lecz nie redukcji stopnia nasilenia odczuwanego bólu, zauważają też, że zwiększenie dawki doustnej z typowej 20-40 mg, podawanej regularnie, nie wpływa na redukcję skali bólu w sposób oczekiwany od antagonisty NMDA [197].

Tina H. Duedahl i wsp. (2005) podając ochotnikom dekstrometorfan dożylnie w dawce 0,5 mg/kg m.c., wykazali znaczącą statystycznie redukcję obszaru wtórnej hiperalgezji o ponad 39%, oraz wskazują na różne wyniki w czasie w stosunku do osiągniętego maksymalnego stężenia w surowicy leku. Pokazują tym samym, że czas podania dekstrometorfanu może okazać się głównym czynnikiem przesądzającym o jego skuteczności klinicznej w terapii bólu [67].

Negatywnie dekstrometorfan oceniła grupa badaczy Bradleya S. Galera (2005), którzy w trzech wieloośrodkowych badaniach pacjentów z bólem przewlekłym nieneuropatycznym i nienowotworowym nie znalazła różnic w zużyciu morfiny w grupach przyjmujących dekstrometorfan i wnioskują, że koanalgezja z zastosowaniem antagonisty NMDA nie przynosi żadnych korzyści [88].

W badaniu własnym zastosowano metodę analgezji zbilansowanej, składającej się z dwóch elementów: podanej doustnie amantadyny lub dekstrometorfanu w okresie przedoperacyjnym w dwóch dawkach (jako analgezja z wyprzedzeniem) oraz w 8., 20., 32. godzinie po

operacji oraz morfiny podawanej dożylnie na życzenie pacjenta metodą NCA (Nurse Controlled Analgesia) po zabiegu operacyjnym. Dobrana metodologicznie grupa 90 chorych, okazała się jednorodną pod względem demograficznym, przebiegu procedury chirurgicznej i postępowanie okołozabiegowego. Nie uwzględniono w pracy podziału pod względem płci, ze względu na statystyczna zapadalność w populacji na idiopatyczne boczne skrzywienie kręgosłupa. Jak dotąd nie przeprowadzono w takim zakresie podobnej analizy zastosowania amantadyny lub dekstrometorfanu w analgezji pooperacyjnej. Wynika z tego wartość zebranych danych w badaniu własnym. Dawka morfiny, jaką otrzymali chorzy należący do grupy D w porównaniu do grupy P w całym okresie obserwacji, była niższa, a w drugim i trzecim okresie obserwacji wartość pomiaru wykazała różnice statystycznie znamienne. Podaż morfiny w grupie pacjentów otrzymujących amantadynę, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, wykazała wartość statystycznie znamienne niższą w we wszystkich okresach prowadzonego badania za wyjątkiem pierwszej, piątej oraz szóstej godziny pooperacyjnej. Dawka morfiny podana pacjentom w 1., 5., 6. godzinie pooperacyjnej była niższa w grupie A w porównaniu do grupy P. Sumaryczna dawka podanej dożylnie morfiny była statystycznie niższa w grupie A w porównaniu do P. Pacjenci z grupy A otrzymali o 25% mniej opioidu pooperacyjnie w porównaniu do grupy P. W grupie otrzymującej dekstrometorfan łączna dawka podanej pacjentom morfiny była o 10% niższa niż w grupie otrzymującej doustnie placebo.

Statystycznie znamienne zależności wystąpiła w pierwszych czterech godzinach obserwacji, co jak donoszą inni autorzy, może być wynikiem interakcji farmakokinetycznych dekstrometorfanu.

Metoda NCA okazała się w naszej ocenie bezpieczną i skuteczną metodą prowadzenia analgezji, co potwierdzają liczne badania kliniczne. Dane z piśmiennictwa wskazują, że NCA jest równie efektywną metodą prowadzenia analgezji pooperacyjnej jak PCA, w prezentowanym badaniu pielęgniarka uruchamiała pompę PCA na prośbę dzieci i młodocianych pacjentów.

Wprowadzona w naszym badaniu analgezja zbilansowana jest powszechnie uznaną metodą postępowania terapeutycznego, w której zastosowane wspólnie różne grupy leków o odmiennym punkcie uchwytu i mechanizmie działania, dla wykorzystania synergicznego lub addycyjnego działania analgetycznego, które z jednej strony obniżają zapotrzebowanie na silne leki przeciwbólowe, a z drugiej strony poprzez istotną redukcję dawek leków, zmniejszają częstości występowania objawów niepożądanych. Amantadyna wykazała w porównaniu do dekstrometorfanu skuteczniejszy profil współdziałania z podawaną dożylnie

morfina. Wykazała istotnie statystycznie zmniejszenie dawki opioidów podawanych śródoperacyjnie i pooperacyjnie pacjentom oraz 10% wydłużenie czasu do podania pierwszej dawki po zabiegu. W przeprowadzonej analizie wykazano również statystycznie znamienne niższą dawkę podawaną pacjentom w przeliczeniu na masę ciała w celu uzyskania minimalnego stężenia analgetycznego tylko w grupie otrzymującej amantadynę.

Znamienne niższe wartości średnich natężenia bólu mierzonych skalą NRS, korelujące ze statystycznie znamiennej niższą średnią podażą morfiny w 24 godzinnym i 48 godzinnym okresie obserwacji, jakie odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących amantadynę, mogą świadczyć o tym, iż planowe wprowadzenie do terapii bólu w okresie przedoperacyjnym i pooperacyjnym antagonisty receptora NMDA może zmniejszyć udział rozwijającego się bólu klinicznego. Aktywacja receptora, który jak wiadomo nie jest jednorodną strukturą, wymaga jednoczesnego w czasie wystąpienia dwóch sygnałów, glutaminianu, jako czynnika uwalnianego z błony presynaptycznej, jak i zadziałania bodźca w postaci depolaryzacji komórki przez tzw. nie-NMDA receptor, będący kanałem dla jonów Na. Zablokowanie receptora NMDA jest również bardziej złożone niż prosta relacja antagonist-receptor, co implikuje trudności w przeprowadzeniu badań klinicznych [84]. Przedstawione badanie własne pod względem obserwacji klinicznych wskazuje jednak jednoznacznie na korzyści wynikające ze współdziałania leków będących niekompetencyjnymi antagonistami receptora NMDA w terapii bólu po operacji korekcji boczego skrzywienia kręgosłupa z dostępu przedniego.

Nie zaobserwowano wpływu badanych leków na monitorowane parametry hemodynamiczne w okresie śródoperacyjnym i pooperacyjnym oraz nie odnotowano wystąpienia swoistych działań ubocznych.

Potwierdzenie naszych spostrzeżeń w kolejnych badaniach klinicznych wydaje się być istotne z uwagi na ogólną rangę przedstawionego problemu wyboru skutecznej analgezji pooperacyjnej.

VI. Wnioski

Wyniki przeprowadzonego badania własnego wskazują na możliwość modulowania procesu nocycepcji po operacji kręgosłupa przez podanych systemowo antagonistów receptora NMDA z morfiną.

1. Amantadyna i dekstrometorfan, podane systemowo łącznie z morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa, spowodowały zmniejszenie natężenia bólu pooperacyjnego w pierwszych dwóch dobach po zabiegu operacyjnym w porównaniu do grupy placebo.
2. Amantadyna i dekstrometorfan, podane systemowo łącznie z morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa, spowodowały wydłużenie czasu do podania pierwszej dawki analgetyku po operacji w porównaniu do grupy placebo.
3. Amantadyna podana systemowo w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa obniżyła średnie zużycie fentanylu podanego podczas operacji i morfiny podanej w okresie pooperacyjnym w porównaniu do grupy placebo, natomiast dekstrometorfan wykazał tendencję do zmniejszenia średniego zużycia opioidów.
4. Średnia wartość stopnia ulgi w bólu w grupie chorych otrzymujących amantadynę i dekstrometorfan z podaną systemowo morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa była wyższa w porównaniu do grupy placebo.
5. Amantadyna i dekstrometorfan podane systemowo łącznie z morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa, nie wpływały na zmiany parametrów hemodynamicznych w okresie śródoperacyjnym i pooperacyjnym w porównaniu do grupy placebo.
6. Amantadyna podana systemowo łącznie z morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa zmniejszyła częstość występowania objawów ubocznych stosowania opioidów- sedacji i nudności- w porównaniu do grupy placebo.

7. Dekstrometorfan, podany systemowo łącznie z morfiną w okresie okołoperacyjnym w chirurgii kręgosłupa, zmniejszał średnią wartość natężenia sedacji w 24. godzinie i 48. godzinie po operacji w porównaniu do grupy placebo, natomiast nie wpływały na ocenę jakości analgezji w porównaniu do grupy placebo.

VII. Streszczenie

Układ nocyceptywny nie jest jedynie systemem przewodzącym informacje bólowe z tkanek, gdzie zlokalizowane są receptory bólowe do mózgu, gdzie uświadamiane jest powstałe doznanie bólowe [17]. W wielu pracach badawczych i klinicznych udowodniono, że modyfikacja impulsów nocyceptywnych zachodzi w tkankach, rdzeniu kręgowym oraz w ośrodkach nardzeniowych. Zmiany te mogą zwiększać siłę docierających impulsów lub je hamować, a także prowadzić do rozwoju zmian morfotycznych neuronów odpowiedzialnych za kliniczne objawy bólu przetrwałego [14, 29, 199].

W trakcie zabiegu operacyjnego korekcji skrzywienia kręgosłupa w odcinku piersiowym z dostępu chirurgicznego przedniego z powodu rozległości zabiegu oraz długiego czasu trwania silnej stymulacji nocyceptywnej dochodzi do powstania bólu pooperacyjnego o natężeniu znacznie większym niż po innych operacjach ortopedycznych. Również czas trwania dolegliwości po zabiegowych jest dłuższy, a u niektórych pacjentów może dochodzić do powstania przetrwałego bólu pooperacyjnego, pomimo wygojenia się tkanek, głównie w wyniku narastających zmian neuroplastycznych w ośrodkowym układzie nerwowym (O.U.N.). Świadczy to o złożonym mechanizmie powstawania bólu, zarówno nocyceptorowego jak i neuropatycznego, wywołanego uszkodzeniem lub podrażnieniem struktur układu nerwowego podczas operacji. Receptor NMDA znajdujący się w błonie postsynaptycznej neuronu odpowiedzialny jest za przedłużoną depolaryzację komórki nerwowej w odpowiedzi na wzmożoną impulsację do niej docierającą. Z tego powodu stanowi on kluczowy element w rozwoju zjawiska ośrodkowej sensytyzacji [1, 42, 56, 59, 60, 102, 124].

W przeważającej części przypadków prawidłowe postępowanie przeciwbólowe oraz proces naturalnego powrotu do zdrowia sprawiają, że ból zanika po kilku lub kilkunastu dniach. Jednak w przypadku nieskutecznej terapii przeciwbólowej dochodzi do nasilenia pobudzenia układu współczulnego, zmian neuroendokrynych, neurohumoralnych i behawioralnych oraz narastania zmian neuroplastycznych w O.U.N. [27, 53, 54, 61, 82, 168].

W pracach naukowych, doświadczalnych i klinicznych, potwierdzono skuteczność szeroko stosowanych w różnych dziedzinach medycyny leków będących także antagonistami receptora NMDA, takich jak ketamina, dekstrometorfan, memantyna, oraz amantadyna, dzięki czemu wprowadzono te leki do praktyki w leczeniu bólu przewlekłego neuropatycznego, bólu przewlekłego mięśniowo - szkieletowego, bólu niedokrwiennego oraz bólu nowotworowego.

Dlatego celem przeprowadzonego badania klinicznego była ocena wpływu dwóch wybranych leków amantadyny oraz dekstrometorfanu, o bezpiecznym profilu terapeutycznym na jakość i skuteczność prowadzonego leczenia bólu pooperacyjnego. Badaniem objęto 90 chorych należących do I i II grupy ryzyka wg skali ASA, leczonych operacyjnie z powodu bocznego skrzywienia kręgosłupa. Pacjentów podzielono losowo na trzy grupy badawcze. Grupa A obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym amantadynę. Grupa D obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym dekstrometorfan. Do grupy P należeli pacjenci, którzy otrzymywali w okresie okołoperacyjnym placebo. Przynależność do danej grupy nie była znana chorym oraz personelowi bezpośrednio zaangażowanemu w prowadzenie terapii i obserwację badawczą. Dawki leków dostosowano do wagi pacjentów. Chorzy o m.c. < 50 kg otrzymali jako dawkę jednorazową 50 mg amantadyny lub 30 mg dekstrometorfanu, o m.c.> 50 kg. odpowiednio 100 mg amantadyny lub 45 mg dekstrometorfanu. Podstawowym analgetykiem stosowanym w terapii bólu pooperacyjnego była morfina podawana dożylnie w systemie NCA po uzyskaniu MSSA. Okres obserwacji obejmował trzy doby okołoperacyjne. A i D oraz P podano w 5 dawkach: 1. dawka – wieczorem w dzień poprzedzający zabieg operacyjny, 2 dawka – 1. godzinę przed operacją, 3 dawka – 8. godzin po operacji, 4 dawka – 20. godzin po zabiegu, 5 dawka – 32. godziny po operacji. Celem badania była ocena wpływu podanych leków na: natężenie bólu pooperacyjnego mierzonego w skali NRS, zapotrzebowanie na leki opioidowe przeciwbólowe w czasie i po operacji, na czas „żądania pierwszej dawki leków przeciwbólowych” po zabiegu chirurgicznym, występowanie objawów niepożądanych (nudności, świądu, sedacji), stężenie morfiny osoczu w wybranych punktach czasowych, podstawowe parametry hemodynamiczne w grupach badanych chorych (średnia częstość akcji serca, średnie ciśnienie tętnicze krwi, wysycenie krwi tętniczej tlenem) oraz ocenę prowadzonej analgezji przez chorych. Zabieg operacyjny przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym zgodnie ze ściśle określonymi warunkami postępowania. Nie stosowano żadnych innych analgetyków poza zatwierdzonymi w protokole badania. Natężenie bólu mierzone przy użyciu skali NRS było niższe w grupie A w stosunku do P, różnice te były istotne

statystycznie. Natężenie bólu w grupie D było statystycznie niższe w pierwszych czterech godzinach obserwacji w porównaniu do grupy P. Analizując zapotrzebowanie na fentanyl stwierdzono, że było ono niższe statystycznie w grupie A i istotnie niższe w grupie D w porównaniu do badanej grupy P. Zapotrzebowanie na morfinę w pierwszej dobie stwierdzono statystycznie mniejsze w grupie A w stosunku do grupy P oraz w stosunku do grupy D. Stwierdzono 25% zmniejszenie zużycia morfiny w grupie A w dwóch dobach obserwacyjnych w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie D zastosowano także 10% mniej opioidu w tym samym okresie w stosunku do grupy P.

Czas podania pierwszej dawki opioidu po operacji na życzenie pacjenta był istotnie statystycznie niższy w grupie A w porównaniu do grupy P i D. Zanotowano również mniejsze nasilenie sedacji i wymiotów w grupie A i D w porównaniu do grupy P.

Pacjenci ocenili sposób prowadzonej analgezji jako dobry. Obserwacje uzyskane w naszym badaniu klinicznym potwierdzają możliwość nasilenia działania przeciwbólowego stosowanych opioidów w terapii bólu pooperacyjnego poprzez równoległą podaż leków będących niekompetencyjnymi antagonistami receptora NMDA.

Summary

The nociceptive system is not the only one that conducts pain information from tissues, where the pain receptors are located, to the brain, where pain experience is generated. [17]. It was proved in many scientific and clinical papers, that a modification of pain impulses occurs in tissues, spinal cord and supraspinal centres. The modifications may increase the strength of incoming impulses or decrease them, above that a development of neuron morphology may occur what is responsible for clinical manifestations of persistent pain. [14, 29, 199].

During the surgical procedure of scoliosis correction via anterior transthoracic approach, wide surgery extent and long-lasting strong nociceptive stimulation lead to postoperative pain formation of greater intensity compared with other orthopaedic interventions. Above that duration of postoperative symptoms is longer, and in certain patients may lead to persistent pain formation, despite tissue healing, mainly due to developing neuroplastic changes in the central nervous system (CSN). This proves the complex mechanism of pain formation, nociceptive as well as neuropathic, elicited by injury or stimulation of the nervous system structures during surgery. The NMDA receptor located in the postsynaptic neuron membrane is responsible for prolonged depolarization of the nervous cell in response to increased incoming stimulation. In this way it is a key element in the development of central sensitization phenomenon [1, 42, 56, 59, 60, 102, 124].

In major number of cases proper analgesic procedure and natural healing response cause that pain decreases during after few days. But in cases of ineffective analgesic therapy the sympathetic system is stimulated, neuroendocrine, neurohumoral and behavioral changes are present and also neuroplastic changes develop in the CSN [27, 53, 54, 61, 82, 168].

Many experimental and clinical papers proved the efficacy of widely used in different fields of medicine drugs, NMDA receptor antagonists, for example ketamin, dextrometorphan, memantine and amantadine, this allowed to introduce these drugs to practice in the treatment of persistent neuropathic pain, persistent musculoskeletal pain, ischemic pain and neoplastic pain.

The aim of the undertaken clinical study was to evaluate the influence of two chosen drugs: amantadine and dextrometorphan, both with safe therapeutic profile, on the quality and efficacy of the treatment of postoperative pain. The study included 90 patients, all classified

as group I or II according to ASA, treated surgically due to scoliosis. The patients were divided randomly into three study groups. Group A included patients, that in the postoperative period had amantadine administered. Group D included patients that in the postoperative period had dextrometorphan administered. Group P included patients that in the postoperative period had placebo administered. The affiliation to the certain groups was unknown to the staff directly committed to the therapy and observation. The drug doses were adapted to patients' body weight. Patients weighing < 50 kg achieved 50 mg amantadine per dose or 30 mg dextrometorphane per dose, patients weighing > 50 kg achieved 100 mg amantadine per dose or 45 mg dextrometorphane per dose. The main analgesic used in postoperative pain therapy was morphine administered intravenously in NCA system after MSSA was obtained. The observation period covered three postoperative days. A and D and also P were administered in 5 doses, first dose – evening preceding surgery day, second dose – 1 hour prior to surgery, third dose – 8 hours post surgery, fourth dose – 20 hours post surgery and fifth dose 32 hours post surgery. Aim of the study was to evaluate the influence of administered drugs on: postoperative pain measured using the NSR score, requirement for opioid analgesics during and postoperatively, time of first dose of „on demand” analgesics, presence of adverse drug reaction (nausea, pruritus, sedation), morphine concentration in the serum, basic hemodynamic parameters (mean heart rate, mean arterial blood pressure, arterial blood saturation) and subjective evaluation of provided analgesic therapy. The surgery was performed in general anaesthesia following strictly specified terms of procedure. No other analgesics besides those listed in the study protocol were used. Pain intensity using the NRS scale was lower in group A compared to group P, the differences were statistically significant. Pain intensity in group D was statistically lower during the first four hours of observation compared to group P. Analyzing the demand on phentanyl, it was statistically lower in group A and significantly lower in group D compared to group P. The requirement on morphine during the first postoperative day was statistically lower in group A compared to group P and group D. A 25% reduction of morphine intake was noted in group A in the first two postoperative days compared to the control group. In group D also a reduction of 10% was noted.

The time of first „on demand” postoperative analgesic was statistically lower in group A compared to group D and group P. Above that lower intensity of sedation and nausea was noted in groups A and D compared to group P.

Patients evaluated their analgesic therapy as good. The observations obtained in this clinical study support the fact that co-administration of non-competitive antagonists of the

NMDA receptor in the treatment of postoperative pain increases the analgesic effect of routinely used opioid drugs.

VIII. Piśmiennictwo

1. Aasuang E, Kehlet H.: Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br. J. Anaesth.* 2005; 95: 69-76.
2. Adam F., Chauvin M., Du Manior B., Langlois M., Sessler D., Fletcher D.: Small-Dose Ketamine Infusion Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty. *Anesth. Analg.* 2005; 100:475-480.
3. Aida S., Fujihara H., Taga K., Fukuda S., Shimoji K.: Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: A randomized double blind study. *Pain* 2000; 84: 169-73.
4. Albers G.W., Sanz R.E., Moses jr J.A.: Tolerability of oral dextromethorphan in patients with a history of brain ischemia. *Clin. Neuropharmacol.* 1992; 15: 509-514.
5. Amin P., Sturrock N.: A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 114-118.
6. Andersen O.K., Jensen L.M., Brennum J., Arendt-Nielsen I.: Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man. *Pain* 1994; 59: 273-280.
7. Bay-Nielsen M.: Chronic pain after open mesh and sutured repair of indirect inguinal hernia in young males. *Br. J. Surg.* 2004; 91(10): 1372-6.
8. Bem J.L., Peck R.: Dextromethorphan-an overview of safety issues. *Drug Safety* 1992; 7: 190-199.
9. Bennett G. J.: Update on the Neurophysiology of Pain Transmission and Modulation: Focus on the NMDA-Receptor. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 1(Supl): 2-6.
10. Bennett G.J.: Emerging concepts in the Neurobiology of Chronic Pain: Evidence of Abnormal Sensory Processing in Fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings.* 1999; 74: 385 -398.
11. Bhaue G., Gereau R.W.: Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization. *J. Neurobiol.* 2004; 61: 88-106.

12. Björkman R., Hallman K.M., Hendert T., Henning M.: Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994, 57: 259-264.
13. Bonica J.J.: Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. in: *The management of pain*. Edited by J.J. Bonica. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992; 28-53.
14. Bonica J.J.: General considerations of chronic pain. in: *The management of pain*. Edited by J.J. Bonica. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992, 180-196.
15. Brennan T.J., Kehlet H.: Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 681-683.
16. Brennum J., Dahl J.B., Arendt-Nielsen L., Moiniche S.: Quantitative sensory examination of epidural anesthesia and analgesia in man. Effects of preemptive and posttraumatic morphine on hyperalgesia. *Pain* 1994; 59: 261-271.
17. Brown W.D., Friston K.J., Frackowiak R.S.: Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings Royal Society London Biological Sciences* 1991; 244: 39-44.
18. Bruce J.: The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003; 104(1-2): 265-73.
19. Calarier E., Rivat C., Jun Y., Laulin J., Larcher A., Reynier P., Simonnet G.: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. *Anesth.* 2000; 92: 465-469.
20. Campbell J.N., Raja S.N., Meyer R.A., Mackinnon S.E.: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32: 89-94.
21. Carusco F.S.: Morphidex pharmacokinetic studies and single-dose analgesic efficacy studies in patients with postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19 (Suppl 1): 31-36.
22. Carpenter K.J., Dickenson A.H. NMDA receptors and pain, hope for novel analgesics. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999; 24 (6): 506-8.
23. Chapman V., Dickenson A.H.: The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res.* 1992; 573: 321-323.
24. Chevlen E.: Morphine with dextrometorphan: conversion from other opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(Suppl 1): 42-49.

25. Chia Y.Y., Liu K., Chow L.H., Lee T.Y.: The preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth. Analg.* 1999; 89 (3): 748-752.
26. Choi D.M., A., Kliffer A.P., Douglas M.J.: Dextromethorphan and intrathecal morphine for analgesia after Caesarean section under spinal anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90: 653-660.
27. Clerc S.: Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+) ketamine ? *Clin. J. Pain* 2005; 21 (1): 101-5.
28. Coderre T., Van Empel I.: The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents: comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. *Pain* 1994; 59: 345-352.
29. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L., Melzack R.: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
30. Conlon N.P., Shaw A.D., Grichnik K.P.: Postthoracotomy paravertebral analgesia: will it replace epidural analgesia? *Anesth. Clin.* 2008; 26 (2): 369-80.
31. Criner T.M., Perdun C.S.: Dextromethorphan and diabetic neuropathy. *Annales of Pharmacotherapy.* 1999; 33(11): 1221-1223.
32. Crombie I.K.: Epidemiology of persistent pain. *Proceedings of the 8* World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol. 8, edited by T.S. Jensen, J.A. Turner and Z. Wiesenfeld -Hallin. IASP Press. Seattle 1997: 53-61.*
33. Dahl JB, Kehlet H.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 1991; 66: 703-712.
34. Dahl J.B., Mathiensen O., Moiniche S.: Protective premedication an option with gabatein and related drugs? A review of gabatein and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta. Anasthesiol. Scand.* 2004; 48: 1130-36.
35. De Kock M., Crochet B., Morimont C., Scholtes J.L.: Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesth.* 1993; 79: 525-31.
36. Delbos A., Boccard E.: The morphine-sparing effect of propacetamol of orthopedic postoperative pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995;10 (4): 279-286.

37. Deleo J.A., Colburn R.W., Nichols M., Malhotra A.: Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *Journal of Interferon Cytokine Research* 1996; 16: 695-700.
38. DelleMijn P.: Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999; 80: 453-462.
39. DelleMijn P.L., Vanneste J.A.: Randomised double blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753-758.
40. Devor M.: Peripheral and central nervous system mechanisms of sympathetic related pain. *The Pain Clinic*. 1995; 8: 1-5.
41. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.Gi.: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 135-143.
42. Dickenson A.H., Sullivan A.F., Stanfa L.C., McQuay H.J: Dextromethorphan and levorphanol on dorsal horn nociceptive neurons in the rat. *Neuropharmacology* 1991; 30:1303-1308.
43. Dickenson A.H., Sullivan A.F: Evidence for a role of the NMDA receptor in frequency dependent potentiation of deep dorsal horn neurons following c-fiber stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-1238.
44. Dickenson A.H.: NMDA receptor antagonists: interaction with opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 112-115.
45. Dickenson A.H.: A cure of wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacological Sciences* 1990; 11: 307-309.
46. Dickenson A.H.: Spinal cord pharmacology of pain. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 193-200.
47. Dickenson A.H.: The roles of transmitters and their receptors in systems related to pain and analgesia. *Pain 1999 - An Updated Review*. IASP PRESS. Seattle 1999; 381-384.
48. Dickinson T., Fleetwood-Walker S.M.: VIP and PACAP: very important in pain? *Trends in Pharmacological Sciences* 1999; 20: 324-329.

49. Dirks J., Fabricius P., Petersen K.L, et al.: The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 2000; 91: 967-72.
50. Dobrogowski J., Przeklasa-Muszyńska A., Golec A.: Wiek podeszły i ból. *Terapia i Leki* 1998; 1-2, 23-33.
51. Dobrogowski J., Banach M., Kocot M., Przeklasa-Muszyńska A., Przewłocka B.: Effects of intrathecal and intraperitoneal co-administration of propacetamol and dextrometorphan on the formalin test in the rat. 9th World Congress on Pain 1999, Vienna. Abstract book: 295-296.
52. Dobrogowski J., Kuś M.: Patofizjologia bólu. W: Dobrogowski J., Kuś M., Sedlak K., Wordliczek J.: Ból i jego leczenie. Springer PWN. Warszawa, 1996; 20-33.
53. Dobrogowski J., Przeklasa-Muszyńska A, Golec A: Ból zależny od układu współczulnego - patomechanizm i leczenie. *Neurologia Neurochirurgia Polska, Materiały Konferencji "Farmakologia i terapia bólu"*. Warszawa 1998; Suplement 3, 51-64.
54. Dobrogowski J., Wordliczek J.: *Medycyna bólu*. PZWL. Warszawa 2004.
55. Dobrogowski J., Wordliczek J.: Zastosowanie testów analizy farmakologicznej w ustalaniu strategii leczenia chorych z bólem przewlekłym. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1999; 31: (Supl. 2) 81-85.
56. Dobrogowski J.: Leczenie bólu przewlekłego. FEEA - Ośrodek Regionalny w Poznaniu. Wykłady z kursu doskonalącego nr 5. 1998; 205-216.
57. Dobrogowski J.: Rola modyfikacji aktywności systemu NMDA w zmienionych paracetamolem procesach nocycepcji. *Badania doświadczalne i kliniczne. Rozprawa habilitacyjna*. Wydawnictwo Medycznego Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2001.
58. Dobrogowski J.: Ból niereceptorowy. *Anestezjologia w Leczeniu Bólu*. *Medical Science International* 1996; 22-31.
59. Dobrogowski J.: Leczenie bólu neuropatycznego. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. Suplement 1996, 1: 9-2.
60. Dobrogowski J.: Patomechanizm bólu przewlekłego. FEEA - Ośrodek Regionalny w Poznaniu. Wykłady z kursu doskonalącego nr 5. 1998, 195-204.

61. Dobrogowski J.: Współczesne poglądy na patomechanizm powstawania bólu neuropatycznego. *Przegląd Lekarski* 2000; 57: 68-69.
62. Dobrogowski J.: Zespoły bólowe narządu ruchu. W: Dobrogowski J., Kuś M., Sedlak K., Wordliczek J.: *Ból i jego leczenie*. Springer PWN. Warszawa 1996; 165-207.
63. Dolan S., Field L.C., Nolan A.M.: The role of nitric oxide and prostaglandin signaling pathways in spinal nociceptive processing in chronic inflammation. *Pain* 2000; 86: 311-320.
64. Dubner R., Ruda M.A.: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neuroscience* 1992; 15: 96-103.
65. Dubner R.: Hyperalgesia and expanded receptive fields [editorial]. *Pain* 1992; 48: 3-4.
66. Dubner R.: Neural basis of persistent pain: sensory specialisation, sensory modulation, and neuronal plasticity. *Proceedings in Pain Research and Management Vol. 8*, edited by T.S. Jensen., J.A. Turner., Z. Wiesenfeld –Hallin.: IASP PRESS. Seattle, 1997; 243-258.
67. Duedahl T.H., Dirks J., Petersen K.B., Romsing J., Larsen N.F., Dahl J.B: Intravenous dextrometorphan to human volunteers: relationship between pharmacokinetics and anti-hyperalgesic effect. *Pain* 2005; 113: 360-368.
68. Eglen R.M., Hunter J.C., Dray A.: Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *Trends in Pharmacological Sciences* 1999; 20: 337-341.
69. Eide P.K., Jorum E., Stubhaug A., Bermncs J., Breivik H.: Relief of postherpetic neuralgia with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347-354.
70. Eide P.K., Stubhaug, A., Oyc J., Breivik H.: Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-228.
71. Eisenberg E., Lacross S., Strassman A.M.: The clinically tested N-methyl-D-aspartate receptor antagonist memantine blocks and reverses thermal hyperalgesia in a rat model of painful mononeuropathy. *Neurosci. Lett.* 1995; 187: 17-20.
72. Eisenberg E., Pud D.: Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain* 1998; 74: 337-339.

73. Eisenberg E., Pud D., Koltun L., Loven D.: Effect of early administration of the NMDA receptor antagonist amantadine of the development of postmastectomy pain syndrome: a prospective pilot study. *Pain* 2006.
74. Eisenberg E.: Post-surgical neuralgia. *Pain* 2004; 111: 3-7.
75. Elliot K.J, Brodsky M., Hynansky A.D, Foley K.M., Inturrisi C.E.: Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. *Pain* 1995; 61: 401-409.
76. Enberg E., Keisleiser A., Dortort A., Haim T., Yarnitsky D.: The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Pain* 1998; 2 (4): 321-327.
77. Erichsen H .K., Blackburn-Munro G.: Pharmacological characterization of the spared nerve injury model of neuropathic pain. *Pain* 2002; 98:151-161.
78. Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C., Hogan Q.: The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 985-91.
79. Fassoulaki A., Triga A., Melemeni A., Sarantopoulos C.: Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after surgery for cancer. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 1427-32.
80. Feelsby, S., Nielsen J., Arendt-Nielsen, L., Jensen, T.S.: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*, 1995; 64: 283-291.
81. Fields H.L., Basbaum A.L.: Central nervous system mechanisms of pain modulation. in: *Textbook of Pain*. Edited by P.D. Wall., R. Melzack.: Second edition. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994; 245-257.
82. Fields H.L., Rowbotham M.C.: Multiple mechanisms of neuropathic pain: a clinical perspective. In *Proceeding of the 7th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*. Edited by G.F., Gebhard, D.L., Hammond, T.S., Jensen, IASP Press. Seattle 1994; 2: 437-454.
83. Fukui S., Komoda Y., Nosaka S.: Clinical application of amantadine, an NMDA antagonist, for neuropathic pain. *Anesth* 2001; 15: 179-181.
84. Gaglieze L., Jackson M., Ritvo P., Wowk A., Katz J.: Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 601-610.

85. Gaglieze L., Melzack R.: Chronic pain in elderly people. *Pain* 1997; 70: 3-14.
86. Galbraith A.W.: Prevention of postherpetic neuralgia by amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Br. J. Clin. Pract.* 1983; 304-306.
87. Galbraith A.W.: Treatment of acute herpes zoster with amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Br. Med. J.* 1973; 4: 693-695.
88. Galer B., Lee D., Ma T., Nagle B., Schlagheck T.: Morphine in the treatment of chronic pain: three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain* 2005; 115: 284-295.
89. Gerner P.: Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol. Clin.* 2008; 26 (2): 355-67.
90. Gerostamoulos J., Drummer O.H.: Solid phase extraction of morphine and its metabolites from postmortem blood. *Forensic Sci. Int.* 1996; 77: 53-63.
91. Glantz L., Godovic G., Lekar M., Kramer M., Eidelman L.A.: Efficacy of transdermal nitroglycerin combined with etodolac for the treatment of chronic postthoracotomy pain : an open-label prospective clinical trial. *J. of Pain and Symptom Manage.* 2004; 27 : 277-81.
92. Goldblum R.: Long-Term Safety of Morphine. *J. Pain Symptom. Manag.* 2000; 19 (Suppl 1): 50-56.
93. Goldman J.A., Feldberg D., Dicker D., Samuel N., Dekel A.: Femoral neuropathy subsequent to abdominal hysterectomy: a comparative study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1985; 20: 385-392.
94. Góralski K.B., Sitar D.S.: Tetraethylammonium and amantadine identify distinct organic anion transporters in rat renal cortical proximal and distal tubules. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 290: 295-302.
95. Gotoda Y., Kambara N., Sakai T., Kishi Y., Kodama K., Koyama T.: The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur. J. Pain.* 2001; 5 (1): 89-96.
96. Gottrup H., Andersen J., Arendt-Nielsen L., Jensen T.S.: Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000; 87: 275-284.

97. Gottschalk A., Schroeder F., Ufer M., Oncu A., Buerkle H., Standl T.: Amantadine, a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, does not enhance postoperative analgesia in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 192-6.
98. Gourlay G.K.: Clinical pharmacology of the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain 1999 - An Updated Review.* IASP PRESS. Seattle 1999; 433-442.
99. Grace R.F., Power I., Umedaly H., Zammit A., Mersiades M., Cousins M.J, Mather L.E.: Preoperative dextromethorphan reduces intraoperative but not postoperative morphine requirements after laparotomy. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1135-1138.
100. Grass S., Hoffmann O., Xu Xj., Wiesenfeld-Hallin Z.: N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica* 1996; 158 (3): 269-273.
101. Graven-Nielsen T., Kendall S.A., Henriksson K.G., Nemtsson M., Sørensen J., Johnson A., Gerdle B., Arendt-Nielsen L.: Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483-491.
102. Haanpaa Al., Lapala P., Numiicco T.: Pain and somatosensory dysfunction in acute herpes zoster. *Clin. J. Pain.* 1999; 15: 78-84.
103. Hartvigsen J., Christensen K., Frederiksen H., Pedersen H.C.: Genetic and environmental contributions to back pain in old age: a study of 2,108 danish twins aged 70 and older. *Spine* 2004; 29: 897-901.
104. Hazelrigg S. R., Cetindag I. B., Fullerton J.: Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surgical Clinics of North America.* 2002; 82 (4): 849-65.
105. Heiskanen T., Hartel B., Dahl M., Seppala T., Kalso E.: Analgesic effects of dextromethorphan and morphine in patients with chronic pain. *Pain* 2002; 96: 261-267.
106. Helmy S.A., Bali A.: The effect of the preemptive use of the NMDA receptor antagonist dextromethorphan on postoperative analgesic requirements. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 739-44.
107. Henderson D. J., Withington B. S., Wilson J .A., Morrison L. M.: Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. *Anesth. Analg.* 1999; 89: 399-402.
108. Hollmann M.W., Durieux M.E.: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75.

109. Hua X.Y., Chen P., Marsala M., Yaksh T.L.: Intrathecal substance P-induced thermal hyperalgesia and spinal release of prostaglandin E2 and amino acids. *Neuroscience* 1999, 89(2): 525-34.
110. Ilkjaer S., Bach L.F., Nielsen P.A., Wernberg M., Dahl J.B.: Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000; 86: 19-24.
111. Ilkjaer S., Dirks J., Brennum J., Wernberg M., Dahl J.B.: Effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in man. *Br. J. Anaesth.* 1997; 79: 600-605.
112. Jasinski D.: Abuse potential of Morphine/ Dextromethorphan combination. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2000; 19 (Suppl. 1).
113. Ji R.R., Koltno T., Moore K.A., Woolf C.J.: Central, sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms. *Trends. Neurosci.* 2003; 26: 696-705.
114. Jing-Xia Hao., Xiao-Jun Xu.: Treatment of a chronic allodynia-like response in spinally injured rats: effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists. *Pain* 1996; 66: 279-285.
115. Joshi G.P., Viscusi E.R., Gan T.J.: Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 336-42.
116. Julius D., Basbaum A.: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
117. Jung B.F., Ahrendt G.M., Oaldander A.L., Dworkin R.H.: Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
118. Jurna I., Brune K.: Central effect of nonsteroid antiinflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, determined in C fiber-evoked activity in single neurons of the rat thalamus. *Pain* 1990; 41: 71-80.
119. Katz J., Jacson M., Kavanagh B.P., Sandler A.N.: Acute pain after thoracic surgery predicts long-term postthoracotomy pain: *Clin. J. Pain* 1996; 12 (1): 50-5.
120. Katz J., Melzack R.: Measurement of pain. *Surg. Clin. North. Am.* 1999; 79: 231-52.
121. Katz N.P.: Morphidex (MS:DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2000;19 (Suppl 1): 37-42.

122. Kauppila T., Xu XJ., Yu W., Wiesenfeld-Hallin Z.: Dextromethorphan potentiates the effect of morphine in rats with peripheral neuropathy. *Neuroreport* 1998; 9: 1071-1074.
123. Kawamata T., Omote K., Kawamata M., Namiki A.: Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 594-597.
124. Kehl L.J., Basbaum A., Gogas K.R., Pollak C.H., Mayes M., Wilcox G.L.: Formalin-evoked c-fos expression in rat superficial dorsal horn: reduction by an NMDA antagonist. *Society Neuroscience, Abstract* 1990; 16: 56.
125. Kehlet H., Wilmore D.W.: Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 2002; 183: 630-41.
126. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-1625.
127. Kinnman E., Nygard E.B., Hansson P.: Effect of dextromethorphan in clinical doses on capsaicin-induced ongoing pain and mechanical hypersensitivity. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 14 (4): 195-201.
128. Kissin I., Bright C.A., Bradley E.L.: The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations. *Anesth. Analg.* 2000; 91: 1483-8.
129. Kleinbohl D., Gortelmeyer R., Bender HJ., Holzl R.: Amantadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients. *Anesth. Analg.* 2006;102 (3): 840-7.
130. Kohlhekar R., Gebhart G.F.: Modulation of spinal visceral nociceptive transmission by NMDA receptor activation in the rat. *Journal of Neurophysiology* 1996; 75: 2344-2351.
131. Korenhuber J., Quack G., Danysz W., Jellinger K., Danielczyk W., Gscll W., Riederer P.: Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist Amantadine, *Neuropharmacology* 1995; 34: 13-721.
132. Kornhuber J., Weller M., Schoppmeyer K., Riederer P.: Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J. Neural. Transm. (Suppl.)* 1994; 43: 91-104.
133. Lahtinen P., Kokki H., Hynynen M.: Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesth.* 2006; 105 (4): 794-800.

134. Laughlin T.M., Kitto K.F., Wilcox G.L.: Redox manipulation of NMDA receptors in vivo: alternation of acute pain transmission and dynorphin-induced allodynia. *Pain* 1998; 80: 37-43.
135. Lipkowski A.W., Maszczyńska I.: Peptide N-methyl-D-aspartate and adenosine receptors as analgesic targets. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 1996; 9: 443-448.
136. Loeser J.D.: Peripheral nerve disorders (peripheral neuropathies). In *The Management of Pain*. Edited by J.J. Bonica. Philadelphia. Lea and Febiger, 1992; 211-220.
137. MacDougall P.: Postthoracotomy shoulder pain: diagnosis and management: *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21 (1): 12-5.
138. Macrae W.A.: Chronic pain after surgery. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 88-98.
139. Maier Ch., Dertwinkel R., Mansourian N., Hosbach I., Schwenkreis P., Senne I., Skipka G., Zenz M., Tegenthoff M.: Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 103: 277-283.
140. Manning B.H., Mao J., Frenk H., Price D.D., Mayer D.: Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain* 1996; 67: 79-88.
141. Mao J., Price D.D., Caruso F.S., Mayer D.J.: Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain* 1996; 67 (2-3): 361-368.
142. Max M.B., Byassmith M.G., Gracely R.H., Bennett G.J.: Intravenous-infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic post-traumatic pain with allodynia a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clinical Neuropharmacology* 1995; 18: 360-368.
143. Mayzner-Zawadzka E., Błaszczuk B., Serebnicki W., Dobrogowski J., Wordliczek J.: Wybrane zalecenia postępowania w anestezjologii. Mayzner Zawadzka E., Kosson D.: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006; 79-98.
144. Mc Cartney C.J.L., Siha A., Katz J.: A qualitative systematic review of the role of NMDA receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1385-400.
145. Mc Conaghy P.M., McSorley P., Mc Caughey W., Campbell W.I.: Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81:731-736.

146. Mc Quay H.J., Carroll D., Jadal A.R., Glynn C.J., Jack T., Moore R.A., Wiffen P.J.: Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial with integral N-of-1 design. *Pain* 1994; 59: 127-133.
147. Medrik-Goldberg T., Lifschitz D., Pud D., Adler R., Eisenberg E.: Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica: A double-blind, randomized, controlled study. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999; 24: 534-40.
148. Meng Q.C., Cepeda M.S., Kramer T., Zou H., Matoka D.J., Farrar J.: High-performance liquid chromatographic determination of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites by two-step solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2000; 742: 115-23.
149. Mercadante S., Casuccio A., Genovese G.: Ineffectiveness of dextromethorphan in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16 (5): 317-322.
150. Mercadante S.: Ketamin in cancer pain: an update. *Palliative Med.* 1996; 10: 225-230.
151. Milne R.W., Nation R.L., Somogyi A.A.: The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug. Metab. Rev.* 1996; 28: 345-472.
152. Myers R.R.: The pathogenesis of neuropathic pain. *Reg. Anesth.* 1995; 20: 173-184.
153. Navil F., Sethna M.B., Maywin L., Gracely R., Bennett G.J., Max M.B: Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug sloe after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1250-1256.
154. Nelson K.A., Park K.M., Robinovitz E., Tsigos C., Max M.B.: High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and post herpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48 (5): 1212-1218.
155. Nemmani K., Grisel J., Stowe J., Smith-Carliss R., Mogil J.: Modulation of morphine analgesia by site-specific N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: dependence on sex, site of antagonism, morphine dose, and time. *Pain* 2004; 109: 274-283.
156. Nilcolaisen L., Iugaer S., Kroner K., Christensen J.H., Jensen T.S.: The influence of preamputation pain on post amputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72: 393-405.

157. Noguchi K.: Molecular biology of pain: should clinicians care? *Pain Clinical Updates* 2000; 2.
158. Nocolaisen L., Jensen T.S.: Phantom limb pain. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 107-116.
159. Olivar T., Laird M.A.: Differential effects on N-Methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes. *Pain* 1999; 79: 67-73.
160. Orser B., Pennefather P., MacDonald J.: Multiple Mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesth.* 1997; 86: 903-917.
161. Pappalardo G. et al.: Neurectomy to prevent persistent pain after inguinal herniorrhaphy: a prospective study using objective criteria to assess pain. *World J. Surg.* 2007; 31 (5): 1081-6.
162. Park K.M., Max M.B., Robinovitz E., Gracely R.H., Bennett G.J.: Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain* 1995; 63: 163-172.
163. Parsons C.G.: NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 71-8.
164. Perkins F.M., Kehlet H.: Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesth.* 2000; 93: 1123-1133.
165. Petrenko A.B., Yamakura T., Baba H., Shimoji K.: The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Ansth. Analg.* 2003; 97 (4): 1108-16.
166. Pluijms W.A., Steegers M.A., Verhagen A.F., Scheffer G.J., Wilder-Smith O.H.: Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Surg. Clin. North. Am.* 2002; 82 (4): 849-65.
167. Portenoy R., Bennett G., Katz N., Payne R., Price D.: Enhancing opioid analgesia with NMDA-Receptor Antagonists: Clarifying the Clinical Importance. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 9 (Suppl. 1): 57-64.
168. Portenoy R.: Evolving Role of NMDA-Receptor Antagonists in Analgesia. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (Suppl. 1): 1-2.
169. Portenoy R.K.: Adjuvant analgesic agents. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1996; 10: 103-119.

170. Price D., Mayer D., Mao J., Caruso F.: NMDA-Receptor Antagonists and Opioid Receptor Interaction as Related to Analgesia and Tolerance. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2000;19 (Suppl 1): 7-11.
171. Price D.D., Mao J., Frenk H., Mayer DJ.: The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-174.
172. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., Adler R., Fried G., Yarnitsky D.: The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*, 1998;75:349-354.
173. Rasmussen P.V., Sindrup S.H., Jensen T.S., Bach F.W.: Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461-469.
174. Reuben S.S., Buvanendran A.: Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventive multimodal analgesic techniques. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89 (6): 1343-58.
175. Reuben S.S., Makari-Judson G., Lurie S.D.: Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine ER in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 133-39.
176. Reuben S.S.: chronic pain after surgery: what can we do to prevent it. *Current pain and Headache Reports.* 2007;11 (1): 5-13.
177. Richmond C.E, Bromley L.M, Woolf C.J.: Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet.* 1993; 342: 73-75.
178. Rose J.B., Cuy R., Cohen DE., Schreiner M.S.: Preoperative oral dextromethorphan does not reduce pain or analgesic consumption in children after adenotonsillectomy. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 749-753.
179. Sang C.N.: NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; (Suppl.) 19: 21-25.
180. Sano M., Inaba S., Yamamoto T., Nishino T.: Intra-operative ketamine administration reduced the level of post-thoracotomy pain. *Masui – Japanese J of Anesth.* 2005; 54: 19-24.
181. Schmid R.L., Sandler A.N., Katz J.: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-125.

182. Sedlak K.: Czynniki psychologiczne a odczuwanie bólu. W: Dobrogowski J., Kuś M., Sedlak K., Wordliczek J: Ból i jego leczenie. Springer PWN, Warszawa, 1996; 34-45.
183. Senturk M.: acute and chronic pain after thoracotomies. *Curr. Opinion in Anesthesiol.* 2005; 18 (1):1-4.
184. Shaw A., Keefe F.J.: Genetic and environmental determinants of postthoracotomy pain syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21 (1): 8-11.
185. Snijdelaar D., Koren G., Katz J.: Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy. *Anesth.* 2004; 100: 134-41.
186. Sternbach R.A., Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M.: Sequential daily relations of sleep, pain intensity and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68:363-368.
187. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1997; 41: 1124-1132.
188. Subramaniam K., Subramanian B., Steinbrook R.A.: Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1385-400.
189. Sukiennik A.W., Kream R.M.: N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1995; 8: 445-449.
190. Suzuki T., Kato J., Saeki S., Ogawa S., Suzuki H.: Analgesic effect of dextromethorphan for postherpetic neuralgia. *Masui - Japanese Journal of Anesthesiology* 1996; 45 (5): 629-633.
191. Szekely J., Torok K., Mate G.: The role of ionotropic Glutamate Receptors in Nociception with Special Regard to the AMPA Bindings Sites. *Curr. Pharm. Design* 2002; 8: 887-912.
192. Tulder M.W., Scholten R.J., Koes B.W., Deyo R.A: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Systematical Review* 2000; 2.
193. Tverskoy M., Oz Y., Isakson A., Finger J., Bradley JEL., Kissin I.: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth. Analg.* 1994; 78: 205-209.

194. Urban M.O., Gebhart GF: Central mechanisms in pain. *Medical Clinics of North America* 1999, 83(3): 585-596.
195. Van Aken H., Gerin M., Thijus J, Veekman L., Wróbel J.: Comparative analgesic efficacy of repeated dosing of propacetamol and morphine on postoperative pain after oral surgery. 8* World Congress on Pain, August 17-22, Book of abstracts. 1996: 266.
196. Van Crugten J.T., Sallustio B.C., Nation R.L., Somogyi AA.: Renal tubular transport of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide in the isolated perfused rat kidney. *Drug Metab. Dispos.* 1991; 19: 1087-1092.
197. Wadhawa A., Clarke D., Goodchild C.S., Young D.: Large dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient-controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth. Analg.* 2001; 92 (2): 448-54.
198. Wall P.D.: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-290.
199. Wall PD.: Introduction. In: *Textbook of pain*. Second edition. Edited by: P.D., Wall., R. Melzack.: Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, New York. 1994; 1-18.
200. Wallac M.S., Wallacc A.M., Lec J., Dobkc M.K.: Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996; 66: 195-205.
201. Watkins L.R., Maier S.F.: Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003, 2: 973-985.
202. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE.: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
203. Watson C.P.N., Evans R.J.: The post mastectomy pain syndrom and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375-379.
204. Weinbroum A.A, Rudick V., Paret G., Ben-Abraham R.: The role of dextromethorphan in pain control. *Can. J. Anaesth.* 2000; 47: 585-96.
205. Wiesenfeld-Hallin Z.: Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998; 55 (1): 1-4.
206. Wiffen P.: An evidence base for WHO "essential analgesics". *Pain Clinical Up-dates* 2000; 3(1).

207. Williams E.H., Williams C.G., Rosson G.D., Heitmiller R.F., Dellon A.L.: Neurectomy for treatment of intercostal neuralgia. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (5): 1766-70.
208. Wong C.S, Wu C.T., Yu J.C., et al.: Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 1122-6.
209. Woolf C.J., Thompson S.W.: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
210. Wordliczek J., Dobrogowski J.: Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2007.
211. Wordliczek J., Dobrogowski J.: Autonomiczny układ nerwowy i ból. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1999; (Supl.) 11:75-79.
212. Wordliczek J.: Ocena wpływu "analgezji z wyprzedzeniem" (preemptive analgesia) na proces nocycepcji w okresie okołoperacyjnym. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków 1998.
213. Wu C.T., Yeh C.C., Yu J.C., et al.: Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta. Anesthesia Scand.* 2000; 44: 63-8.
214. Wu C.T., Yu J.C., Yeh C.C., Liu S.T., Li C.Y., Ho S.T., Wong C.S.: Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 1331-1334.
215. Wu CT., Borel C., Lee MS., Yu JCh., Liou HS., Yi HD., Yang ChP.: The Interation Effect of Perioperative Cotreatment with Dextromethorphan and Intravenous Lidocaine on Pain Relief and Recovery of Bowel Function After Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 2005; 100: 448-453.
216. Xu X., Fukuyama H., Yazawa S., Mima T., Hanakawa T., Magata Y.: Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 1997; 8: 555-559.
217. Yaksh T.L.: Central pharmacology of nociceptive transmission. In: *Textbook of pain.* Edited by P. Wall, R. Melzack.: Third edition. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1999.

218. Yaksh TL: Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends in Pharmacological Sciences* 1999, 20: 329-337.

IX. ANEKS

W tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki badań klinicznych. Wyniki przedstawione są jako średnie i odchylenie standardowe, podano również najniższe i najwyższe wartości wyników w badanych grupach pacjentów oraz wartość poziomu istotności (p) dla porównywanych parametrów.

Tabela I: Dane demograficzne badanych grup.

| Grupa | N | Płeć (k/m) | Wiek (lata) | Cieężar ciała (kg) | BMI | ASA |
|-----------------|----|---------------|--|---|---|--|
| Amantadyna | 30 | 27/3 | Śred 16,1 Min 17,1 Max 22,7 SD 2,5 | Śred 52,1 Min 37,0 Max 65,0 SD 6,8 | Śred 20,4 Min 16,33 Max 24,88 SD 2,42 | Śred 1,2 Min 1,0 Max 2,0 SD 0,41 |
| Dekstrometorfan | 30 | 23/7 | Śred 15,9 Min 12,8 Max 20,3 SD 2,4 | Śred 51,3 Min 28,0 Max 83,5 SD 10,02 | Śred 19,71 Min 14,84 Max 26,35 SD 2,72 | Śred 1,1 Min 1,0 Max 2,0 SD 0,35 |
| Placebo | 30 | 25/5 | Śred 16,5 Min 112,0 Max 22,5 SD 2,7 | Śred 52,4 Min 37,0 Max 67,0 SD 2,7 | Śred 20,8 Min 17,1 Max 26,7 SD 2,7 | Śred 1,1 Min 1,71 Max 2,27 SD 2,5 |

Tabela II: Parametry mierzone okołoperacyjne w badanych grupach.

| Grupa | N | Czas zabiegu (min) | Czas między przedoperacyjną dawką a cięciem (min) | Śródoperacyjna utrata krwi (ml) | Przetoczenie płynów całkowite (ml) | Przetoczenie krystaloidów (ml) | Przetoczenie koloidów (ml) | Diureza dobową (ml) | Bilans płynów (ml) |
|-----------------|----|---|--|---|--|---|--|--|---|
| Amantadyna | 30 | Śred 203,3 Min 140 Max 300 SD 51,4 | Śred 59,3 Min 10 Max 150 SD 43,45 | Śred 447,3 Min 150 Max 1500 SD 305,03 | Śred 3125 Min 1500 Max 4500 SD 767,4 | Śred 2823,3 Min 1000 Max 4500 SD 767,4 | Śred 303,0 Min 0,0 Max 500 SD 248,67 | Śred 915,6 Min 500 Max 3450 SD 570,34 | Śred 1766,3 Min 210,0 Max 3850 SD 741,03 |
| Dekstrometorfan | | Śred 213,8 Min 90,0 Max 290 SD 57,01 | Śred 38,5 Min 10,0 Max 170 SD 34,27 | Śred 393,0 Min 140,0 Max 950,0 SD 273,01 | Śred 3320 Min 1200 Max 4600 SD 514,04 | Śred 3000 Min 2000 Max 4000 SD 474,34 | Śred 1452,4 Min 0,0 Max 500 SD 150,40 | Śred 836,7 Min 500 Max 1550 SD 272,69 | Śred 1797,2 Min 130 Max 2640 SD 509,57 |
| Placebo | 30 | Śred 183 Min 120,0 Max 240 SD 28,21 | Śred 29,5 Min 10 Max 70 SD 17,83 | Śred 368,3 Min 150,0 Max 650,0 SD 165,30 | Śred 2963,3 Min 2000 Max 3600 SD 529,47 | Śred 2710 Min 1500 Max 3500 SD 528,07 | Śred 250,0 Min 0,0 Max 500 SD 354,27 | Śred 936,5 Min 500,0 Max 2500 SD 503,95 | Śred 1695,9 Min 130 Max 2600 SD 701,87 |

Tabela III.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na stopień natężenia bólu pooperacyjnego mierzonego skalą NRS.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS6 | NRS7 | NRS8 |
|------------|----------|---------|------|------|------|------|------|------|
| amantadyna | 1,60 | 1,26 | 2,1 | 2,83 | 3,13 | 4,45 | 3,78 | 3,76 |
| SD(a) | 2,14 | 2,08 | 2,89 | 2,85 | 3,01 | 2,34 | 1,89 | 1,88 |
| placebo | 4,65 | 3,95 | 4,00 | 4,75 | 4,95 | 5,2 | 4,85 | 4,80 |
| SD(p) | 2,28 | 2,39 | 2,32 | 2,15 | 3,05 | 1,96 | 2,21 | 1,91 |
| p | 0,000015 | 0,00011 | 0,01 | 0,01 | 0,04 | 0,24 | 0,07 | 0,06 |

Tabela IV.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na stopień natężenie bólu pooperacyjnego mierzonego skalą NRS.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS6 | NRS7 | NRS8 |
|-----------------|----------|--------|------|-------|------|------|------|------|
| dekstrometorfan | 1,56 | 1,73 | 2,46 | 2,33 | 3,9 | 4,46 | 4,26 | 4,23 |
| SD(d) | 2,37 | 2,30 | 3,12 | 2,6 | 2,44 | 2,27 | 1,93 | 1,98 |
| placebo | 4,65 | 3,95 | 4,00 | 4,75 | 4,95 | 5,2 | 4,85 | 4,80 |
| SD(p) | 2,28 | 2,39 | 2,32 | 2,14 | 3,05 | 1,96 | 2,21 | 1,9 |
| p | 0,000034 | 0,0019 | 0,06 | 0,001 | 0,18 | 0,24 | 0,32 | 0,31 |

Tabela V.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na wartość wskaźnika uwolnienia od bólu w poszczególnych przedziałach czasowych.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS5 | NRS6 | NRS7 |
|------------|--------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|
| amantadyna | 9,533 | 9,533 | 8,60 | 8,4 | 8,66 | 7,967 | 8,067 | 8,23 |
| SD(a) | 0,86 | 0,94 | 1,75 | 1,61 | 1,37 | 1,35 | 1,20 | 1,45 |
| placebo | 8,20 | 8,55 | 8,61 | 7,9 | 7,5 | 7,3 | 7,8 | 7,8 |
| SD(p) | 1,96 | 1,67 | 1,57 | 1,94 | 1,57 | 1,42 | 1,32 | 1,32 |
| p | 0,0018 | 0,01 | 1,0 | 0,32 | 0,007 | 1,67 | 0,46 | 1,06 |

Tabela VI.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na wartość wskaźnika uwolnienia od bólu w poszczególnych przedziałach czasowych.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS5 | NRS6 | NRS7 |
|-----------------|------|------|------|------|------|-------|------|------|
| dekstrometorfan | 9,4 | 9,13 | 8,56 | 8,9 | 8,4 | 8,13 | 8,06 | 8,00 |
| SD(d) | 1,22 | 1,38 | 1,63 | 1,53 | 1,77 | 1,55 | 1,46 | 1,46 |
| placebo | 8,20 | 8,55 | 8,61 | 7,9 | 7,5 | 7,3 | 7,8 | 7,8 |
| SD(p) | 1,96 | 1,67 | 1,57 | 1,94 | 1,57 | 1,42 | 1,32 | 1,32 |
| p | 0,01 | 0,18 | 0,94 | 0,04 | 0,07 | 0,059 | 0,51 | 0,62 |

Tabela VII.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na zapotrzebowanie na fentanyl podczas zabiegu operacyjnego.

| Grupa | Fentanyl (mg) | Fentanyl (mg/kg.m.c.) |
|------------|------------------|--------------------------|
| amantadyna | 0,96 | 0,09 |
| SD(a) | 0,13 | 0,03 |
| placebo | 1,09 | 0,13 |
| SD(p) | 0,24 | 0,03 |
| p | 0,014 | 0,001 |

Tabela VIII.

Wpływ dekstrometofanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na zapotrzebowanie na fentanyl podczas zabiegu operacyjnego.

| Grupa | Fentanyl (mg) | Fentanyl (mg/kg.m.c.) |
|----------------|------------------|--------------------------|
| dekstrometofan | 1,003 | 0,098 |
| SD(d) | 0,28 | 0,04 |
| placebo | 1,09 | 0,13 |
| SD(p) | 0,24 | 0,03 |
| p | 0,251 | 0,01 |

Tabela IX.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na czas od końca zabiegu operacyjnego do „żądania” pierwszej dawki morfiny.

| Grupa | Czas do pierwszej dawki morfiny po zabiegu (min) |
|------------|--|
| amantadyna | 59,33 |
| SD(p) | 43,46 |
| placebo | 30,00 |
| SD(p) | 18,35 |
| p | 0,0064 |

Tabela**X.**

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na czas od końca zabiegu operacyjnego do „żądania” pierwszej dawki morfiny.

| Grupa | Czas do pierwszej dawki morfiny po zabiegu (min) |
|-----------------|--|
| dekstrometorfan | 38,50 |
| SD(d) | 34,27 |
| placebo | 30,00 |
| SD(p) | 18,35 |
| p | 0,31 |

Tabela XI.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na zapotrzebowanie na morfinę w poszczególnych okresach obserwacji pooperacyjnej (mg).

| Grupa | 1 h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 24h | 1 doba | 2 doba |
|------------|------|-------|------|-------|------|------|-------|--------|--------|
| amantadyna | 3,25 | 1,23 | 1,38 | 1,41 | 1,9 | 5,48 | 9,91 | 24,18 | 17,50 |
| SD(a) | 2,11 | 1,43 | 1,79 | 1,43 | 1,88 | 2,59 | 3,98 | 6,47 | 6,91 |
| placebo | 3,57 | 2,45 | 2,65 | 2,025 | 2,70 | 5,37 | 13,85 | 32,62 | 22,56 |
| SD(p) | 2,41 | 2,18 | 2,47 | 1,81 | 2,09 | 2,49 | 6,81 | 11,65 | 7,99 |
| p | 0,61 | 0,012 | 0,04 | 0,19 | 0,16 | 0,87 | 0,013 | 0,002 | 0,03 |

Tabela XII.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na zapotrzebowanie na morfinę w poszczególnych okresach obserwacji pooperacyjnej (mg).

| Grupa | 1 h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 24h | 1 doba | 2 doba |
|-----------------|------|------|-------|-------|------|------|-------|--------|--------|
| dekstrometorfan | 3,73 | 1,28 | 1,30 | 1,69 | 2,50 | 6,91 | 13,1 | 30,18 | 19,26 |
| SD(d) | 2,46 | 1,76 | 1,12 | 2,33 | 2,09 | 4,68 | 6,18 | 12,44 | 10,84 |
| placebo | 3,57 | 2,45 | 2,65 | 2,025 | 2,70 | 5,37 | 13,85 | 32,62 | 22,56 |
| SD(p) | 2,41 | 2,18 | 2,47 | 1,81 | 2,09 | 2,49 | 6,81 | 11,64 | 7,99 |
| p | 0,82 | 0,04 | 0,011 | 0,59 | 0,74 | 0,18 | 0,69 | 0,54 | 0,32 |

Tabela XIII.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na natężenie występowania nudności w poszczególnych okresach obserwacji.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS6 | NRS7 | NRS8 |
|------------|------|------|------|------|------|-------|------|-------|
| amantadyna | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,63 | 0,167 | 0,6 | 0,43 |
| SD(a) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,11 | 0,75 | 1,89 | 1,30 |
| placebo | 0 | 0 | 0 | 0,9 | 1,75 | 1,4 | 1,3 | 5,8 |
| SD(p) | 0 | 0 | 0 | 2,27 | 3,37 | 2,99 | 2,85 | 22,26 |
| p | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0,15 | 0,35 | 0,30 | 0,18 |

Tabela XIV.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na natężenie nudności w poszczególnych okresach obserwacji.

| Grupa | NRS1 | NRS2 | NRS3 | NRS4 | NRS5 | NRS6 | NRS7 | NRS8 |
|-----------------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| dekstrometorfan | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 1,5 | 0,36 | 0,86 | 0,44 |
| SD(d) | 0 | 0 | 0 | 1,09 | 3,45 | 1,83 | 2,32 | 1,45 |
| Placebo | 0 | 0 | 0 | 0,9 | 1,75 | 1,4 | 1,3 | 5,8 |
| SD(p) | 0 | 0 | 0 | 2,27 | 3,37 | 2,99 | 2,85 | 22,26 |
| p | 0 | 0 | 0 | 0,151 | 0,80 | 0,13 | 0,55 | 0,19 |

Tabela XV.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na stopień natężenia sedacji w poszczególnych okresach obserwacji.

| Grupa | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 1 doba | 2 doba |
|------------|------|------|------|------|------|------|--------|--------|
| amantadyna | 1,97 | 1,97 | 1,8 | 1,7 | 1,33 | 1,13 | 0,76 | 0,4 |
| SD(a) | 0,71 | 0,61 | 0,48 | 0,65 | 0,55 | 0,57 | 0,69 | 0,56 |
| placebo | 1,9 | 1,85 | 1,7 | 1,6 | 1,65 | 1,25 | 1,15 | 0,85 |
| SD(p) | 0,55 | 0,59 | 0,47 | 0,50 | 0,67 | 0,64 | 0,48 | 0,49 |
| p | 0,73 | 0,51 | 0,47 | 0,56 | 0,07 | 0,05 | 0,03 | 0,005 |

Tabela XVI.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na stopień natężenia sedacji w poszczególnych okresach obserwacji.

| Grupa | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 1 doba | 2 doba |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|--------|--------|
| dekstrometorfan | 1,97 | 1,87 | 1,77 | 1,6 | 1,53 | 1,2 | 0,8 | 0,53 |
| SD(d) | 0,32 | 0,51 | 0,43 | 0,62 | 0,51 | 0,71 | 0,61 | 0,51 |
| placebo | 1,90 | 1,85 | 1,7 | 1,6 | 1,65 | 1,25 | 1,15 | 0,85 |
| SD(p) | 0,55 | 0,59 | 0,47 | 0,5 | 0,67 | 0,64 | 0,49 | 0,49 |
| p | 0,59 | 0,91 | 0,61 | 1,0 | 0,49 | 0,80 | 0,04 | 0,03 |

Tabela XVII.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na ocenę metody analgezji dokonanej przez chorych.

| Grupa | 24godz | 48godz |
|------------|--------|--------|
| amantadyna | 2,25 | 2,43 |
| SD(a) | 0,63 | 0,62 |
| placebo | 2,43 | 2,68 |
| SD(p) | 0,63 | 0,52 |
| p | 0,34 | 0,18 |

Tabela XVIII.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na ocenę metody analgezji dokonanej przez chorych.

| Grupa | 24godz | 48godz |
|-----------------|--------|--------|
| dekstrometorfan | 2,17 | 3,00 |
| SD(d) | 0,71 | 0,78 |
| placebo | 2,43 | 2,66 |
| SD(p) | 0,63 | 0,52 |
| p | 0,20 | 0,70 |

Tabela XIX.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na gospodarkę płynową w badanych grupach [ml].

| Grupa | Całkowite przetoczenie | Przetoczenie krystaloidów | Przetoczenie koloidów | Śródoperacyjna utrata krwi | Diureza w 1 dobie | Bilans w 1 dobie |
|------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|------------------|
| amantadyna | 3125 | 2823 | 303,57 | 447,33 | 915 | 1766 |
| SD(a) | 767,41 | 766,28 | 248,67 | 305,02 | 570,33 | 741,02 |
| placebo | 2885 | 2585 | 300 | 360 | 802 | 1824 |
| SD(p) | 547,02 | 481,53 | 251,31 | 168,27 | 261,01 | 541,17 |
| p | 0,23 | 0,22 | 0,96 | 0,24 | 0,41 | 0,76 |

Tabela XX.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na gospodarkę płynową w badanych grupach [ml].

| Grupa | Całkowite przetoczenie | Przetoczenie krystaloidów | Przetoczenie koloidów | Śródoperacyjna utrata krwi | Diureza w 1 dobie | Bilans w 1 dobie |
|-----------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|------------------|
| dekstrometorfan | 3320 | 3000 | 452 | 393 | 836 | 1797 |
| SD(d) | 514,04 | 474,34 | 150,39 | 273,00 | 272,69 | 509,56 |
| placebo | 2885 | 2585 | 300 | 360 | 802 | 1824 |
| SD(p) | 547,02 | 481,52 | 251,31 | 168,27 | 261,01 | 541,17 |
| p | 0,06 | 0,064 | 0,08 | 0,63 | 0,65 | 0,85 |

Tabela XXI.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów pobranej zgodnie z protokołem w 1. dobie po zabiegu operacyjnym.

| Grupa | Pierwsze pobranie [ng/ml] | Drugie pobranie [ng/ml] | Dawka leku/wysycająca [mg] | Dawka leku [mg/kg.m.c] |
|------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|
| amantadyna | 16,97 | 10,76 | 7,72 | 0,15 |
| placebo | 34,9 | 44,16 | 9,47 | 0,18 |
| p | 0,09 | 0,54 | 0,03 | 0,04 |
| SD(a) | 13,72 | 5,15 | 1,78 | 0,03 |
| SD(p) | 4,91 | 4,12 | 3,53 | 0,06 |

Tabela XXII.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów pobranej zgodnie z protokołem w 1. dobie po zabiegu operacyjnym.

| Grupa | Pierwsze pobranie [ng/ml] | Drugie pobranie [ng/ml] | Dawka leku/wysycająca [mg] | Dawka leku [mg/kg.m.c] |
|-----------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|
| dekstrometorfan | 18,15 | 12,15 | 8,73 | 0,18 |
| placebo | 34,9 | 44,16 | 9,47 | 0,18 |
| p | 0,08 | 0,58 | 0,51 | 0,96 |
| SD(d) | 7,98 | 4,23 | 3,76 | 0,09 |
| SD(p) | 4,91 | 4,12 | 3,53 | 0,07 |

Tabela XXIII.

Wpływ amantadyny podanej doustnie i morfiny podanej dożylnie na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów pobranej zgodnie z protokołem w 2. dobie po zabiegu operacyjnym.

| Grupa | Pierwsze pobranie [ng/ml] | Drugie pobranie [ng/ml] |
|------------|---------------------------|-------------------------|
| amantadyna | 11,53 | 9,25 |
| placebo | 15,89 | 10,46 |
| p | 0,08 | 0,30 |
| SD(a) | 5,54 | 52,03 |
| SD(p) | 59,50 | 15,04 |

Tabela XXIV.

Wpływ dekstrometorfanu podanego doustnie i morfiny podanej dożylnie na stężenie morfiny w surowicy krwi pacjentów pobranej zgodnie z protokołem w 2. dobie po zabiegu operacyjnym.

| Grupa | Pierwsze pobranie [ng/ml] | Drugie pobranie [ng/ml] |
|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| dekstrometorfan | 18,57 | 13,73 |
| placebo | 15,89 | 10,46 |
| p | 0,51 | 0,64 |
| SD(d) | 29,24 | 29,34 |
| SD(p) | 59,50 | 15,04 |

Tabela XXV.

Wpływ amantadyny przyjmowanej doustnie oraz morfiny podawanej dożylnie na natężenie bólu przy ruchach czynnych pacjentów.

| Grupa | NRS _m 24 | NRS _m 48 |
|------------|---------------------|---------------------|
| amantadyna | 1,80 | 1,83 |
| placebo | 2,75 | 2,65 |
| p | 0,15 | 0,19 |

Tabela XXVI.

Wpływ dekstrometorfanu przyjmowanego doustnie oraz morfiny podawanej dożylnie na natężenie bólu przy ruchach czynnych pacjentów.

| Grupa | NRS _m 24 | NRS _m 48 |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| dekstrometorfan | 1,81 | 1,89 |
| placebo | 2,75 | 2,65 |
| p | 0,22 | 0,38 |

Tabela XXVII.

Wpływ amantadyny przyjmowanej doustnie oraz morfiny podawanej dożylnie na wybrane parametry hemodynamiczne monitorowane w wybranych okresach badawczych.

| Parametr pomiaru | | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 24h |
|----------------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| AS [liczba uderzeń na minutę] | Średnia | 67,4 | 70,9 | 72,1 | 68,7 | 71,0 | 71,2 | 72,8 |
| | SD | 1,9 | 4,8 | 2,9 | 3,0 | 3,1 | 3,5 | 2,8 |
| | Min-Max | 62-70 | 60-85 | 64-78 | 64-78 | 68-84 | 64-80 | 68-78 |
| RR [mmHg] | Średnia | 90,5 | 96,9 | 98,0 | 98,4 | 97,6 | 94,5 | 98,4 |
| | SD | 4,9 | 5,5 | 6,0 | 5,9 | 6,8 | 7,8 | 5,2 |
| | Min-Max | 78-100 | 85-103 | 85-109 | 86-111 | 85-109 | 80-116 | 85-112 |
| SatO2 [%] | Średnia | 97,5 | 97,4 | 97,0 | 97,3 | 96,7 | 96,9 | 97,2 |
| | SD | 0,7 | 0,6 | 0,8 | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,7 |
| | Min-Max | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96-98 |

Tabela XXVIII.

Wpływ dekstrometorfanu przyjmowanego doustnie oraz morfiny podawanej dożylnie na wybrane parametry hemodynamiczne monitorowane w wybranych okresach badawczych.

| Parametr pomiaru | | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 12h | 24h |
|----------------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| AS [liczba uderzeń na minutę] | Średnia | 71,2 | 72,0 | 68,7 | 71,0 | 70,3 | 72,9 | 67,8 |
| | SD | 3,4 | 3,1 | 3,0 | 1,8 | 2,5 | 2,8 | 2,6 |
| | Min-Max | 64-80 | 68-84 | 64-78 | 67-76 | 66-78 | 68-78 | 65-78 |
| RR [mmHg] | Średnia | 94,6 | 97,4 | 95,2 | 98,5 | 98,0 | 95,5 | 98,4 |
| | SD | 3,8 | 5,1 | 6,9 | 4,9 | 6,0 | 4,9 | 5,2 |
| | Min-Max | 85-101 | 86-106 | 78-112 | 88-107 | 86-111 | 88-107 | 85-112 |
| SatO2 [%] | Średnia | 96,5 | 97,0 | 97,3 | 97,1 | 97,3 | 97,2 | 96,7 |
| | SD | 0,5 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,5 | 0,7 |
| | Min-Max | 96-97 | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96-98 | 96,8 | 96-98 |

Tabela XXIX.

Średnie wartości stosunków stężeń morfiny i jej metabolitów (M3G, M6G) w próbkach surowicy wszystkich grup pacjentów.

| Grupa | Próbka | M3G/M | M6G /M |
|-----------------|---------------------|-------|--------|
| placebo | I doba I pobranie | 7,24 | 1,31 |
| | I doba II pobranie | 12,69 | 2,27 |
| | II doba I pobranie | 8,70 | 1,48 |
| | II doba II pobranie | 13,81 | 2,42 |
| dekstrometorfan | I doba I pobranie | 10,89 | 1,69 |
| | I doba II pobranie | 17,18 | 2,25 |
| | II doba I pobranie | 8,08 | 1,41 |
| | II doba II pobranie | 23,26 | 3,53 |
| amantadyna | I doba I pobranie | 10,23 | 1,70 |
| | I doba II pobranie | 16,29 | 2,53 |
| | II doba I pobranie | 13,81 | 2,27 |
| | II doba II pobranie | 17,12 | 2,29 |

Tabela XXX.

Odchylenia standardowe dla średnich wartości stosunków stężeń morfiny i jej metabolitów (M3G, M6G) w próbkach surowicy wszystkich grup pacjentów.

| Grupa | Próbka | M3G/M | M6G /M |
|-----------------|---------------------|-------|--------|
| placebo | I doba I pobranie | 4,89 | 0,99 |
| | I doba II pobranie | 9,87 | 2,12 |
| | II doba I pobranie | 7,32 | 1,28 |
| | II doba II pobranie | 7,54 | 1,44 |
| dekstrometorfan | I doba I pobranie | 11,07 | 1,67 |
| | I doba II pobranie | 23,04 | 2,64 |
| | II doba I pobranie | 4,53 | 0,89 |
| | II doba II pobranie | 36,23 | 5,07 |
| amantadyna | I doba I pobranie | 10,53 | 1,99 |
| | I doba II pobranie | 27,54 | 4,06 |
| | II doba I pobranie | 23,98 | 4,04 |
| | II doba II pobranie | 22,27 | 4,33 |