

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miroslav Župčić**

**Sinergistički učinak lokalnih anestetika  
na hemodinamske promjene tijekom  
primjene paravertebralnoga bloka**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Miroslav Župčić**

**Sinergistički učinak lokalnih anestetika  
na hemodinamske promjene tijekom  
primjene paravertebralnoga bloka**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2016.**

Disertacija je izrađena u Kliničkoj bolnici Dubrava na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te na Klinici za plastičnu rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju.

Voditelj rada : Prof. dr. sc. Ino Husedžinović

**Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji.**

Zahvaljujem se voditelju rada Prof.dr.sc. Ino Husedžinoviću, redovnom profesoru u trajnom zvanju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i prof.dr.sc.Zdenku Stanecu, redovnom profesoru Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na ukazanoj podršci, uloženom trudu, strpljivosti i svesrdnoj pomoći, bez kojih ovaj znanstveni rad ne bi bio moguć.

Zahvalnost dugujem i cjelokupnom osoblju Klinike za plastičnu rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju.Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,KB Dubrava zbog neizmjerne pomoći u radu sa bolesnicima.

Svim kolegama i tehničarima sa Klinike za za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KB „Dubrava“, Zagreb, veliko hvala zbog ukazanog razumijevanja i pružene podrške prilikom provođenja ovog istraživanja.

Osobitu zahvalnost dugujem svojoj supruzi dr. Sandri Graf Župčić na iznimnom razumjevanju te nesebičnoj podršci i pomoći prilikom provođenja ovog istraživanja i izradi doktorske disertacije.

## Popis kratica

ASA	–	American Society of Anesthesiologist physical status
ATP	–	adenozin – tri - fosfat
BIS	–	bispektralni indeks
br.	–	broj
BMI	–	body mass index ( indeks tjelesne mase)
CNS	–	central nerve system (središnji živčani sustav)
CO	–	cardiac output (minutni volumen srca)
CI	–	cardiac index ( indeks minutnog volumena srca)
EEG	–	elektroencefalogram
EKG	–	elektrokardiogram
FDA	–	Food and Drug Administration( agencija za hranu i lijekove)
g	–	gram
h	–	sat
HA	-	hypertensio arterialis (povišeni krvni tlak)
HR	–	heart rate (frekvencija)
Hz	–	hertz
i.m.	–	intramuskularno
i.v.	–	intravenski
IVRA	–	intravenska regionalna anestezija
kg	–	kilogram
kHz	–	kilohertz
KVS	–	kardiovaskularni sustav
LLS	–	levobupivacaine – lidocain skupina
LS	–	levobupivacain skupina

m<sup>2</sup> – metar kvadratni

mA – miliamper

MAC – minimal alveolar concentration (minimalna alveolarna koncentracija)

MAP – mean arterial pressure (srednji arterijski tlak)

mg – miligram

MHz – megahertz

min – minuta

ml – mililitar

ms – milisekunda

mV – milivolt

n – nervus (živac)

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

PABA – paraaminobenzojeva kiselina

per os – peroralno

PVB – paravertebralni blok

ScvO<sub>2</sub> – centralnu vensku saturaciju

SVR – systemic vascular resistance (sustavni žilni otpor)

SVRI – systemic vascular resistance index (indeks sistemskog žilnog otpora)

SVV – stroke volume variation (varijacija udarnog volumena)

TAP blok – transversus abdominis plane block

Th – torakalni (grudni)

TPVB – torakalni (grudni) paravertebralni blok

µg – mikrogram

VAS – visualno analgetska skala

VOB – vrijeme osjetne blokade

VOR – vrijeme osjetne regresije

## SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA .....	1
1.1. Regionalna anestezija .....	2
1.1.1. Lokalni anestetici i klinička farmakologija .....	2
1.1.2. Vrste lokalnih anestetika .....	7
1.1.3. Nuspojave lokalnih anestetika .....	11
1.2. Podjela regionalne anestezije .....	14
1.2.1. Površinska anestezija .....	14
1.2.2. Infiltracijska anestezija .....	14
1.2.3. Intravenska regionalna anestezija .....	15
1.2.4. Anestezija perifernih živaca i živčanih spletova .....	16
1.2.5. Neuroaksijalna anestezija .....	21
1.3. Neurostimulator .....	23
1.3.1. Uvod .....	23
1.3.2. Klinička primjena .....	24
1.4. Ultrazvuk .....	25
1.4.1. Fizika ultrazvuka .....	25
1.4.2. Primjena ultrazvuka u regionalnoj anesteziji .....	29
1.5. Hemodinamsko praćenje .....	29
1.5.1. Metode hemodinamskog praćenja .....	29
1.5.2. Vigileo/FloTrac sustav .....	30
1.6. Bispektralni indeks praćenja (BIS praćenje) .....	32
1.7. Paravertebralni blok .....	33
1.7.1. Uvod i podjela.....	33
1.7.2. Anatomske karakteristike .....	34
1.7.3. Indikacije i kontraindikacije .....	36
1.7.4. Tehnike izvođenja grudnog (torakalnog) paravertebralnoga bloka.....	38
1.7.5. Komplikacije primjene paravertebralnoga bloka .....	40
2. HIPOTEZA.....	41
3. CILJEVI RADA .....	42
4. ISPITANICI I METODE .....	43

4.1. Etička načela .....	43
4.2. Ispitanici i metode .....	44
4.3. Statistička analiza podataka .....	51
5. REZULTATI .....	53
5.1. Demografski podaci i perioperacijske vrijednosti u bolesnicima s primjenjenim paravertebralnim blokom .....	54
5.2. Perioperacijske karakteristike kod primjene paravertebralnoga bloka .....	56
5.3. Postoperacijski parametri analgezije u odnosu na ispitivane skupine .....	58
5.4. Vrijednosti varijacije udarnog volumena između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	59
5.5. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	62
5.6. Vrijednosti srčane frekvencije između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	66
5.7. Vrijednosti minutnog volumena srca između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	70
5.8. Indeksirane vrijednosti minutnog volumena srca između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	73
5.9. Vrijednosti sistemskog vaskularnog otpora između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja.....	76
5.10. Indeksirane vrijednosti sistemskog vaskularnog otpora između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	79
5.11. Vrijednosti bispektralnog indeksa praćenja između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja .....	82
6. RASPRAVA .....	85
7. ZAKLJUČCI .....	95
8. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DISERTACIJE NA HRVATSKOM JEZIKU .....	97
9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DISERTACIJE NA ENGLLESKOM JEZIKU.....	101
10. POPIS LITERATURE .....	105
11. BIOGRAFIJA.....	132

# 1. UVOD I SVRHA RADA

Anestezija znači gubitak osjeta, pri čemu se može podrazumijevati samo gubitak svijesti ili samo gubitak osjeta boli ili istovremeni gubitak i osjeta boli i svijesti. Anestetici su lijekovi koji svojim djelovanjem na živčani sustav izazivaju anesteziju. Za anestetike je značajno da imaju minimalno štetno djelovanje na ostale organe, a nakon prestanka djelovanja funkcija živčanog sustava se vraća u normalu [1]. Regionalna anestezija je tehnika u kojoj iniciranjem lokalnog anestetika u blizinu živca ili kralježnične moždine inhibiramo bol, osjet i motorički podražaj, tj izazivamo neosjetljivost na bol jedne veće regije na tijelu. Primijenjeni lokalni anestetici inhibiraju prijenos bolnih impulsa, a samim time sprječavaju i endokrino metabolički odgovor na stres [2]. Blok koji ću upotrebljavati u ovoj studiji biti će ultrazvukom i neurostimulatorom vođeni paravertebralni blok kod kirurgije dojke [3-6]. Dosadašnja istraživanja pokazala su visoku uspješnost paravertebralnoga bloka u kirurgiji dojke za anesteziju i analgeziju [3, 7-14]. Postoje mnogi radovi koji govore u prilog izvođenja anestezije kod kirurgije dojke u samo paravertebralnom bloku ili u kombinaciji s općom anestezijom [3,15-23]. S obzirom na to da paravertebralni prostor medijalno komunicira s epiduralnim prostorom, dolje preko intervertebralnog ligamenta a gore preko glave i vrata rebara sa susjednim paravertebralnim prostorom, želim apliciranjem manjih volumena lokalnog anestetika (7 mililitara po nivou) na tri razine izbjeći značajniju komunikaciju s epiduralnim prostorom (24, 25-28). Iako je u mnogim radovima dokazano da je tehnika davanja ukupnog volumena lokalnog anestetika kod paravertebralnoga bloka raspodijeljenog na više nivoa bolja od tehnike davanja na samo jedan nivo još uvijek nije razjašnjeno koja vrsta otopine lokalnih



anestetika ima bolja hemodinamska svojstva [29-32]. Stoga izradom ovoga rada želim dokazati uzrokuje li primjena otopine jednog lokalnog anestetika, za razliku od primjene otopine dva lokalna anestetika kod paravertebralnoga bloka manje hemodinamske promjene. Time bih utvrdio optimalnu otopinu s obzirom na hemodinamsku i analgetsku stabilnost uz široku primjenu kod ove vrste regionalne anestezije.

## **1.1. Regionalna anestezija**

### **1.1.1. Lokalni anestetici i klinička farmakologija**

U drugoj polovici 19 stoljeća (1860. godine) Albert Niemann je izolirao aktivni sastojak iz lišća koke te ga je nazvao kokain. Halsted i Hall od 1885 g. započinju njegovu primjenu u općoj kirurgiji pritom razvijajući tehnike blokova perifernih živaca. Međutim, velika toksičnost, kratkotrajnost anestezije, skupoća i nemogućnost sterilizacije dovode do daljnjih istraživanja koja 1904. godine (Einhorn) rezultiraju sintezom prokaina kao prvog klinički upotrebljivog lokalnog anestetika [33,34]. Novi lokalni anestetici iz aminoesterske skupine poput tetrakaina sintetiziraju se od 1891. – 1930. godine dok se aminoamidski počinju sintetizirati od 1898. pa do 1999. godine kada se sintetizira levobupivacain [35,36]. Lokalni anestetici građeni su od aromatskog kraja koji je središnjim lancem povezan saminskim krajem. Prema kemijskom sastavu dijelimo ih na dvije skupine: amonoestere i aminoamide. Aminoesteri sadrže estersku vezu između aromatskog iaminskog dijela dok aminoamidi sadrže amidnu vezu između ta dva dijela [37]. Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika najvećim se dijelom bazira na interakciji s natrijevim ( $\text{Na}^+$ ) kanalima u

membrani živaca. Na<sup>+</sup> kanali sadržavaju jednu veću alfa(α) i dvije manje beta (β) podjedinice. Alfa (α) podjedinice na mjestu vezanja lokalnog anestetika imaju četiri homologne jedinice gdje je svaka povezana sa šest transmembranskih uzvojnica [38,39]. Povećanom frekvencijom podražaja živčanih vlakana otvaraju se natrijevi (Na<sup>+</sup>) kanali te omogućuju ulazak natriju i lokalnom anestetiku. Lokalni anestetici reverzibilnim učinkom sprječavaju depolarizaciju živčane membrane blokiranjem protoka natrijevih (Na<sup>+</sup>) iona pritom ne djelujući previše na kalijeve (K<sup>+</sup>) ione. Stoga što je frekvencija podražaja dulja to je povećana mogućnost vezanja lokalnog anestetika na unutrašnjost ionskog kanala i njegova inaktivacija. Njihov omjer ovisi o pK<sub>a</sub> (plazmatska koncentracija ili pH kod kojeg je 50% lijeka u ioniziranom obliku a 50% je slobodna baza) određenog anestetika i o pH otopine a određen je Henderson – Hasselbalchovom jednačbom:

$$\text{Log}[(\text{kation})/(\text{baza})] = \text{pK}_a(\text{lokalni anestetik}) - \text{pH}(\text{otopine})$$

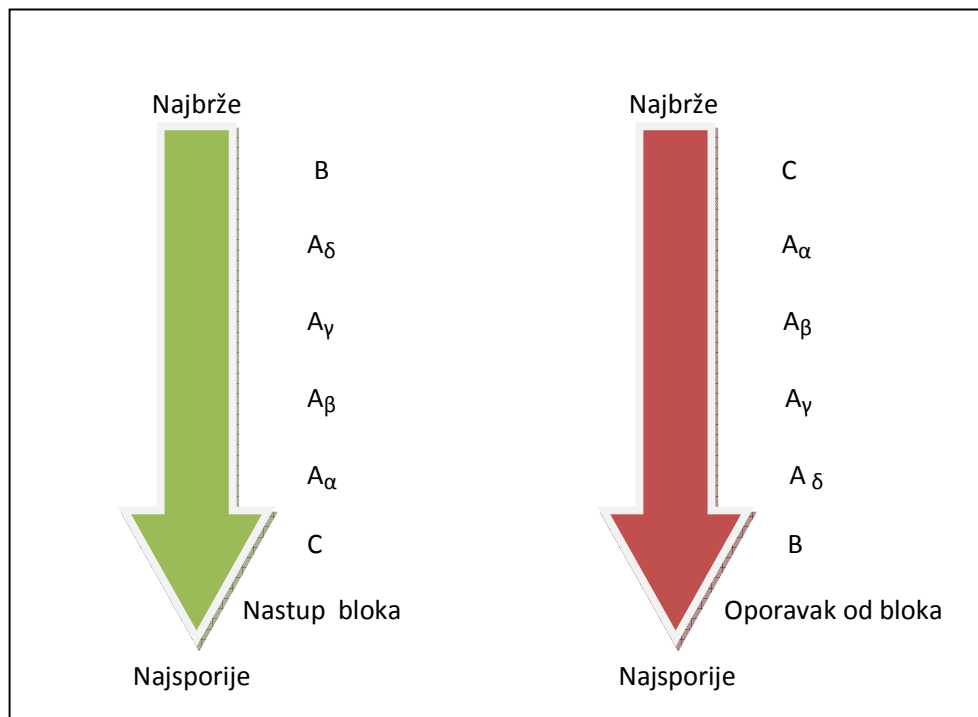
S obzirom na to da je pK<sub>a</sub> lokalnog anestetika konstanta, omjer nabijenih kationa i slobodnih baza ovisi o pH-u otopine u kojoj se nalazi lokalni anestetik. Niži pH otopine sadrži veću koncentraciju anestetika u ioniziranoj kationskoj formi i obratno. Stoga su vrlo važne obje komponente za postizanje blokade živčanih vlakana gdje slobodne baze omogućuju prolaz lokalnom anestetiku kroz lipidnu membranu a nabijeni kationi se potom vežu na Na<sup>+</sup> kanale [36]. Za dobro razumijevanje djelovanja metabolizma lokalnih anestetika potrebno je razjasniti njihovo farmakodinamičko i farmakokinetičko djelovanje.

Farmakodinamika se zasniva na afinitetu za vezanje (potentnosti), brzini nastupa, duljini trajanja te, različitoj osjetljivosti vezanja lokalnih anestetika na živčana vlakna. Potentnost

lokalnih anestetika kod blokade živčanih vlakana povećava se povećavanjem molekularne težine i topljivosti u lipidima [40]. Stoga veći i lipofilniji lokalni anestetici prodiru spremnije i vežu se s većim afinitetom na  $\text{Na}^+$  kanale. Nadalje, bolja liposolubilnost označava bolje vezanje na proteine plazme s produljenim vremenom eliminacije iz krvi i živčanih membrana te produljenim djelovanjem. Brzina nastupa blokade se produljuje s povećavanjem liposolubilnosti, molekularne težine i pKa lokalnog anestetika [41]. Različita osjetljivost živčanih vlakana na lokalne anestetike označena je s dva glavna pravila:

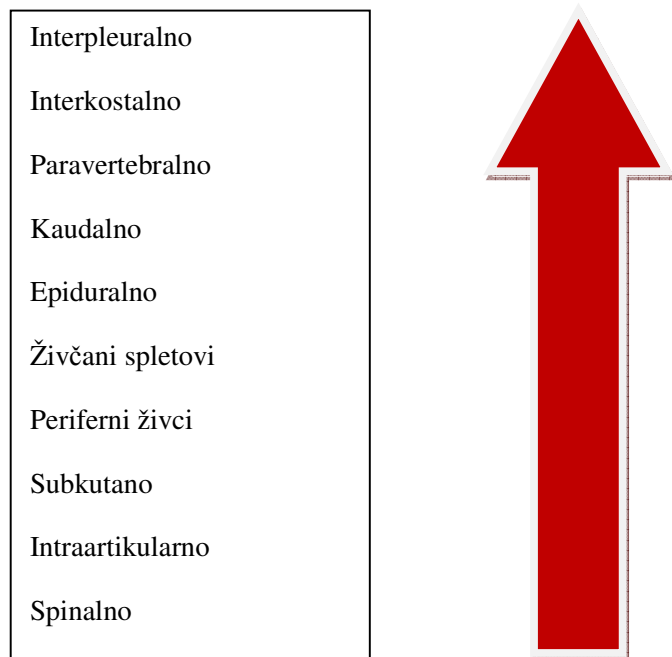
prvo, manja živčana vlakna (C – vlakna) osjetljivija su na djelovanje lokalnih anestetika od debelih (A – vlakana). Velika A vlakna se dijele u četiri skupine [alfa ( $\alpha$ ), beta( $\beta$ ), gama( $\gamma$ ) i delta ( $\delta$ )]. Manja vlakna su lakše blokirana zbog tanjih vlakana, kraćih aksona te su bliže koži (Slika 1).

Drugo, mijelinizirana vlakna će se lakše blokirati od nemijeliniziranih jer lokalni anestetik prodire blizu aksonalne membrane [42]. Osjetljivost vlakana na lokalni anestetik nije određena obzirom je li vlakno motornog ili osjetnog tipa. Zapravo mišićna proprioceptivna aferentna (A – beta ) i motorička eferentna ( A – alfa ) jednako su osjetljiva. Obje vrste su jednakog promjera koji je ujedno veći od (A – gama) vlakana za vretenaste mišiće kod kojih nastupa blokada prije senzornih vlakana što dovodi prvo do gubitka mišićnih refleksa.



Slika 1. Razlike u brzini nastupa i oporavka blokade živčanih vlakana.

Farmakokinetika lokalnih anestetika određena je koncentracijom lokalnih anestetika u krvi. Njihova koncentracija je zapravo odnos apsorpcije s mjesta injiciranja, tkivne redistribucije te metaboliziranja i ekskrecije lokalnog anestetika. Apsorpcija je određena mjestom injiciranja, dodatkom vazokonstriktora, doziranjem i karakteristikom lijeka. Istraživanja su pokazala da pojedini prostori u tijelu imaju veću i bržu mogućnost apsorpcije lokalnog anestetika, čineći ih opasnijima za razvoj sistavne toksičnosti [43,44]. Koncentracija u krvi je najviša nakon interpleuralne primjene zbog dobre prokrvljenosti (Slika 2).



*Slika 2. Raspored tjelesnih prostora prema mogućnosti brzine apsorpcije lokalnog anestetika. Interpleuralni prostor ima najveću mogućnost apsorpcije, dok spinalni prostor ima najmanju.*

Dolazimo do zaključka da ista doza lokalnog anestetika primijenjena na jednom mjestu može biti sigurna dok je na drugom toksična [45]. Upotrebom vazokonstriktora (adrenalina) može se produljiti trajanje djelovanja nekih lokalnih anestetika uz istovremeno smanjenje apsorpcija i mogućnost javljanja sistemne toksičnosti. Distribucija lokalnih anestetika u tijelu ovisi o stupnju lipofilnosti, prokrvljenosti pojedinih organa i tkiva te sklonosti vezanju na proteine plazme i tkiva. Resorpcija anestetika s mjesta primjene je u vensku krv nakon čega prolazi kroz pluća gdje se veći dio i zadržava. Na taj način pluća djeluju zaštitno jer onemogućuju preveliku toksičnu količinu lokalnog anestetika u sustavnom

krvotoku. U prvoj fazi raspodjele lokalni anestetici dolaze u dobro prokrvljena tkiva (mozak, srce, bubrezi), a u kasnoj distribucijskoj fazi u slabije prokrvljena i udaljena tkiva poput mišića. Stupanj eliminacije iz krvi je vrijeme potrebno za smanjenje ukupne koncentracije lijeka za 50% ( $t_{1/2}$ ). Postoje dvije faze eliminacije lokalnog anestetika iz krvi - brza i spora. Brza faza eliminacije je redistribucija u bogato prokrvljena tkiva. Spora faza je redistribucija u tkiva poput skeletnih mišića te potom metabolizam i ekskrecija. Mjesto primjene lokalnog anestetika, tkivna redistribucija te metabolizam i ekskrecija određuju koncentraciju lokalnog anestetika u krvi [44,46]. Uz sve ovo treba naglasiti da sama dob bolesnika, kardiovaskularni status i jetrena funkcija utječu na koncentraciju anestetika [47].

### **1.1.2. Vrste lokalnih anestetika**

Prema kemijskom sastavu dijelimo ih na dvije skupine: aminoestere i aminoamide.

#### **Aminoesteri**

Aminoesteri se hidroliziraju u krvnoj plazmi putem plazmatske pseudokolinesteraze ali s različitim stupnjem metaboliziranja i unutar iste kemijske grupe. Glavni metabolit aminoesterskih spojeva je paraaminobenzojeva kiselina (PABA), koja može izazvati alergijske reakciju kod manjeg broja bolesnika. Također treba naglasiti da ako postoji atipična pseudokolinesteraza dolazi do smanjene hidrolizne reakcije te produljenog trajanja blokade [45].

**Kokain** je prvi lokalni anestetik upotrebljen u kliničkoj praksi, a koji se koristi još i danas u otorinolaringologiji. Ester benzojeve kiseline izaziva površnu anesteziju s jakim vazokonstriktornim učinkom. On skvrčava mukozne membrane, smanjuje apsorpciju u krv te sprječava krvarenje. Služi kao standard usporedbe snage i toksičnosti drugih lokalnih

anestetika kod površinske anestezije. Sistemna toksičnost i sklonost k ovisnosti rezultirale su napuštanjem njegove primjene u većini tehnika regionalne anestezije. Njegov stimulacijski učinak nastaje zbog inhibicije preuzimanja katekolamina, posebice dopamina na sinapsama u središnjem živčanom sustavu [eng. central nervous system (CNS)]. Dolazi do stimulacije moždane kore s razvojem kliničkih simptoma: nemir, konfuzija, tremor, hipertenzija, tahikardija, tahipneja, povraćanje, abdominalni bolovi, midrijaza. Nakon toga slijedi depresija i zastoj rada srca zbog zastoja disanja [36,45,48]. Dozira se u obliku 4% otopine za površnu anesteziju nosa, farinksa, larinksa, traheobronhalnog stabla [36,49].

**Prokain** je prvi sintetički lokalni anestetik koji se očituje slabom jačinom, sporim nastupom te kratkim trajanjem djelovanja. Koristi se za infiltracijsku anesteziju, blokadu perifernih živaca i neuroaksijalnu anesteziju. On je standard usporedbe snage i toksičnosti drugih lokalnih anestetika primijenjenih injekcijama. Koristi se u terapiji aritmije srca tijekom opće anestezije ili inducirane hipotermije. Kontraindiciran je kod miastenije gravis jer izaziva neuromišićni blok. Nije upotrebljiv za površinsku anesteziju jer ne prolazi kroz kožu ili mukozne membrane [50].

**Kloroprokain** je halogenirani derivat prokaina koji se vrlo brzo metabolizira u krvnoj plazmi [ $< 1$  minute(min)] s niskim potencijalom za razvoj sistemske toksičnosti. Koristi se za infiltracijsku, spinalnu, epiduralnu i kaudalnu anesteziju bez učinkovitosti kod površinske anestezije. Preporučuje se njegova primjena za spinalnu anesteziju kod kraćih operativnih zahvata [ $<1$  sat (h) 3% 2 kloroprokain preporučuje se u svim kraćim operativnim zahvatima (artroskopija koljena, biopsija mišića, operacija karpalnog kanala) [51-53]. Kod perifernih živčanih blokova karakteriziran je brzim vremenom nastupa i kratkim trajanjem (1,5 – 2 h) [54].

**Tetrakain** je dugodjelujući aminoesterski lokalni anestetik uveden 1928. godine. Sporije se metabolizira od drugih aminoesterskih lokalnih anestetika te ima veći toksični potencijal. Upotrebljava se za površnu, infiltracijsku i neuroaksijalnu anesteziju. Odličan je za površinsku primjenu kod anestezije rožnice. Zbog sporijeg nastupa i potencijalne toksičnosti treba biti oprezan kod endotrahealne primjene i blokova perifernih živaca. Toksičniji je od prokaina 10 puta [36,55].

### **Aminoamidi**

Aminoamidi se metaboliziraju u jetri oksidativnom deetilacijom gdje se etilna skupina odvaja od tercijarnog amina. Sama funkcija i perfuzijski kapacitet jetre uvelike određuju metabolizam ove vrste anestetika. Izlučuju se bubrezima u obliku metaboličkih produkata i nepromjenjenom obliku (3-5 %). U daljnjem tekstu naveli smo neke anestetike koji se češće koriste u kliničkoj praksi.

**Lidokain** je najupotrebljavaniji aminoamidni lokalni anestetik. Upotrebljava se za površinsku, infiltracijsku blokadu perifernih živaca i neuroaksijalnu anesteziju. Intravenska primjena vezana je za terapiju kemijskih i mehaničkih uzrokovanih aritmija tijekom opće anestezije ili inducirane hipotermije [50,56,57]. Učinak mu je kod intravenske primjene 1-1,5 h a s adrenalinom oko 2 h. Kod površinske primjene koristi se kao 4% otopina za rožnicu, ždrijelo, grkljan te endobronhalno stablo. Za blokove perifernih živaca koristi se najčešće kao 2% otopina s ili bez dodatka adrenalina te mu onda trajanje anestezije varira od 2 – 5 h [51]. Treba biti oprezan kod intratekalne primjene lidokaina zbog razvoja tranzitorne iritacije živčanih korijena ili sindroma kaude ekvine [58].



**Prilokain** sličan lidokainu ali bez vazodilatacijskog učinka. Koristi se kod površinske anestezije, blokova perifernih živaca i neuroaksijalne anestezije. Zbog nastanka methemoglobina [doze > 600 miligrama (mg) za periferne blokove] prilikom metaboliziranja izbjegava se njegova primjena u porodništvu kao i kod bolesnika sa zatajenjem jetre, srca i prisutnom anemijom. Ako dođe do nastanka methemoglobinemije tretira se davanjem metilenskog modrila 1 – 2 mg / kilogramu (kg). Danas je sve češća njegova primjena u jednodnevnoj kirurgiji zbog kratkog trajanja djelovanja [51,53].

**Bupivakain** je dugodjelujući lokalni anestetik s osrednjom brzinom nastupa, ovisno o mjestu primjene (15 – 30 min). Trajanje djelovanja varira od 3 (spinalno) do 15 (periferni živčani blokovi) sati. Široko je primjenjiv u neuroaksijalnoj anesteziji i anesteziji perifernih živaca. Njegova prednost je da u malim koncentracijama uzrokuje jaku osjetnu blokadu. Ima veći kardiotoksični potencijal od lidokaina uz izazivanje aritmije.

**Ropivakain** je s – isomer 1 – propel -2',6'- piperkolocilidida s manjim kardiotoksičnim potencijalom od bupivakaina. Zbog sporije apsorpcije rezultira nižom plasmatskom koncentracijom. Jakost i trajanje motoričke blokade je manje nego kod bupivakaina te je omogućena brža mobilizacija bolesnika. Metabolizira se putem jetre a svega 1% se eliminira nepromjenjen u urinu. Koristi se najčešće za neuroaksijalnu anesteziju i blokove perifernih živaca [59,60].

**Levobupivakain** je čisti s - izomer bupivakaina s nižom kardio i neurotoksičnošću [61]. Metabolizira se u potpunosti u jetri a eliminira urinom bez nepromjenjenog oblika. Koristi se najčešće kao i ropivakain za neuroaksijalnu anesteziju i blokove perifernih živaca [60].

### **1.1.3. Nuspojave lokalnih anestetika**

Sistemna toksičnost lokalnih anestetika javlja se nakon primjene prevelike doze, brze apsorpcije iz prostora gdje je apliciran ili nenamjerne intravenske primjene. Neželjene reakcije na lokalne anestetike možemo podijeliti na sustavne i lokalne. Sustavne reakcije se očituju u simptomima vezanima za središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav (KVS) [62]. Učinci na te sustave ovise o koncentraciji lokalnog anestetika u plazmi. Doza koja uzrokuje CNS toksičnost niža je od doze koja uzrokuje toksičnost KVS-a jer je CNS mnogo osjetljiviji na lokalne anestetike. Treba naglasiti da kod bupivakaina KVS mogu prethoditi CNS simptomima [63]. Na razinu lokalnog anestetika u krvi utječu mjesto, način, učestalost davanja lokalnog anestetika, specifična svojstva lijeka (liposolubilnost i vezanje na proteine plazme), klirens anestetika te maksimalna sigurna doza. Na distribuciju i metabolizam lokalnog anestetika utječu funkcija jetre i kardiovaskularni status bolesnika. Toksični učinci u CNS - nastaju zbog blokade inhibitornih puteva gama amino-maslačne kiseline (GABA) u kori mozga i direktno su povezani s aktivnošću pojedinog lokalnog anestetika. Zbog toga se pojavljuju ekscitatorni simptomi kao što su vrtoglavica, mučnina i pospanost, zatim vizualni i slušni poremećaji, šum u ušima, drhtanje, nerazgovijetan govor. Pogoršavanjem stanja dolazi do toničko – kloničkih grčeva, depresije CNS uz depresiju disanja te respiratornog zastoja. Acidoza i hiperkarbija mogu pojačati toksični učinak lokalnih anestetika na CNS zbog stimulacije moždanog protoka i smanjenog vezanja na protein plazme [64,65].

Toksični učinci u KVS očituju se izravnim djelovanjem na srčani mišić blokadom Na kanala srca uz interferenciju s Ca kanalima te smanjenjem sinteze adenozin-tri-fosfata (ATP) u mitohondrijima kardiomiocita. Posljedice su usporavanje provođenja impulsa uz

produljeni PR interval, atrioventrikularni blok te razvoj ventrikularnih disritmija (ventrikulske ekstrasistole, torsade de pointes, ventrikulska fibrilacija). KVS toksičnost se pojavljuje kod 2-4 puta većih doza od onih koje uzrokuju toksičnost u CNS-u. Klinička su istraživanja pokazala da lijevi izomeri lokalnih anestetika uzrokuju manje toksičnih pojava, poput ropivakaina koji je četiri puta manje toksičan od bupivakaina [66].

Lokalni toksični učinci ograničeni su na mjesto aplikacije u obliku neurotoksičnosti i miotoksičnosti. Lokalna neurotoksičnost uzrokovana je visokom koncentracijom lokalnog anestetika (5% lidokain) te djeluje na promjene homeostaze kalcija u plazmi promjene mitohondrijskog potencijala. Simptomi lokalne toksičnosti mogu biti prolazni ili trajni.

#### **Prevenција toksičnosti lokalnih anestetika:**

a) uvijek treba biti jako oprezan kod primjene, b) postaviti praćenje elektrokardiograma (EKG), krvnog tlaka, periferne saturacije (SpO<sub>2</sub>), c) komunicirati s bolesnikom tijekom primjene lokalnog anestetika, d) biti oprezan s doziranjem lokalnog anestetika kod starijih bolesnika, bolesnika s oslabljenom funkcijom srca i jetre, niskim koncentracijama proteina u plazmi, e) pažljivo aspirirati svakih 3-5 ml, f) sporije injiciranje lokalnog anestetika < 20 ml/min, g) monitorirati bolesnika 30 min nakon velike doze lokalnog anestetika, h) biti spreman na terapijsko zbrinjavanje sistemske toksičnosti s lokalnim anestheticima, i) imati spremnu 20% intralipidnu otopinu za upotrebu te razmotriti njezino davanje prilikom sumnje na toksičnost kako bi prevenirali kardiotoksičnost [67].

### **Terapija sistemske toksičnosti lokalnih anestetika:**

- a) oksigenacija i ventilacija 100% kisikom,
- b) spriječiti pojavu grčeva, a ako se pojave dati diazepam 2 – 5 mg i.v. ili kratko djelujući barbiturate,
- c) imati pribor za relaksaciju i intubaciju,
- d) izbjegavati leptosukcin ako je nastala intoksikacija eksternim lokalnim anestheticima,
- e) pripremiti se za kardiopulmonalnu reanimaciju,
- f) kod kardiovaskularne toksičnosti pripremiti 0,9% fiziološku otopinu,  $\alpha$  i  $\beta$  agoniste, atropine i antiaritmike,
- g) izostaviti inhibitore fosfodiesteraze tri zbog hipotenzivnog učinka i razvoja ventrikulskih aritmija [68],
- h) pripremiti vazokonstriksijske lijekove (adrenalin, efedrin), i) pripremiti lipidnu emulziju(20% intralipid) prema protokolu:
  - primijeniti injekciju i.v. bolusa Intralipid 20% 1.5ml/kg kroz 1 min (oko 100 ml)
  - kontinuirana infuzija 0,25 ml/kg po min(oko 500 ml kroz 30 min)
  - ponavljati bolus svakih 5 min do oporavljanja cirkulacije ili maksimalne doze 3 ml/kg
  - nastaviti s infuzijom (minimalno 30 min) te u slučaju pada krvnog tlaka povisiti dozu na 0,5 ml/kg
  - preporučena maksimalna doza je 8 ml/kg [69].

Od drugih alergijskih reakcija javljaju se katekolaminske reakcije u obliku straha, tahikardije, tahipneje, drhtavice, nemira, hipertenzije, koje liječimo  $\alpha$  i  $\beta$  antagonistima te benzodiazepinima.

## **1.2. Podjela regionalne anestezije**

Regionalna anestezija se dijeli prema mjestu i načinu primjene lokalnog anestetika na:

- a) površinsku anesteziju (koža, sluznice)
- b) infiltracijsku anesteziju
- c) intravensku regionalnu anesteziju
- d) anesteziju perifernih živaca i živčanih spletova
- e) neuroaksijalnu anesteziju (subarahnoidalna, epiduralna, kaudalna)

### **1.2.1. Površinska anestezija**

Postiže se primjenom lokalnih anestetika obliku spreja, tekućine, supozitorija, kreme, masti ili gela na površinu kože ili sluznice. Od lokalnih anestetika najčešće se primjenjuju lidokain, tertakin, kokain. Nedostatak je što su pripravci kratkog analgetskog trajanja. Sprejevi i tekućine se često primjenjuju za anesteziju usne i nosne šupljine prije endoskopskih pretraga ili intubacije. Površinska anestezija se primjenjuje u kirurgiji oka (operacije katarakte), uha (operacije bubnjića) i nosa (kokainska dekongestija sluznice) u kombinaciji s lokalnom ili općom anestezijom[70].

### **1.2.2. Infiltracijska anestezija**

Vrsta anestezije koja se izvodi injiciranjem lokalnog anestetika u kožu, potkožje ili mišić radijalno iz središta područja koje treba anestezirati (izravna infiltracija) ili injiciranjem radijalno iz dvije točke s obje strane operacijskog polja (blokada polja). Upotrebljava se kao samostalna tehnika u kirurgiji oka, nosa, uha, usne šupljine, gornjih dišnih putova te stomatologiji. Također treba spomenuti i tehniku infiltracije lokalnih anestetika kod primarne obrade rane (koja nije inficirana), te intra i postoperacijsku infiltraciju kirurške

rane putem jednokratne infiltracije ili kontinuirane primjene pomoću ranskih katetera za poslijeoperacijsku analgeziju. Kontinuirane tehnike imaju bolji učinak i primjenjuju se u gotovo svim granama kirurgije [1,71].

### **1.2.3. Intravenska regionalna anestezija (IVRA)**

Tehnika regionalne anestezije opisana prvi put 1908 g. od strane njemačkog kirurga A.G. Biera [72]. Tehnika je neko vrijeme bila zanemarena da bi se revitalizirala šezdesetih godina 20 stoljeća (1963 g. Homles) [73]. Indicirana je za kraće kirurške zahvate (do sat vremena) na šaci, podlaktici, stopalu i skočnom zglobu. Nastup anestezije i mišićne relaksacije je unutar 5 – 10 min od primjene lijeka. Mehanizam nastupa anestezije kod IVRA –e tumači se difuzijom lokalnog anestetika iz vena u okolno tkivo uz zahvaćanje perifernih živaca te samom ishemijom perifernih živčanih vlakana na mjestu pritiska manžete. Postoje razne kombinacije otopina lokalnih anestetika (2% lidokain, 0,5% lidokain, 0,5% prilokain) no lidokain ostaje prvi izbor s maksimalnom dozom od 3 mg/kg. Najveći rizik kod ove vrste anestezije je sustavna toksičnost koja se može pojaviti nakon otpuštanja manžete [43,44]. Treba napomenuti da je kod operacija nogu zabilježena pojavnost propuštanja određene količine lokalnog anestetika pored napuhane manžete u 100% bolesnika dok kod operacija ruku u 25% bolesnika [74].

#### **1.2.4. Anestezija perifernih živaca i živčanih spletova**

Periferni živčani blok je tehnika kojom injiciranjem lokalnog anestetika u blizini živaca inhibiramo osjet, motorički podražaj i bol određene regije u tijelu [36]. Za identifikaciju se koriste neurostimulator (1912.g. Von Perthes) i/ili ultrazvuk (1978. G. La Grange) [75]. Za izvođenje boka najčešće se koriste aminoamidski lokalni anestetici: lidokain, bupivakain, levopupivakain te ropivakain. Uz njih se primjenjuju i pomoćni dodatni lijekovi (adrenalin, klonidin i opioidi u različitim kombinacijama) koji služe za poboljšavanje i produžavanje analgetskog učinka te ovisno o doziranju mogu produžiti vrijeme osjetne i motoričke blokade [75,76]. Kontraindikacije su prisutne u manjem broju nego kod neuroaksijale anestezije ali također postoje kao apsolutne i relativne. Apsolutne su: alergija na lokalne anestetike, odbijanje bolesnika, nekooperativnost, infekcija na mjestu primjene. Relativne uključuju: kardiovaskularni poremećaje - prijeteći ili manifestni šok, bradiaritmija, AV blok 3 stupnja, teška aortna i mitralna stenoza, trombociti ispod  $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , te antikoagulativna terapija[36]. Treba naglasiti da su ove preporuke važne kod blokova koji imaju komunikaciju s epiduralnim prostorom (paravertebralni i blok lumbalnog spleta) zbog mogućnosti nastanka hemodinamske nestabilnosti i hematoma na mjestu primjene sa širenjem u epiduralni prostor [77]. Stoga je vrlo važno pridržavati se smjernica za primjenu tehnika regionalne anestezije i analgezije kod bolesnika na antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji (Regional Anesthesia and Pain Medicine; May/June 2015) [78]. Od ostalih komplikacija najčešće su one neurološke u obliku prolaznih parestezija, infekcije na mjestu kontinuirane primjene bloka te toksičnost zbog prevelike doze lokalnog anestetika [43,79]. Postoji mnogo vrsta perifernih živčanih blokova: blokovi glave i vrata, blokovi gornjeg i donjeg uda, bokovi trupa. Ovdje ćemo dati kratki osvrt na periferne

živčane blokove koji su najčešći u kliničkoj praksi. Od blokova gornjeg uda izdvojili smo blokove ramenog spleta koje možemo blokirati na interskalenskoj, supraklavikularnoj, infraklavikularnoj i aksilarnoj razini. Blokovi ramenog spleta omogućuju izvođenje većine operativnih zahvata na gornjem ud, umanjuju stresni odgovor na kirurški zahvat uz bolju postoperacijsku analgeziju, rezultiraju povećanim protokom krvi u gornjem ud te brži postoperacijski oporavak [80].

**Interskalenski blok** se upotrebljava za kirurgiju ruke uključujući i rame. Blok se izvodi najčešće kombinacijom neurostimulatora i ultrazvuka (linearna sonda) u obliku jednokratne doze ili postavljanjem katetera za kontinuiranu analgeziju. Komplikacije vezane uz ovaj blok su infekcija, hematoma, sistemska toksičnost, ozljeda živca, totalna spinalna ili epiduralna anestezija, Hornerov sindrom (ptoza, hiperemija konjunktive na strani primjene bloka, enoftalmus), diafragmalna paraliza (zbog anestezije živca frenikusa gotovo u 100% slučajeva), Bezold-Jarischov reflex (hipotenzija, bradikardija, mučnina pa i asistolija) [81]. Kontraindikacije: apsolutne i relativne koje su navedene kod svih perifernih živčanih blokova s posebnim osvrtom na plućnu funkciju bolesnika jer je kod ovog bloka često anesteziran frenični živac (n. phrenicus) pa se ne preporučuje primjena kod bolesnika koji ne mogu tolerirati 25% redukciju plućne funkcije. Treba paziti na dubinu i položaj katetera za trajnu analgeziju kako ne bi došlo do spinalnog bloka [36,82,83].

**Supraklavikularni blok** upotrebljava se za cjelokupnu kirurgiju ruke osim ramena. Razlog je visoka uspješnost i mjesto primjene na nivou podjeljaka (lat. divisio) neposredno iznad klavikule. Upotreba ultrazvuka revitalizirala je ovu tehniku te smanjila ukupne doze lokalnih anestetika potrebnih za anesteziju. Najčešća komplikacija ove tehnike je bio pneumotoraks u 0,5-6% bolesnika koji se pojavljuje nakon 24 h od primjene blokade, no



danas je upotrebom ultrazvuka ovo znatno rjeđa komplikacija. Od drugih komplikacija treba navesti pojavu anestezije freničnog živca u 40 – 60 % i Hornerov sindrom u 70% slučajeva. Kontraindikacije su iste kao i kod drugih perifernih živčanih blokova (36,84).

**Infraklavikularni blok** upotrebljava se kao i supraklavikularni za anesteziju lakta i podlaktice. Izvodi se neurostimulatorom i ultrazvukom oko 2,5 cm ispod lateralnog ruba klavikule. Primjena ultrazvuka uvelike je proširila ovu tehniku jer nije potrebno micanje uda u abdukciju pod 90% kao kod aksilarnog bloka te se smanjila pojavnost pneumotoraksa. Istraživanja su pokazala da je infraklavikularni blok primijenjen ultrazvukom ili neurostimulatorom najuspješniji blok ramenog živčanog spleta [85].

**Aksilarni blok** se koristi od 1884 g. (Halsted) za anesteziju lakta, podlaktice i šake. Izvodi se pomoću ultrazvuka i neurostimulatora. Ruka se postavlja u abdukciju i vanjsku rotaciju, a nadlaktica i podlaktica se nalaze pod kutem od 90% u odnosu na rame. Blokada se izvodi primjenom lokalnog anestetika oko svakog živca pojedinačno ako se koristi ultrazvuk ili primjenom jedne ili dvije injekcije oko aksilarne arterije u pazušnoj regiji. Primjena ultrazvuka omogućila nam je vizualizaciju mišićno – kožnog živca [latinski nervus (n.) musculocutaneus] kojim se postiže anestezija kože srednjeg dijela nadlaktice te sprječava bolnost kod primjene Esmarchove poveske [86]. Komplikacije su nakon uvođenja ultrazvuka svedene na minimum jer se smanjio rizik od intoksikacije lokalnim anestetikom zbog redukcije doze (na 2 – 5 ml po živcu), te se vrlo rijetko pojavljuje nastanak hematoma, ozlijede živca ili infekcije [87].

**Periferni živčani blokovi donjeg uda su:** blok lumbalnog spleta (lat. Plexus lumbalis – psoas compartment block), blok bedrenog (lat. n. femoralis) i blok sjednog živca (lat.n. ishiadicus).

**Blok slabinskog spleta** (lat. Plexus lumbalis – psoas compartment block). Lumbalni splet nastaje od četiri korijena slabinskih (lat. Lumbalis ) spinalnih živaca na razini L1 do L4. Glavni ogranci spleta su n. iliohypogastricus, n. genitofemoralis, n. ilioinguinalis, n. femoralis, n. cutaneus femoris lateralis i n. obturatorius. Indikacije za upotrebu bloka su analgezija kod operacija kuka ili koljena, kod dječjih operacija nogu, femoropoplitealni bypass te analgezija za porod [88]. Blok se izvodi kombinacijom neurostimulatora i ultrazvuka tako da bolesnik leži na zdravom boku s flektiranim nogama u kuku uz vidljivu patelu i mišiće natkoljenice. Na udaljenosti 3 – 4 cm od trnastog nastavka slabinskog kralješka izvodi se blok uvođenjem neurostimulacijske igle samostalno ili uz kontrolu ultrazvukom [89]. Prilikom uvođenja neurostimulacijske igle upotrebljava se jakost struje od 1,5 mA te se dobivaju kontrakcije musculusa quadricepsa i patele na dubini od 6 – 8 cm. Lokalni anestetik ( 20 – 30 ml) se daje prilikom održanih kontrakcija uz stimulaciju od 0,5 – 1.0 mA. Stimulacija vrijednostima nižima od 0,5 mA značila bi da se igla nalazi intraduralno (duralna ovojnica na ovom mjestu proteže se na živčani snop) a davanje lokalnih anestetika u ovaj prostor može uzrokovati epiduralnu anesteziju [36]. Zbog komunikacije s epiduralnim prostorom ovaj blok se s drugim vrstama paravertebralnoga bloka naziva perineuroaksijalni blok [77].

**Blok bedrenog živca (lat.block nervus.femoralis)** nastaje od prednjih korijena spinalnih živaca L2 – L4 te se koristi za operacije i postoperacijsku analgeziju na prednjem djelu bedra i koljena [90-92]. Smješten je ispod široke fascije (lat. fascia lata) i crijevne fascije (lat. fascia iliaca), a nalazi se s vanjske strane bedrene arterije. U kombinaciji s poplitealnim blokom postiže se kompletna anestezija potkoljenice. Izvodi se pomoću neurostimulatora i/ ili ultrazvuka. Komplikacije vezane uz ovaj blok su: infekcija na mjestu

primjene, hematoma, punkcija krvne žile, ili ozljeda živca ako se daje lokalni anestetik uz bolnost i pojačan otpor pri jakosti struje < 0,2 mA [36,93].

**Blok sjednog živca (n. ishiadicus block)** nastaje od križnog spleta (L4 – L5, S1- S3). Koristi se za postoperacijsku analgeziju kod operacije koljena, kod kirurgije gležnja i stopala [94]. Izvodi se pomoću neurostimulatora i/ili ultrazvuka. Postoji više pristupa za izvođenje boka ( prednji, stražnji, litotomijski i lateralni pristup) [36]. U poplitealnoj jami se dijeli na n. tibialis i n. peroneus communis gdje se vrlo često blokira za anesteziju potkoljenice[95]. Primjena ultrazvuka uvelike je olakšala izvođenje bloka izbjegavajući tako punkciju bedrene arterije ( lat. arteria femoralis) i potrebu za definiranjem detaljnih geometrijskih orijentacijskih točaka. Nadalje zbog preciznosti primjene bloka smanjena je ukupna količina primjenjenog lokalnog anestetika te time smanjena mogućnost pojave intoksikacije [96].

**Blokovi trupa** sastoje se od interkostalnog, paravertebralnog, ilioingvinalnog, iliohipogastričnog, TAP (transversus abdominal plane) bloka te bloka ovojnice m. rectusa. S obzirom na kliničku praksu detaljnije ćemo opisati paravertebralni i TAP blok.

**Paravertebralni blokovi-** Primjenjuju se na vratnom, grudnom i slabinskom nivou sa širokom primjenom u cijelokupnoj kirurgiji trupa [3,7-24]. Budući da je paravertebralni blok na grudnom nivou tema ove disertacije, detaljan osvrt ćemo napraviti u daljem tekstu.

**TAP (transverses abdominal plane)** blok je periferni živčani blok predviđen za anesteziju živčanih ogranaka prednjeg dijela trbuha (od Th 6 – L1) nivoa. Prvi put je opisan 2001. g. (Rafi) te primijenjen slijepom tehnikom u područje Petitovog trokuta [97]. Klasična metoda primjenom tehnike “dva popa” uvodi se 2008.g. (O’ Donnell) [98]. Lokalni anestetik se injicira između unutarnjeg kosog i poprečnog trbušnog mišića u medioaksilarnoj liniji

neposredno iznad grebena bočne kosti (lat. crista iliaca) te analgetski pokriva područje ispod pupka na strani primjene bloka. Upotreba ultrazvuka uvelike je olakšala i povećala uspješnost primjene bloka [99]. Klinička istraživanja su dokazala veliku uspješnost za terapiju intra i postoperacijske boli u abdominalnoj kirurgiji, ginekologiji, urologiji [100-102]. Komplikacije su rijetke i povezane su s izvođenjem bloka bez ultrazvuka te uključuju intrahepatičku i intraperitonealnu injekciju, hematoma mokraćnog mjehura te intoksikaciju lokalnim anestetikom [103].

### **1.2.5. Neuroaksijalna anestezija**

Sastoji se od subarahnoidalne, epiduralne i kaudalne primjene lokalnog anestetika.

**Subarahnoidalna anestezija** znači unošenje anestetika injekcijom ili kateterom u subarahnoidalni prostor spinalnog kanala niže od razine završetka kralježnične moždine (lat. conus medullaris). U odraslih, kralježnična moždina završava u razini drugog lumbalnog (L2) kralješka a kod djece do L3. Punkcija za subarahnoidalnu anesteziju se izvodi u razini između L2/L3 : L3/L4 te L4/L5. Kao orijentacija služi zamišljena linija između najviših točaka ilijačnih krista (interkristalna ili Touffierova linija) koja bi se trebala nalaziti na razini L4 [36]. Zbog varijacija u anatomske građi, Touffierova linija je često nepouzdana te se ne preporuča primjena spinalne anestezije iznad L3 zbog punkcije leđne moždine [104]. Koristi se za operacijske zahvate ispod pupka [ingvinalne kile, urološke zahvate ispod grudnog (lat. thoracic) 10, ginekološke zahvate ispod Th6]. Trajanje analgezije je obično od 2 do 4 h ovisno o vrsti lokalnog anestetika. Analgetski učinak se znatno produžuje dodavanjem različitih lijekova lokalnim anestheticima poput: opioida, vazokonstriktora, klonidina, neostigmina, ketamina, kortikosteroida [105]. Kontraindikacije za izvođenje subarahnoidalne i epiduralne anestezije su apsolutne - sklonost krvarenju,

hipovolemija, odbijanje bolesnika, sepsa lokalna i sustavna, akutna neurološka bolest/povećanje intrakranijskog tlaka, teška aortna stenoza, preeklampsija ako je prisutna toksemija uz niske trombocite  $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ . Relativne su: infekcija na mjestu primjene anestezije, nepoznato vrijeme trajanja operacije [1,36]. Komplikacije subarahnoidalne anestezije su: spinalni hematoma, hipotenzija, bradikardija, mučnina, povraćanje, postpunkcijska glavobolja i neurološke komplikacije (ozljeda živaca, sindrom kaude ekvine, arahnoiditis, meningitis,) [106-109].

**Epiduralna anestezija** je primjena lokalnog anestetika injekcijom ili kateterom u epiduralni prostor u vratnom (cervikalnom), grudnom (torakalnom), slabinskom (lumbalnom), sakralnom (kaudalni blok) prostoru. Epiduralni prostor se proteže od velikog otvora (foramen magnum) na lubanji pa do sakralnog otvora (hiatus sacralis). Epiduralna anestezija koristi se samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom za zahvate u ortopediji, traumatologiji, vaskularnoj, kardijalnoj, plastičnoj, abdominalnoj kirurgiji, otorinolaringologiji, ginekologiji i opstetriciji, [110-112]. Komplikacije epiduralnog bloka su: punkcija dure, totalna subarahnoidalna anestezija, masivni epiduralni i subduralni blok, intravenska toksičnost, hipotenzija, urinarna retencija, mučnina i povraćanje [113-116].

**Kaudalna anestezija** uključuje unošenje otopine lokalnog anestetika injekcijom ili kateterom u epiduralni prostor kroz sakralni otvor. Vrlo je pogodna za operacije ingvinalne i femoralne kile, perineuma, analnog otvora i rektuma te ginekološke operacije poput vaginalne histerektomije. Koristi se i u ortopedskim operacijama koljena i kuka za postoperacijsku analgeziju [117]. Također je vrlo korištena tehnika u pedijatrijskoj anesteziji za poslijeoperacijsku analgeziju nakon operacije ingvinalne kile, cirkumcizije te orhidopeksije i reparacije hipospadije [118,119]. S obzirom na učestalu primjenu

ultrazvuka u regionalnoj anesteziji preporučuje se njegova primjena kod neuroaksijalnih blokova kako bi se komplikacije maksimalno izbjegle [120].

### **1.3. Neurostimulator**

#### **1.3.1. Uvod**

Početak razvoja neurostimulatora potječe iz 1912 g. (Perthes) a njegova upotreba traje još i danas. U regionalnoj anesteziji on je metoda koja upotrebljava električnu stimulaciju niskog intenziteta do 5 mA i kratkog trajanja [0,05 – 1 milisekunda (ms)] frekvencije 1 – 2 Hertz (Hz.), za dobivanje odgovarajućeg odgovora (mišićna kontrakcija) a u svrhu lokalizacije živčanih vlakana putem igle. Neurostimulator negativnim pulsni valom smanjuje prag depolarizacije [sa - 90 (milivolt) mV – 55 mV] na pozitivnoj vanjskoj membrani živčanog vlakna. Mijelinizirana vlakna ( $A\alpha$  i  $A\beta$ ) imaju niži prag podražaja zbog brže provodnje impulsa te im je potrebno kraće vrijeme stimulacije za razliku od nemijeliniziranih (C vlakana). Time se postiže motorni odgovor kraćim vremenom stimulacije uz izbjegavanje pojave bolnog podražaja (C – vlakna). Cilj je injicirati određenu količinu lokalnog anestetika u neposrednu blizinu živca te postići zadovoljavajuću perioerativnu osjetnu i motoričku blokadu [121].

### **1.3.2. Klinička primjena**

Upotrebljava se kao tehnika za lokalizaciju gotovo svih živčanih spletova i perifernih živaca [122]. Također se koristi za postavljanje perifernih živčanih katetera, ali i za potvrđivanje položaja već postavljenih epiduralnih katetera [123,124]. Postoje dva načina lokalizacije živčanih vlakana neurostimulatorom: transkutana i perkutana neurostimulacijska lokalizacija. Transkutana lokalizacija vrši se pomoću neurostimulacijskih olovaka za lokalizaciju živaca do maksimalne dubine 3 cm. Transkutana stimulacija često je zabilježena od strane bolesnika kao trnjenje ili lagana vrućina. Perkutana neurostimulacijska lokalizacija je kombinacija transkutane lokalizacije uz primjenu standardne igle za izvođenje perifernih živčanih blokova [125].

### **Praktična primjena neurostimulatora**

Postavljanje početnih vrijednosti za izvođenje pojedinog bloka ovise o lokalizaciji živčanih vlakana. Za površna živčana vlakna odgovara početna vrijednost jakosti od 1 mA s 0,1 – 0,3 ms trajanjem stimulacije. Za dublja živčana vlakna početna jakost je između 1,5 mA – 3 mA sve dok se ne postigne zadovoljavajući mišićni odgovor i udaljenost od živčanih vlakana. Nakon postizanja mišićnog odgovora jakost podražaja se spušta na vrijednosti između 0,2-0,5 mA uz trajanje 0,1 ms (kraći vremenski podražaj je bolji za određivanje udaljenosti od živčanog vlakna) [122]. Jednom kad se postigne odgovarajući mišićni odgovor uz jakost podražaja od 0,2-0,5 mA treba injicirati lokalni anestetik. Davajući male test doze lokalnog anestetika dolazi do gubitka mišićne stimulacije, a time i sigurnosti u pravilnu lokalizaciju. Stoga je dokazano da davanjem malih volumena 5% glukoze (koja je niske provodljivosti) ne dolazi do gubitka mišićne kontrakcije [126]. Treba zapamtiti da

odsutnost mišićnog odgovora pri jakosti stimulacije od 1,5 mA ne isključuje intraneuralni položaj neurostimulacijske igle. Ako je prisutan mišićni odgovor na stimulaciju pri jakosti podražaja  $< 0,2 - 0,3$  mA vrlo je vjerojatno da se igla nalazi intraneuralno ili intrafascijalno.

## **1.4. Ultrazvuk**

### **1.4.1. Fizika ultrazvuka**

Zvučni valovi frekvencije iznad vrijednosti koje čuje ljudsko uho [od 20 hertz (Hz) – 20 kilohertz (kHz)] pripadaju ultrazvučnim valovima. Najčešća ultrazvučna frekvencija koja se koristi u medicinsko dijagnostičkim svrhama je između 2 – 15 megahertza (MHz). Brzina širenja ultrazvuka ovisi o gustoći i kompresibilnosti sredstva kojim se širi. Brzina širenja ultrazvučnih valova u mekim tkivima iznosi u prosjeku 1540 m/s (metara u sekundi). Treba naglasiti da ultrazvučni valovi ne mogu prolaziti kroz plućno i koštano tkivo [127]. Svaka sonda se sastoji od piezoelektrične pločice koja za stvaranje ultrazvučnih valova koristi inverzni piezoelektrični efekt. Djelovanjem električnog polja piezoelektrična pločica se deformira tako da se proširuje ako je polje u jednom smjeru, a steže ako je polje suprotnog smjera. Takva pojava se naziva inverzni piezoelektrični efekt te ju koristimo za dobivanje mehaničkih vibracija pločice visoke frekvencije. Sonda koju koristimo za pregled može se koristiti kao odašiljatelj i kao primatelj ultrazvučnih valova. Kada služi za primanje ultrazvučnih valova onda radi na inverzan način te dolazi do pojave električkog signala (napona) na piezoelektričnoj pločici (piezoelektrični efekt).



### **Nazivlje (terminologija) u ultrazvuku:**

f – frekvencija u Hertzima (Hz)

$\lambda$  - valna duljina u metrima (m)

v - brzina širenja ultrazvuka (približno 1540 m/s u mekim tkivima) =  $f \times \lambda$

$\rho$  – gustoća određene tvari

$\kappa$  – krutost, pokazuje otpor materijala podložnog kompresiji

z- zvučni otpor (acoustic impedance) određuju koliki će biti udio reflektiranih valova u

odnosu na upadne ultrazvučne valove

- koeficijent prigušenja ( eng. attenuation coefficient) koji se koristi kod pregleda gdje je potrebna viša frekvencija a manja prodornost. Prolaskom kroz tkivo ultrazvučni valovi se odbijaju (reflektiraju), raspršuju i apsorbiraju. Refleksija ovisi o vrsti tkiva kroz koje valovi prolaze te kutu pod kojim prolaze. Raspršivanje je preusmjeravanje valova u razne smjerove zbog različite gustoće tkiva. Kao posljedica toga dolazi do slabljenja (atenuacije) ultrazvučnog snopa. Dakle što je veća frekvencija ultrazvučnog vala, veća je njegova apsorpcija i slabljenje [36,127]. Stoga se za površinske strukture koriste više frekvencije (6-12 MHz) valova te se time dobiva bolja kvaliteta slike, a za dublje strukture moraju se koristiti niže frekvencije (3-5 MHz). Naprave što se prislanjaju uz tijelo pacijenta i sadrže jedan ili više ultrazvučnih pretvarača nazivaju se ultrazvučne sonde. Prema konstrukciji i načinu rada sonde mogu biti mehaničke i elektroničke dok prema obliku razlikujemo linearne, konveksne i sektorske sonde. Mehaničke sonde (isključivo sektorske) imaju nekoliko kristala koji rotiraju u kućištu oko svoje osi a pokreću se sinkrono elektromotorom smještenim u dršci sonde. Elektroničke sonde se sastoje od niza piezoelektričnih kristala koji po skupinama odašilju i prihvaćaju ultrazvučne valove. Elektroničke sonde mogu biti

linearne (7,5-15 MHz), zakrivljene (konveksne 2,5-5 MHz) i sektorske (2-3 MHz) [128].

Danas se u ultrazvučnoj dijagnostici najčešće upotrebljavaju dva tipa uređaja: ultrazvučni ehoskopi te uređaji koji rade na Dopplerovom principu.

### **Ultrazvučni ehoskopi**

Njihova primjena se temelji na pojavama refleksije i apsorpsije ultrazvučnih valova. Koliko će se valova odbiti (reflektirati) ovisi o akustičkim otporima tkiva. Dakle što je razlika u akustičkim otporima veća biti će veće i odbijanje (refleksija). Nakon odbijanja (refleksije) od tkiva ultrazvučni valovi se vraćaju do sonde koja ih detektira. Ultrazvučni odjeci na ekranu se prikazuju u obliku:

- A prikaza (Amplitude mode)
- B prikaza (Brightness mode)
- M prikaza (Motion mode)

**A- prikaz** je najstariji (1930.g.) i najjednostavniji ultrazvučni modalitet. Temelji se na odašiljanju jednog pulsog ultrazvučnog vala i čekanju njegovog povratnog signala. Odjeci su prikazani kao jednodimenzionalni šiljci na grafu koji koreliraju s dubinom ili udaljenosti reflektora. Udaljenost reflektora određuje se na temelju poznavanja prosječne brzine širenja ultrazvuka kroz meko tkivo (1540 m/s) i vremena potrebnog da se odjek vrati. Ne koristi se u regionalnoj anesteziji već u neurologiji i oftalmologiji [129].

**B - prikaz** ostvaruje dvodimenzionalnu sliku. Odjeci se prikazuju kao svijetle točke koje prikazuju reflektore u dvodimenzionalnoj slici. Šiljci koji su bili prisutni u A - prikazu sada su pretvoreni u točke različite svjetline u B – prikazu. Svjetlina točaka koje predstavljaju odjeke proporcionalna je njihovoj amplitudi pa se to naziva prikazom sa sivom skalom. Sada su u upotrebi ultrazvučni ehoskopi s „živom“ („real time“) slikom kako bi se

omogućilo promatranje gibajućih struktura u tijelu (srce). Postoje različite vrste sonde s horizontalnom (linearnim), vertikalnim i rotirajućim nizom pretvarača. Danas predstavlja primarni prikaz koji se koristi u regionalnoj anesteziji [130].

**M – prikaz** se upotrebljava za prikazivanje jače reflektiranih struktura u tijelu putem jednog ultrazvučnog snopa. Tu je prikaz u dva dijela: na ordinati je prikaz reflektirajuće strukture a na apscisi protok u tekućem vremenu. Koristi se za prikaz srca odraslih i fetusa dok mu je kod regionalne anestezije primjena neznatna [127,131].

**Dopplerov prikaz ( Doppler effect)** je pojava kod koje će prijammnik (detektor) registrirati drugačiju frekvenciju od one koju emitira izvor ako se izvor vala i prijammnik relativno gibaju jedan prema drugom Ako se prijammnik i izvor vala udaljavaju, frekvencija koju prima prijammnik je niža od odaslane, a ako se približavaju, frekvencija koju prima prijammnik viša je od odaslane. Razlika odaslane i primljene frekvencije se naziva Dopplerovim pomakom. U medicini se Dopplerov pomak primjenjuje tako da se ultrazvuk usmjerava na pokretne reflektore ( eritrocite u krvnim žilama) iz čega se određuje brzina i karakteristike protoka krvi. Uređaji na Dopplerovom principu mogu biti impulsni ili kontinuirani. Uređaji s kontinuiranom emisijom ultrazvučnih valova imaju dva piezoelektrična kristala (odašiljač i prijammnik), oba smještena u zajedničkoj sondi. Dakle, odašiljač emitira kontinuirano ultrazvučne valove, a prijammnik detektira reflektirane valove i njihovu frekvenciju uspoređuje s frekvencijom upadnog vala [127]. Postojanjem razlike između njih znači da se ultrazvučni val odbio od nekog reflektora u pokretu. Ovakav uređaj služi samo za detekciju gibanja jer nije osjetljiv na smjer gibanja [132]. Stoga koristimo uređaje koji rade na Dopplerovom principu, ali s impulsima ultrazvuka. Impulsni Doppler

uređaj može selektivno mjeriti brzinu kretanja reflektora (eritrocita) na raznim dubinama ali ima poteškoće prilikom mjerenja velikih brzina protoka na velikim dubinama u tijelu.

#### **1.4.2. Primjena ultrazvuka u regionalnoj anesteziji**

Upotreba ultrazvuka u regionalnoj anesteziji kreće još od sedamdesetih godina 20 stoljeća (1978 g.) kad je upotrebom Dopplera označeno mjesto primjene supraklavikularnog bloka [133]. Prva primjena ultrazvuka za izvođenje perifernih blokova potječe iz 1994. g. [134]. Dosadašnja upotreba ultrazvuka u regionalnoj anesteziji zasniva se na dvodimenzionalnom prikazu u B modu sa zadovoljavajućom kvalitetom. Ultrazvuk omogućuje prepoznavanje vrlo malih živčanih struktura (u dječjoj anesteziji) te poboljšava i ubrzava blokade živaca uz male doze lokalnih anestetika te manji broj bolnih pokušaja [135-138].

### **1.5. Hemodinamsko praćenje**

Hemodinamsko praćenje odnosi se na mjerenje tlaka, protoka i oksigenacije krvi u krvožilnom sustavu. Također se odnosi na upotrebu invazivne tehnologije za pružanje kvantitativnih informacija o žilnom kapacitetu, volumenu krvi, učinkovitosti crpke i perfuziji tkiva.

#### **1.5.1. Metode hemodinamskog praćenja**

Postoje brojne metode za hemodinamsko praćenje koje se razlikuju po stupnju invazivnosti, principu rada i po mjerenim parametrima. Svima je zajednička karakteristika mjerenje minutnog volumena srca kao najvažnijeg parametra protoka. S obzirom na vremenski

interval u kojem metode hemodinamskog praćenja mjere vrijednost minutnog volumena srca dijele se načelno na intermitentne i kontinuirane [139].

Najčešće korištene intermitentne metode su bolusna termodilucija plućnim arterijskim kateterom, PiCCO (eng. Pulse- induced contour cardiac output ) ili litij- dilucija (LiDCO – inicijalno kalibriranje) te transezofagusna ehokardiografija (TEE).

Najčešće korištene metode kontinuiranog praćenja su PiCCO i LiDCO (nakon inicijalnog kalibriranja podaci se ekstrapoliraju iz arterijske krivulje tlaka) te FloTracVigileo i LiDCO Rapid (algoritam koji analizira arterijsku krivulju korištenjem podataka dobivenim prethodnim mjerenjima određenih demografskih skupina po dobi i spolu – svakom nadogradnjom softvera preciznost je sve bliža kalibriranim metodama) [140].

Klinička prosudba kojom se odlučuje o primjeni vrste metode hemodinamskog praćenja temelji se na zbroju rizika od strane bolesnika i samog kirurškog zahvata. Što je rizik moguće hemodinamske nestabilnosti veći, to je primjena invazivnijih i složenijih metoda hemodinamike praćenja češća [141].

### **1.5.2. Vigileo/Flo Track sustav**

Ovo je minimalno invazivna metoda hemodinamskog praćenja koja nam daje kontinuirani prikaz hemodinamskih parametara očitavajući krivulju arterijskog tlaka. On je specifičan jer ne zahtijeva postavljanje centralnog venskog katetera (CVK) za dobivanje hemodinamskih parametara te time smanjuje rizik od pojave infekcije posredovan njegovim postavljanjem [142] . Za njegov uspješan rad dovoljno je postaviti kateter u radijalnu ili femoralnu arteriju te ga spojiti na pripadajući monitor. Nije ga potrebno kalibrirati što mu dodatno olakšava korištenje. Omogućuje mjerenje minutnog volumena srca [cardiac output

(CO)], srčani indeks [eng. cardiac index (CI)], sistemski vaskularni otpor [eng. systemic vascular resistance (SVR)], indeksirana vrijednost sistemskog vaskularnog otpora [eng. systemic vascular resistance index (SVRI)], udarni volumen [eng. stroke volume (SV)], indeks udarnog volumena [eng. stroke volume index (SVI)] i varijacija udarnog volumena [eng. stroke volume variation (SVV)]. Ukoliko imamo kateter za oksimetriju uz navedene parametre možemo dobiti centralnu vensku saturaciju ( $ScvO_2$ ). Uređaj izračunava hemodinamske vrijednosti uz pomoć matematičke formule analizirajući arterijsku krivulju. On u izračunavanju koristi i individualne demografske podatke svakog bolesnika (godine, težinu, visinu, spol) [143]. Algoritam upotrebljava bazične hemodinamske principe za određivanje SV iz krivulje arterijskog vala i uključuje puls za izračun minutnog volumena CO ( $CO = PR \times SV$ ). Sustav analizira krivulju arterijskog tlaka 100 puta u sekundi tijekom 20 sekundi stvarajući pritom 2000 podataka iz kojih se dobiva standardna devijacija arterijskog pulsnog vala ( $\sigma_{AP}$ ). Vrijednost pulsa (eng. pulse rate) dobiva se prema vrhovima arterijske krivulje. Udarni volumen je određen s tri različite vrijednosti: intenzitet pulsa (pulsatilnost), otpor (rezistencija) i rastezljivost.

$$CO = PR \times (\chi \times \sigma_{AP})$$

$\sigma_{AP}$  standardna je devijacija arterijskog pulsnog vala; mjeri se u mmHg a dobiva se izračunom na nivou svakog pulsnog vala.

$PR$  je vrijednost pulsa, dobivena brojem otkucaja u minuti iz vrhova krivulje arterijskog pulsa.

$\chi$  (Khi factor), predstavlja otpor (rezistencija) i rastezljivost te ima vrlo važnu ulogu u pretvaranju  $\sigma_{AP}$  [standardna devijacija arterijskog pulsnog vala (mmHg)] u mL (mililitar) /

otkucaju. Khi ( $\chi$ ) je dobiven iz: Langewouterove aortalne rastezljivosti, vrijednosti pulsa, srednjeg arterijskog tlaka, standardne devijacije srednjeg arterijskog tlaka te demografskih podataka bolesnika [144]. Langewouter je dokazao povezanost aortalne rastezljivosti s dobi, spolom i srednjim arterijskim tlakom [145]. Kao multivarijantna polinomalna jednadžba procjenjuje utjecaj otpor (rezistenciju) žila na pulsni tlak. Tlak pulsa je razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka te je usporediva s protokom. Zbog proporcijonalnih karakteristika između tlaka pulsa i udarnog volumena, tlak pulsa je uvršten u algoritam za dobivanje hemodinamskih vrijednosti.

## **1.6. Bispektralni indeks praćenja (BIS praćenje)**

Bispektralni indeks obrađen je elektroencefalogram (EEG), parametrom koji je posebno razvijen u svrhu praćenja moždane aktivnosti bolesnika tijekom anestezije ili sedacije. Ujedno je to i brojčana vrijednost koja korelira sa stanjem svijesti odnosno stupnjem budnosti [146]. Počinje se koristiti krajem 20. stoljeća a 2006 g. Američka agencija za hranu i lijekove [ eng. Food and Drug Administration (FDA)] odobrava njegovu upotrebu kod procjene stanja budnosti tijekom opće anestezije i sedacije odraslih osoba. Promjena EEG signala tijekom opće anestezije uključuje: povećanje prosječne amplitude i smanjenje prosječne frekvencije [147]. Vrijednosti BIS indeksa se kreću od 100 (budno stanje) do 0 (prikazuje se kao ravna, izoelektrična linija na EEG-u) dok vrijednosti između 40 i 60 osiguravaju adekvatni hipnotički efekt tijekom opće anestezije [148,149].

## **1.7. Paravertebralni blok**

### **1.7.1. Uvod i podjela**

Paravertebralni blok je tehnika primjene lokalnog anestetika u prostor koji se nalazi obostrano bočno uz kralježnicu, a naziva se paravertebralni prostor. On rezultira osjetnom blokadom određenog broja dermatoma, ovisno o načinu primjene [24]. Učinkovit je za terapiju akutne i kronične boli u području grudi, trbuha te gornjih i donjih ekstremiteta [150]. Njegova primjena započinje početkom 20. stoljeća (1905 g. Leipzig) kada je opisan od strane kirurga Hugoa Sellheima (1871–1936), za abdominalnu analgeziju. Nakon nekoliko desetljeća zapostavljanja, njegova primjena (od 1940tih) se ponovno uvodi kao anesteziološka tehnika uz postavljanje katetera za analgeziju (Eason & Wyatt 1979 g.) [24]. Paravertebralni blok se prema mjestu primjene dijeli na vratni, grudni i slabinski dio.

**Vratni paravertebralni blok** se primjenjuje od petog do sedmog vratnog kralješka za anesteziju i analgeziju, kod operacija gornjeg uda (posebno ramena kad nam je potrebna očuvana motorika u ruci) te kao terapija boli kod tumora koji infiltriraju vratni živčani splet (Pankostov tumor) [150,151]. Primjena se vrši na više načina, tehnika na gubitak otpora te upotrebom ultrazvuka i neurostimulatora. Za operacije na gornjem dijelu ruke (rame) vrši se punkcija na nivou petog i šestog korijena spinalnog živca a za operacije od lakta na niže na nivou sedmog i osmog korijena spinalnog živca. Od komplikacija kod ove vrste bloka može se javiti: intoksikacija lokalnim anestetikom, Hornerov sindrom, krvarenje, neuroaksijalno davanje lokalnih anestetika te intravertebralno postavljanje katetera za analgeziju [152]. S obzirom da nam je grudni (lat. torakalni) paravertebralni blok metoda



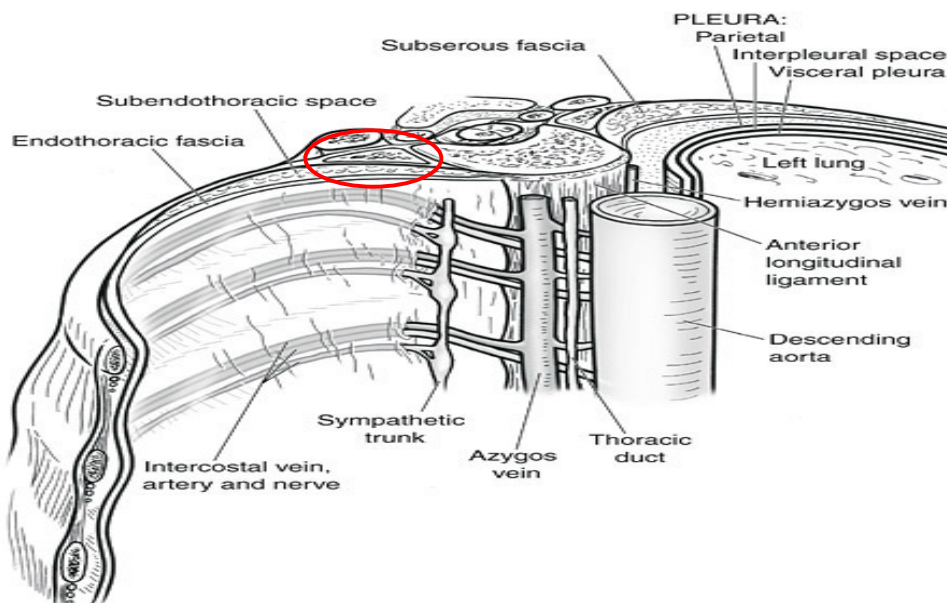
koju primjenjujemo u ovom istraživanju detaljnije ćemo njegove karakteristike opisati u nastavku teksta.

**Slabinski paravertebralni blok** se naziva i blok slabinskog spleta (lat. plexus lumbalis block – psoas compartment block). Njegova svojstva i primjena opisana je ranije u tekstu (stranica 19).

### **1.7.2. Anatomske karakteristike**

Grudni (lat. torakalni) paravertebralni prostor (TPVP) je klinastog oblika, smješten bočno s obje strane kralježnice [Slika 3]. Prednju i bočnu granicu čini parijetalna pleura, dok je baza prostora formirana od stražnjeg i bočnog dijela tijela kralješka, međukralježničnog diskusa i međukralježničnog otvora. Stražnji zid se sastoji od gornjeg kostotransferzalnog ligamenta koji se proteže između dva poprečna nastavka kralješka. Bočno od vrhova poprečnih nastavaka kralježaka prostor se nastavlja u međurebreni prostor. Paravertebralni prostor je podijeljen na dva dijela (prednji i stražnji) unutarnjom grudnom ovojnica (lat. fascia endothoracica). Ona u TPVP prijanja uz rebra a medijalno se stapa s periostom na sredini tijela kralješka. Između parijetalne pleure i unutarnje grudne ovojnice nalazi se tanka subserozna ovojnica (lat. fascia subserosa). Unutarnja grudna ovojnica dijeli TPVP na dva odjeljka prednji (ekstrapleuralni paravertebralni odjeljak) i stražnji (subendotorakalni paravertebralni odjeljak). TPVP sadrži masno tkivo u koje su uloženi spinalni živci, interkostalne žile, simpatički lanac. Spinalni živci se lateralno nastavljaju u interkostalne živce te zajedno s interkostalnim krvnim žilama su smješteni u stražnjem paravertebralnom prostoru dok je simpatički lanac smješten u prednjem paravertebralnom

prostoru [24-26]. TPVP se lateralno nastavlja u interkostalni prostor a medijalno preko međukralježničkog otvora komunicira s epiduralnim prostorom. Također postoji komunikacija paravertebralnih prostora s lijeve i desne strane grudnog koša preko epiduralnog prostora . Kranijalno, TPVP se nalazi u neposrednoj blizini masnog tkiva koje okružuje rameni živčani splet, frenični živac i vratni simpatički lanac, što može rezultirati širenjem lokalnog anestetika u tom području nakon primjene bloka u višem TPVP-u. Kaudalnu granicu TPVP-a čini ishodište m. psoas major na nivou Th 12 [25,27]. Mehanizam širenja lokalnog anestetika u grudno-slabinskom (torakolumbalnom) dijelu niže od Th 12 i dalje je predmet rasprava. Unutarnja grudna ovojnica se zajedno s poprečnom trbušnom ovojnicom (lat. fascia transversalis abdominis) nastavlja kaudalno prateći ošit (lat. diafragma). Stoga davajući lokalni anestetik u donjem TPVP-u (Th 11) iza unutarnje grudne ovojnice, može doći do kaudalnog širenja lokalnog anestetika u retroperitonealni prostor iza poprečne ovojnice gdje se nalaze korijeni slabinskih spinalnih živaca. Takav način davanja lokalnih anestetika najčešće rezultira produljenom jednostranom anestezijom ali i mogućnosti nastanka slabinskog paravertebralnog bloka ovisno o primijenjenoj dozi [24].



*Slika 3. Anatomske karakteristike torakalnog paravertebralnog prostora*

Preuzeto iz:

([http://www.joacp.org/articles/2011/27/1/images/JAnaesthClinPharmacol\\_2011\\_27\\_1\\_5\\_76608\\_f2.jpg](http://www.joacp.org/articles/2011/27/1/images/JAnaesthClinPharmacol_2011_27_1_5_76608_f2.jpg), SLIKA KAO U IZVORNIKU )

### **1.7.3. Indikacije i kontraindikacije**

#### **Indikacije**

Paravertebralni blok se primjenjuje u mnogim operacijskim zahvatima kao samostalna anesteziološka ili analgetska metoda. Postoje mnogi radovi koji govore u prilog izvođenja anestezije kod kirurgije dojke u samo paravertebralnom bloku ili u kombinaciji s općom anestezijom [3,5,7-12,15,16,20,21,31]. Kao samostalna anesteziološka tehnika upotrebljava

se još kod operacija preponske kile, litotripsije, video asistirane torakalne kirurgije te otvorene operacije žučnog mjehura [16,152,153]. Najčešća primjena paravertebralnoga bloka je kod terapije perioperacijske boli [13,14]. S obzirom na vrstu operacije i jakost boli primjenjuje se jednostrano, obostrano ili primjenom katetera za kontinuiranu perioperacijsku analgeziju [16]. Jednostrana primjena može biti na jedan ili više nivoa s ili bez upotrebe katetera za perioperacijsku analgeziju ovisno o tehnici i vrsti operacije [10-12,15,22,29,30,31]. Obostrana primjena najčešće je povezana s primjenom (eng. single shot) na dva nivoa, ovisno o operacijskom zahvatu. Time se žele izbjeći potencijalne komplikacije (toksičnost lokalnog anestetika i hemodinamska nestabilnost) [16,43-45,53]. Jednostrana primjena koristi se kod operacija dojki, grudnog koša, postavljanje elektrostimulatora srca, lomova rebara, otvorene operacije žučnog mjehura, resekcija jetre, kirurgije jednjaka i želuca, djelomičnog ili potpunog odstranjenja bubrega, preponskih kila. Obostrana primjena se koristi kod kardijalne kirurgije, operacija jednjaka, jetre, pupčane kile, zdjelice, tijekom poroda te kod odstranjenja prostate i maternice [16,88]. Primjena katetera za kontinuiranu perioperacijsku analgeziju posebno se preporučuje kod operacija grudnog koša (lat. toracotomia) s resekcijom pluća, višestrukih lomova rebara, odstranjenja bubrega i dojke [88,154].

### **Kontraindikacije**

Paravertebralni blok ne smijemo primjenjivati kod infekcija na mjestu punkcije, alergija na lokalne anestetike, tumora koji prodire u paravertebralni prostor te uslijed odbijanja bolesnika. Koagulopatija, poremećaji zgrušavanja ili antikoagulativna terapija predstavljaju relativne kontraindikacije za primjenu TPVB-a. Prema smjernicama za primjenu tehnika

regionalne anestezije i analgezije kod bolesnika na antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji paravertebralni blok pripada u srednje rizične postupke uz jasno definirano vrijeme primjene antikoagulacijske i antiagregacijske terapije [78].

#### **1.7.4. Tehnike izvođenja grudnog (torakalnog) paravertebralnoga bloka**

Prilikom izvođenja TPVB-a vrlo je bitan položaj bolesnika koji može biti sjedeći ili ležeći (ukoliko se radi o ozlijeđenom bolesniku). Svaki bolesnik prije izvođenja bloka mora biti odgovarajuće monitoriran (invazivno ili neinvazivno) i analgosediran uz prisutnost opreme za reanimaciju [16]. Dvije su glavne skupine tehnika izvođenja TPVB-a - tehnike na slijepo i ultrazvukom vođene tehnike.

**Tehnike na slijepo** - tehnika klasičnim pristupom, upotrebom neurostimulatora, gubitkom otpora i međurebrenim pristupom tehnika. Klasični pristup na slijepo izvodi se pomoću Touhy 22 gauge (G) igle za jednostruko davanje, a 18 G iglom za postavljanje katetera za kontinuiranu analgeziju. Pristup je 2,5 cm bočno od trnastog nastavka (lat. processus spinosus) prema kranijalno tražeći poprečni nastavak kralješka. Nakon kontakta s poprečnim nastavkom punkcijska igla se povlači subkutano te se preusmjerava u kaudalnom smjeru i naprijed oko 1 cm ispred poprečnog nastavka. Treba naglasiti da dubina i veličina paravertebralnoga prostora (prosječna veličina TPVP-a oko 2-2,5 cm) ovise o mjestu punkcije uz povećavanje na nižim prsnim razinama (veći kralješci). Primjena TPVB-a može biti na jednu (1 ml po dermatomu) ili više razina (5 ml po razini) uz najčešću maksimalnu dozu od 0,3 ml po kg. Ukoliko postavljamo kateter za

kontinuiranu analgeziju ne preporučuje se postaviti ga dublje od 2 cm od vrha igle bez obzira na tehniku primjene [16,155].

**Neurostimulacijska tehnika** uključuje 22 G iglu spojenu s neurostimulatorom uz jakost 2 – 5 mA, frekvenciju 2 Hz i trajanje stimulacije 0,1 ms Primjena bloka je učinkovita uz prisutnost mišićnih kontrakcija pri razini od 0,5 mA [16].

#### **Ultrazvukom vođene tehnike:**

Ultrazvučne tehnike izvođenja TPVB-a dijele se prema položaju sonde, orijentacijskim točkama i smjeru igle. Položaj sonde može biti transverzalan i sagitalan. Kod transverzalnog položaja orijentacijske točke su rebro, poprečni nastavak i donji zglobovi nastavak kralješka. Smjer igle kod transverzalnih tehnika može biti paralelno s ultrazvučnim snopom (eng. *in plane*) ili okomito na ultrazvučni snop (eng. *out of plane*). Kod transverzalne tehnike *in plane* pristupom smjer igle je od lateralno prema medijalno uz poštivanje preporuka za udaljenost od vrha poprečnog nastavka do međukralježničnog otvora (1,5 – 2 cm) [155]. Kad koristimo *out of plane* pristup onda je smjer igle od kaudalno prema kranijalno ili medijalno prema lateralno. Kod sagitalnog položaja sonde orijentacijske točke su rebra (lateralno) i poprečni nastavak kralješka (medijalno). Pristup iglom također može biti paralelno s ultrazvučnim snopom (*in plane*) ili okomito na ultrazvučni snop (*out of plane*). Obzirom na pristup, smjer igle je od kaudalno prema kranijalno ili obrnuto. Kod *in plane* pristupa igla je u cijelosti vidljiva, dok se kod *out of plane* pristupa vidi samo razmicanje tkiva. *In plane* tehnika zahtijeva duži put igle i više promjena položaja tijekom izvođenja bloka dok je kod *out of plane* tehnika put primjene

kraći i najčešće nije potrebno repositionirati iglu [155]. Od svih navedenih tehnika mi smo u ovoj studiji koristili tehniku gornjim bočnim (lateralni) pristupom te ćemo je opisati u daljnjem tekstu.

**Gornji bočni (lateralni) pristup** je ultrazvučna transverzalna *in plane* tehnika s poprečnim nastavkom kao orijentacijskom točkom. Identificira se trnasti nastavak i bočno od njega poprečni nastavak. Igla se uvodi *in plane* pristupom medijalno prema vrhu poprečnog nastavka uz probijanje kostotransverzalnog ligamenta. Vrh igle se smješta uz bočni vrh poprečnog nastavka te se uz aspiraciju daje lokalni anestetik. Kod primjene ove tehnike daju se manje doze lokalnih anestetika na više nivoa (5 – 10 ml po nivou) kako bi se izbjegla komunikacija s epiduralnim prostorom [29-31]. Primjena svake od ovih tehnika podjednako je učinkovita i ovisi ponajviše o kliničkom iskustvu [155].

#### **1.7.5. Komplikacije kod primjene paravertebralnoga bloka**

Pneumotoraks i pleuralna punkcija pojavljuju se u oko 1% slučajeva, a primjenom ultrazvuka još i rjeđe. Prisutnost hematoma pojavljuje se u 2,4% bolesnika, a rizik od punkcije krvne žile postoji u 5% bolesnika. Hipotenzija se javlja kod 4% bolesnika te se njezin nastanak može objasniti simpatičkom blokadom, epiduralnim širenjem lokalnog anestetika ili vazodilatatornim utjecajem lokalnih anestetika. Infekcija paravertebralnoga prostora je rijetka komplikacija vezana najčešće uz primjenu paravertebralnoga katetera. Od ostalih vrlo rijetkih komplikacija moguće su postpunkcijske glavobolje (nastale ozljedom dure na korijenima spinalnih živaca) te ozljede spinalnih živaca s posljedičnom radikulopatijom [16].

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je:

- Primjena otopine jednog lokalnog anestetika u odnosu na otopinu dva lokalna anestetika kod paravertebralnoga bloka uzrokuje manje hemodinamske promjene



### 3. CILJEVI RADA

#### OPĆI CILJ ISTRAŽIVANJA:

- Utvrditi koja od dvije otopine lokalnih anestetika kod paravertebralnoga bloka ima najpovoljniji učinak s obzirom na hemodinamsko i analgetsko djelovanje

#### SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

- Pratiti varijacije udarnog volumena (eng. Stroke Volume Variation - SVV) unutar i između skupina bolesnica
- Pratiti promjene varijacije udarnog volumena (eng. Stroke Volume Variation - SVV) ovisno o vremenu injiciranja lokalnih anestetika unutar iste skupine
- Utvrditi postojanje razlike u nadoknadi volumena kristaloidima između dvije skupine
- Utvrditi da li postoji potreba za primjenom vazoaktivnih lijekova
- Postići zadovoljavajuću postoperacijsku analgeziju i time bržu mobilizaciju bolesnica

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Etička načela**

Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te na Klinici za plastičnu rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, u razdoblju od lipnja 2014. do rujna 2015. godine. U randomiziranu prospektivnu dvostruko slijepu studiju uključeno je 85 bolesnica, podijeljene u dvije skupine [43 u LLS (levobupivacaine - lidocain skupina ) i 42 u LS (levobupivacaine skupini)]. Za provođenje navedenog istraživanja dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava (10. studenog 2013. g.). Bolesnicama je, na njima razumljiv način, objašnjeno ustrojstvo istraživanja, nakon čega su potpisale Informativni pristanak. Prije nego što je prva bolesnica uključena u studiju, kliničko istraživanje je zapisano u svjetskom registru kliničkih pokusa Clinical Trials.gov u Nacionalnoj medicinskoj knjižnici Nacionalnog instituta za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država te je izdan registracijski broj NCT 02004834 ( <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004834>).

## 4.2. Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u obliku randomizirane prospektivne dvostruko slijepo studije s uključenih 85 bolesnica podijeljenih u dvije skupine. Glavni dio istraživanja učinjen je primjenom ultrazvuka *in plane* tehnikom, neurostimulatora i Vigileo/FloTrac sustava. U istraživanje su uključene bolesnice s tumorom dojke u dobi od 18 - 80 godina s ASA (American Society of Anesthesiologist physical status) 1 i 2 statusom. Prema ASA preoperativnoj klasifikaciji, ASA 1 bolesnici su zdravi ispitanici s osnovnom bolesti, ASA 2 imaju uz osnovnu bolest (tumor dojke) i dobro kontroliranu sistemsku bolest (diabetes, hipertenziju, astmu itd.). Prilikom odabira bolesnica pazili smo na uključujuće i isključujuće kriterije. Uključujući kriteriji su bili: ženske odrasle osobe, tjelesna težina od 50 – 95 kg, sinus ritam u EKG-u (elektrokardiogramu) bez valvularnih bolesti, normovolemija te vrsta operacijskog zahvata (kvadrantektomija s evakuacijom limfnih čvorova istostrane pazušne jame ( lat. axilla). Kao isključujući kriteriji uzeti su: odbijanje bolesnica da potpišu informirani pristanak, poremećaji koagulacije, infekcija na mjestima primjene bloka, neuropatija, neuspjeh blok, nekontrolirani psihički bolesnici, alergija na lijekove koji će se koristiti u istraživanju, kontraindikacije za upotrebu Vigileo/FloTrac sustava i srčane greške. Bolesnice su odabrane randomizirano s kompjutorskog popisa i podijeljene u dvije skupine, kod kojih je potom primijenjena jedna od otopina lokalnih anestetika. Bolesnice su 10 minuta prije odlaska u jedinicu za prije i poslije anestezijski nadzor sedirane midazolamom (Dormicum<sup>®</sup>, Roche) 0,06 mg/kg tjelesne težine intramuskularno (i.m.). Nakon dolaska u prethodno navedenu jedinicu postavlja se i.v. kanila, EKG, neinvazivno mjerenje krvnog tlaka, saturacija te uz infiltraciju 2% lidocainom

[0,5 ml (Lidocaine<sup>®</sup>, Belupo)] arterijska kanila [The 20G cannula(BD Arterial Cannula)] u radijalnu arteriju. Svim bolesnicama je tijekom izvođenja TPVB-a (preoperativno) primjenjeno i.v. 5-8 ml/kg kristaloida i 0,7 µg(mikrogram)/kg fentanila (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen). Prilikom pripreme za izvođenje TPVB-a, bolesnice su bile postavljene u sjedeći položaj leđima okrenute prema liječniku dok je s prednje strane stajao anesteziološki tehničar s pripadajućom opremom (Slika 4.a.). Nakon sterilnog pranja vratnog i torakalnog paravertebralnog područja (obostrano), identificirao se je paravertebralni prostor koristeći ultrazvučni aparat ( LOGIQe General Electric Healthcare Medical System Ultrasound, Wauwatosa, USA) s ultrazvučnom linearnom sondom od 8 Hz na koju smo prethodno stavili sterilnu kiruršku rukavicu (Slika 4.b.). Identifikacija paravertebralnih prostora (Th2,Th3,Th4) izvedena je postavljanjem ultrazvučne sonde na spinozni nastavak svakog od navedenih kralježaka. Nakon identifikacije spinoznih nastavaka sonda se u horizontalnom položaju pomiče bočno dok ne postane vidljiv poprečni nastavak kralješka, pleura, paravertebralni prostor i bočni kostotransfersalni ligament (Slika 4 c,d ). Prije same primjene TPVB-a kožu i potkožje smo infiltrirali s 1% lidocainom [Lidocaine<sup>®</sup>, Belupo], 1,0 ml po nivou. Uz ultrazvuk za identifikaciju spinalnih živaca u paravertebralnom prostoru koristili smo neurostimulator (Stimuplex HNS 12, B. Braun, Melsungen AG, Germany) s namještenom jakosti od 2.0 mA , trajanjem stimulacije 0.1 ms i frekvencijom 1Hz. *In plane* tehnikom (igla postavljena usporedno sa snopom ultrazvučnih zraka) uz mišićne kontrakcije (interkostalno) potvrdili smo položaj neurostimulacijske igle [The 22G needle (Stimuplex D<sup>®</sup>, B. Braun Melsungen AG)], vrhom između lateralnog kostotransfersalnog ligamenta (gore), pleure (dolje) te poprečnog nastavka kralješka medijalno (slika 4.e.). Prilikom pojave kontrakcija međurebrenne muskulature uz jakost od

0,4 – 0,6 mA pristupilo se injiciranju jedne od otopina lokalnih anestetika na nivoe Th2, Th3 i Th4 (7,0 ml po nivou) [21, 156] (slika 4.f.).



Slika 4a

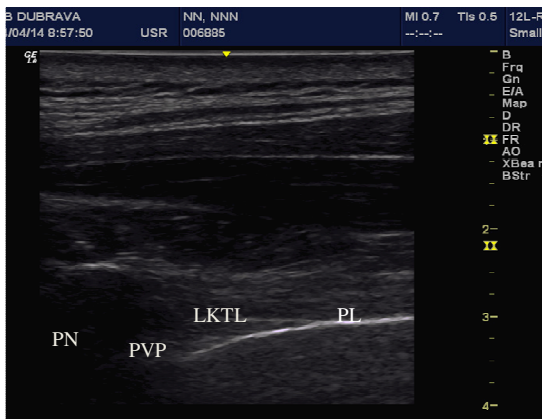


Slika 4b

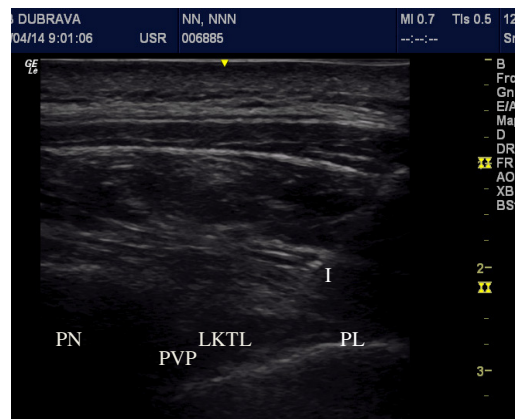


Slika 4c

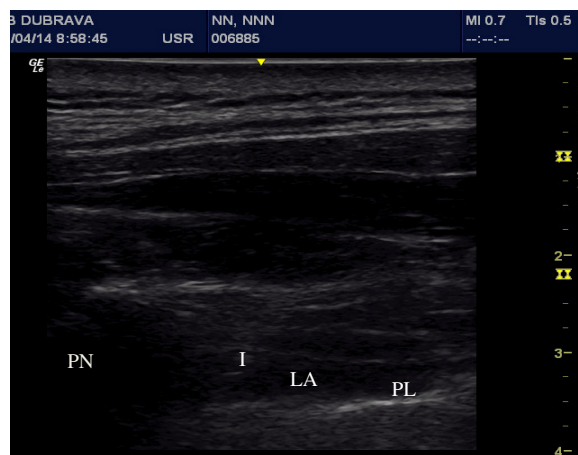
*Slike 4a-4c: prikaz protokola za izvođenje paravertebralnoga bloka(PVB). Slika 4a prikazuje položaj bolesnice te pripadajuću opremu. Slika 4b prikazuje ultrazvučnu sondu u sterilnoj rukavici uz materijal za izvođenje PVB. Slika 4c prikazuje položaj sonde prilikom izvođenja PVB.*



Slika 4d



Slika 4e



Slika 4f

*Slike 4d-4f: Ultrazvučni prikaz izvođenja PVB na nivou Th3. Slika 4d prikazuje ultrazvučni prikaz paravertebralnog prostora. Legenda: poprečni nastavak (PN), paravertebralni prostor (PVP), lateralni kostotransversalni ligament (LKTL), pleura (PL). Slika 4e prikazuje in plane položaj neurostimulacijske igle vrhom u PVP. Legenda: igla (I). Slika 4f prikazuje širenje lokalnog anestetika potiskujući pritom pleuru prema dolje. Legenda: lokalni anestetik (LA).*

U prvoj (levobupivacaine - lidocain skupina - LLS) primjenjivala se otopina 0.5% levobupivacaina [Chirocaine<sup>®</sup>, Abbott Laboratories] i 2% lidocaina [Lidocaine<sup>®</sup>, Belupo], 7,0 ml po nivou [ (ukupno 7ml 2% lidocaina [Lidocaine<sup>®</sup>, Belupo] + 14 ml 0,5% levobupivacaina [Chirocaine<sup>®</sup>, Abbott Laboratories]), dok u drugoj (levobupivacaine skupini - LS) otopina 0.5% levobupivacaina [Chirocaine<sup>®</sup>, Abbott Laboratories] također 7,0 ml po nivou (ukupno 21 ml). Injiciranje lijeka je učinjeno pažljivo (kroz 30 sekundi po nivou) uz minimalan otpor i prethodnu aspiraciju kako bi se izbjeglo intraneuralno ili intravaskularno davanje lijeka. Nakon toga su bolesnice vraćene u ležeći položaj te smo kroz 20 do 30 min izvršili testiranje uspješnosti bloka [ test za ispitivanje osjeta boli iglicom(eng. pin prick test) i toplo – hladno test] i broj zahvaćenih dermatoma. Medijan [ eng.interquartile range (IQR)] broja dermatoma je u obje skupine (LS i LLS) iznosio 4 (4,0-4,0) bez statistički značajne razlike u P vrijednosti (P=0,810). Blok se je smatrao neuspješnim ukoliko bolesnica nije imala pozitivan odgovor na gore navedene testove od 15. do 30. min te ako je postignuta raspodjela bloka na manje od četiri dermatoma. Od 85 bolesnica koje su inicijalno izabrane za istraživanje, pet bolesnica (dvije iz LS a tri iz LLS skupine) je isključeno zbog neuspješne primjene paravertebralnoga bloka te im je primijenjena opća anestezija s 1% propofolom 2 - 2,5 mg/kg (10 mg/ml, Fresenius), fentanilom (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen) 1-2 µg/kg, verkuronijev bromidom [Norcuron<sup>®</sup>, Schering - Plough] 0,08 mg/kg uz postavljenje laringealne maske (i – gel supraglottic airway) odgovarajuće veličine za održavanje dišnog puta. Anesteziju bi pri tome održavali sevofluranom (Sevorane<sup>®</sup> Abbot) u smjesi kisika i zraka s njihovim omjerom 40:60 % te fentanilom (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen) 1-2 µg/kg. Odmah nakon uspješnog nastupa PVB,

bolesnice se premještaju u operacijsku dvoranu gdje im se postavlja standardno praćenje (EKG, neinvazivno mjerenje krvnog tlaka i saturacija) vitalnih parametara. Indukcija se obavljala 1% propofolom 2 - 2,5 mg/kg (10 mg/ml, Fresenius) i verkuronijev bromidom [Norcuron<sup>®</sup>, Schering - Plough] 0,08 mg/kg uz postavljenje laringealne maske (i – gel supraglottic airway) odgovarajuće veličine za održavanje dišnog puta. Sve su bolesnice potom ventilirane pomoću kontrolirane mehaničke ventilacije volumenom od 8 ml/kg, frekvencijom oko 12 udaha u min uz smjesu kisika i zraka u omjeru 40:60% . Održavanje anestezije i sedacija obavljena je uz kontinuiranu infuziju 1% propofola (10 mg/ml, Fresenius) i verkuronijev bromid [Norcuron<sup>®</sup>, Schering - Plough] 0,1 mg/kg/ na perfuzor (B. Braun's Perfusor<sup>®</sup>). Nakon indukcije srednji arterijski tlak i ostali hemodinamski parametri mjereni su preko arterijske kanile pomoću minimalno invazivnog hemodinamskog praćenja (Vigileo<sup>™</sup>/FloTrac<sup>™</sup> system 4.0 Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA). Kako ova vrsta hemodinamskog praćenja ne zahtijeva postavljanje CVK za dobivanje hemodinamskih parametara, sukladno tome smo (izbjegavajući potencijalne rizične faktore kod postavljanja CVK) postavili vrijednost CVP-a od 8 mmHg koja se smatra urednom za našu vrstu bolesnica na mehaničkoj ventilaciji [142,157]. Od hemodinamskih parametara mjerili smo primarno varijacije udarnog volumena (eng. Stroke Volume Variation - SVV) zatim: srednji arterijski tlak [MAP(eng.mean arterial pressure)], frekvenciju [HR( eng. heart rate)], minutni volumen srca [CO( eng.cardiac output)], indeks minutnog volumena srca [CI( eng.cardiac index)], sustavni vaskularni otpor [SVR( eng. systemic vascular resistance)] i indeks sustavnog vaskularnog otpora [SVRI( eng. systemic vascular resistance index)]. Mjerenja gore navedenih parametara vršili smo svakih 5 min tijekom prvog sata od nastupa paravertebralnoga bloka, potom



svakih 15 min tijekom drugog sata i ukoliko je operacija trajala više od dva sata mjerenje se vršilo svakih 30 min. Kontinuirana infuzija 1% propofolom (10 mg/ml, Fresenius) prilagođena je prema ciljnim vrijednostima BIS (bispektralni indeks praćenja) uređaja (A-2000 BIS monitor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) u rasponu od 45 - 55. Sukladno tome medijan [(IQR) (eng. interquartile range)] vrijednosti količine kontinuirane infuzije 1% propofolom u LLS skupini su iznosile 70,0 ( $\mu\text{g /kg /min}$ ) (65,0-70,0) a u LS skupini 65,0 ( $\mu\text{g /kg /min}$ ) (60,0-70,0) bez statistički značajne razlike u P vrijednosti ( $P=0,088$ ). Tijekom operacijskog zahvata za nadoknadu tekućina koristio sam kristaloidne otopine (5-8 ml/kg/h) u svrhu optimalizacije hemodinamskih vrijednosti. U slučaju smanjenja sistoličkog tlaka ispod 100 mmHg ili smanjenje  $\geq 30\%$  naspram bazalnih vrijednosti uz bradikardiju  $\text{HR} < 50$  otkucaja/min primijenio bih ephedrini hydrochloridum (Ephedrin, Biotika) 5 – 10 mg i.v. ili atropin (Atropin, Biotika) 0,5 mg i.v. uz bolus kristaloida (5ml/kg/15 min). Ukoliko bi došlo do povećanja sistoličkog tlaka  $\geq 30\%$  naspram bazalnih vrijednosti zbog neadekvatne analgezije primijenio bih fentanil (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen) 1  $\mu\text{g/kg}$ . Završetkom operacijskog zahvata prestaje se s kontinuiranom infuzijom 1% propofola (10 mg/ml, Fresenius), bude se bolesnice te se uklanja laringealna maska. Postoperacijski bolesnice su smještene u sobi za postanestezijski nadzor gdje smo uklonili hemodinamski nadzor (Vigileo/FloTrac sustav) i arterijsku kanilu. Za vrijeme boravka u sobi za postanestezijski nadzor pratili smo vitalne parametre (EKG, neinvazivno mjerenje krvnog tlaka i saturacija) i VAS [visualno analgetska skala od 0 (bez boli) – 10 (najgora moguća zamisliva bol) prema Rawalu]. Ukoliko je bila prisutna bol s VAS  $> 3$  bolesnice su dobile diclofenak natrij (Voltaren<sup>®</sup>, Pliva) 75 mg i.v u 100 ml fiziološke otopine kroz 15 min, ako je bila prisutna bol s VAS  $\geq 6$  dobile bi kombinaciju diclofenak

natrij (Voltaren<sup>®</sup>, Pliva) 75 mg i.v. i tramala (Tramal<sup>®</sup> Stada) 100 mg u 500 ml fiziološke otopine kroz 30 min. U slučaju pojave mučnine i povraćanja koje su procijenjene 3-stupanjskom skalom (0 = bez mučnine i povraćanja; 1 = mučnina, bez povraćanja; 2 = povraćanje s ili bez mučnine) primjenjen je tietilperazin (Torecan<sup>®</sup>, Krka) 0,1 mg/kg kod skale  $\geq 1$ . Uz zadovoljavajuće sve vitalne parametre bez prisutnih komplikacija bolesnice se nakon dva sata postoperacijski upućivalo na matični odjel, uz neinvazivni hemodinamski nadzor (tlak, EKG puls, saturaciju) do prestanka djelovanja bloka. Na odjelu smo tijekom prva 24 sata pratili oporavak bolesnica te VAS skalu svaka 3 sata uz primjenu odgovarajućih analgetskih mjera (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi ili opioidni analgetici). Podatke za predviđeno istraživanje prije i intraoperacijski uzimao je liječnik dok je poslijeoperacijski nadzor na odjelu i prikupljanje podataka bilježio liječnik i medicinska sestra u dogovoru s liječnikom. Podaci su nakon prikupljanja šifrirani i uneseni u računalno. Tajnost podataka je osigurana sukladno trenutno važećim kodeksima, deklaracijama i drugim odredbama.

### **4.3. Statistička analiza podataka**

Podaci su prikazani tablično i grafički. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele, dok su se kvantitativne vrijednosti prikazale kroz medijane i interkvartilne raspone, odnosno aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kolmogorov-Smirnovljev testom analizirana je raspodjela kvantitativnih podataka te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi (socio-demografski pokazatelji i pokazatelji analgezije), dok su se hemodinamske vrijednosti

analizirale parametrijskim testovima. Usporedbe između kvantitativnih vrijednosti načinjene su Mann-Whitney U testom, odnosno nezavisnim t-testom. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su  $X^2$  testom. Analiza varijance za ponavljana mjerenja korištena je u analizi razlika dinamike mjerenih hemodinamskih parametara obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja. U ovim analizama uzeta je u obzir interakcija izmjerenih vrijednosti u pojedinim vremenima mjerenja i njihova razlika između skupina. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila statistička podrška IBM SPSS Statistics, verzija 21.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

## **5. REZULTATI**

Od 85 bolesnica koje su inicijalno izabrane za istraživanje, pet bolesnica (dvije iz LS a tri iz LLS - skupine) je isključeno zbog neuspješne primjene paravertebralnoga bloka. Stoga je kod ukupno 80 (40 ispitanika po skupini) bolesnica provedeno istraživanje do kraja.

## **5.1. Demografski podaci i perioperacijske vrijednosti u bolesnicima s primjenjenim paravertebralnim blokom**

Tablica 1 prikazuje demografske podatke i perioperacijske vrijednosti. U prijeoperacijske karakteristike smo uvrstili medijan IQR dobi u skupini koja je primila 0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml (LLS - skupina) te je iznosio 60,0 (48,0-68,0) dok je medijan dobi u skupini koja je primila 0,5% levobupivacaine 21 ml (skupina LS) iznosio 54,5 (44,0-61,0) bez statistički značajne razlike u dobi ( $P=0,114$ ). Skupine su bile ujednačene, odnosno, značajnih razlika između skupina također nije bilo u indeksu tjelesne mase (BMI), lokalizaciji dojki, ASA (American Society of Anesthesiologist physical status Physical Status) statusu, arterijskoj hipertenziji (eng. hyperthensio artherialis), količini korištenog ephedrini hydrochlorida i atropina, trajanju operacije, ustajanju nakon operacije, učestalosti mučnine, vrtoglavice i bradikardije. S obzirom na ASA status većina bolesnika je bila ASA 2 statusa u skupini LLS [N (%)] – 30 (75,0%) naprema [N (%)] - 23 (57,5%) u skupini LS uz ( $P=0,654$ ). Skupine LLS i LS su se statistički značajno razlikovale u ukupnoj količini intraoperacijski korištenih kristaloida: značajno veće vrijednosti zabilježene su u skupini LLS [median IQR 1150,0 ml (950,0-1400,0 ml)] naprema LS skupini [median IQR 600,0 ml (500,0-700,0 ml)];  $P<0,001$ . Potom su uočene značajne razlike u učestalosti hipotenzije: značajno statistički češća u skupini LLS [N (%)] – 9 (22,5%) naprema skupini LS [N (%)] - 2 (5,0%);  $P=0,023$ .

Tablica 1. Demografski podaci i perioperacijske vrijednosti

Karakteristike bolesnika		Skupina		Rezultati statističkog testiranja / P vrijednost
		0,5% levobupivacaine 21 ml N=40	0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml N=40	
<b>Prijeoperacijske karakteristike</b>				
Dob (godine)*	Medijan (IQR)	54,5 (44,0-61,0)	60,0 (48,0-68,0)	0,114
BMI (kg /m <sup>2</sup> )*	Medijan (IQR)	24,6 (22,9-27,5)	26,2 (23,4-28,5)	0,130
Dojka: lokalizacija desno**	N (%)	20 (50,0%)	22 (55,0%)	0,654
ASA 2**	N (%)	23 (57,5%)	30 (75,0%)	0,098
HA**	N (%)	13 (32,5%)	17 (42,5%)	0,356
<b>Intra i poslijeoperacijske karakteristike</b>				
Količina kristaloida intraoperacijski.*	Medijan (IQR)	600,0 (500,0-700,0)	1150,0 (950,0-1400,0)	<0,001
Ephedrin 5 mg i.v.**	N (%)	2 (5,0%)	7 (17,5%)	0,077
Atropin 5 mg i.v.**	N (%)	0 (0,0%)	3 (7,5%)	0,077
Trajanje operacije (min)*	Medijan (IQR)	50,0 (45,0-60,0)	50,0 (40,0-60,0)	0,733
Ustajanje nakon operacije (min)*	Medijan (IQR)	240,0 (180,0-300,0)	205,0 (158,0-300,0)	0,606
<b>Perioperacijske komplikacije</b>				
Mučnina**	N (%)	1 (2,5%)	2 (5,0%)	0,556
Vrtoglavica**	N (%)	4 (10,0%)	4 (10,0%)	1,000
Bradikardija**	N (%)	0 (0,0%)	3 (7,5%)	0,077
Hipotenzija**	N (%)	2 (5,0%)	9 (22,5%)	0,023

\*Mann-Whitney U test

\*\*X2 test

Legenda: BMI ( indeks tjelesne mase), ASA (American Society of Anesthesiologist physical status),

HA (hypertensio arterialis)

## **5.2. Perioperacijske karakteristike kod primjene paravertebralnoga**

### **bloka**

U Tablici 2 su prikazane perioperacijske karakteristike paravertebralnoga bloka. Tri sata nakon operacije dolazi do značajnog porasta VAS (visualno analogna skala) skale s medijanom (IQR) vrijednosti u skupini LLS: 2 (1,0-2,0) naprema 1 (1,0-2,0) u LS skupini,  $P=0,039$ , te se VAS nakon toga izjednačava u obje skupine. Značajno niže statističke vrijednosti u skupini LLS zabilježene su u VOB ( vrijeme osjetne blokade) kod početka nastupa bloka i na kraju kod VOR (vremena osjetne regresije) bloka ( $P<0,001$  i  $P=0,007$ ). Također su zabilježene značajno niže statističke vrijednosti kod LLS skupine u vremenu od primjene PVB bloka do nastupa PVB bloka [median; 23min(19,0-26,0) ] naspram LS skupine [median 37min(35,0-40,0)] s ( $P<0,001$ ). Sukladno tome zabilježene su statistički značajno niže vrijednosti u vremenskom periodu od punkcije PVB do prvog mjerenja hemodinamike kod LLS skupine [median 30 min (28,0-35,0)] naspram LS skupine [median 45 min(42,0-45,0)] uz ( $P<0,001$ ). Vrijednosti u perioperacijskom trajanju analgezije pokazuju značajno niže vrijednosti kod; LLS skupine [median 385min (310,0-505,0)] naspram LS skupine [median 490 min(420,0-550,0)] uz ( $P=0,006$ ).

Tablica 2. Perioperacijske karakteristike bloka: Mann-Whitney U test

Karakteristike paravertebralnog bloka		Skupina		Rezultati statističkog testiranja / P vrijednost
		0,5% levobupivacaine 21 ml N=40	0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml N=40	
VAS prije operacije (op.)	Medijan (IQR)	1 (1,0-2,0)	1 (1,0-1,0)	0,270
VAS 3 h post op.	Medijan (IQR)	1 (1,0-2,0)	2 (1,0-2,0)	0,039
VAS 6 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-3,0)	2 (2,0-4,0)	0,286
VAS 9 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-4,0)	2 (2,0-4,0)	0,425
VAS 12h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-2,0)	2 (2,0-2,0)	0,462
VAS 15 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-2,0)	2 (2,0-2,0)	0,544
VAS 18 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-2,0)	2 (2,0-2,0)	0,580
VAS 21 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-2,0)	2 (2,0-2,0)	0,560
VAS 24 h post op.	Medijan (IQR)	2 (2,0-2,0)	2 (2,0-2,0)	0,574
VOB početak (min)	Medijan (IQR)	8,5 (8,0-11,0)	3,0 (3,0-4,0)	<0,001
VOR kraj (min)	Medijan (IQR)	490 (420,0-550,0)	385 (310,0-505,0)	0,007
Vrijeme od punkcije PVB do potpunog nastupa PVB (min)	Medijan (IQR)	37 (35,0-40,0)	23 (19,0-26,0)	<0,001
Vrijeme od punkcije PVB do prvog mjerenja hemodinamike(min)	Medijan (IQR)	45 (42,0-45,0)	30 (28,0-35,0)	<0,001
Vrijeme do incizije od primjene PVB (min)	Medijan (IQR)	50 (45,0-52,0)	35 (30,0-40,0)	<0,001
TA perioperacijski (min )	Medijan (IQR)	490 (420,0-550,0)	385 (310,0-505,0)	0,006
Broj zahvaćenih dermatoma	Medijan (IQR)	4 (4,0-4,0)	4 (4,0-4,0)	0,810

*Legenda: VAS (visualno analogna skala), VOB (vrijeme osjetne blokade), VOR (vrijeme osjetne regresije), PVB (paravertebralni blok), TA (trajanje analgezije)*



### 5.3. Postoperacijski parametri analgezije u odnosu na ispitivane skupine

Tablica 3 prikazuje parametre postoperacijske analgezije te vrstu i način primjene lijekova za liječenje boli u odnosu na ispitivane skupine. U obje skupine u postoperacijskom razdoblju bol je liječena NSAIL-om (nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima) bez primjene opioidnih analgetika. Nije bilo značajnih statističkih razlika u promatranim vrijednostima, izuzev u učestalosti primjene dva parenteralna koktela NSAIL-a unutar 12 sati postoperacijski, s statističkom značajnosti češće u skupini LLS [N (%)]-11 (27,5%) naprema LS [N (%)]- 4 (10,0%); P=0,045.

Tablica 3. Postoperacijska analgezija:  $\chi^2$  (Hi kvadrat) test

Karakteristike postoperacijske analgezije		Skupina		Rezultati statističkog testiranja / P vrijednost
		0,5% levobupivacaine 21 ml N=40	0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml N=40	
Regresija boli na prvi parenteralni koktel nakon 30 min	N (%)	33 (82,5%)	36 (90,0%)	0,330
Regresija boli na drugi parenteralni koktel nakon 30 min	N (%)	4 (10,0%)	11 (27,5%)	0,045
NSAIL I.V.(12 h postoperacijski)	N (%)	32 (80,0%)	37 (92,5%)	0,105
NSAIL I.V.(24 h postoperacijski)	N (%)	40 (100,0%)	40 (100,0%)	1,000
NSAIL +OPIOIDI I.V.(24 h postoperacijski)	N (%)	40 (100,0%)	40 (100,0%)	1,000
Peroralna terapija opioidi	N (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Peroralna terapija NSAIL	N (%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0,314

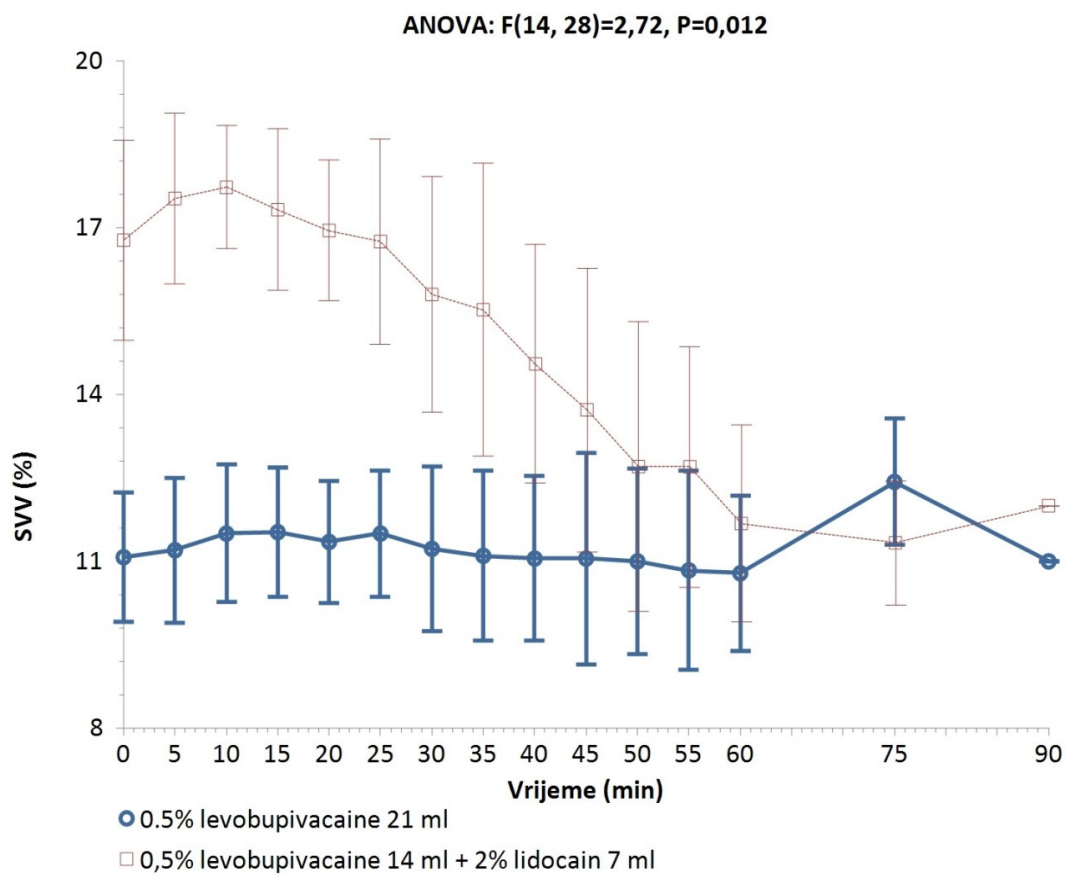
*NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi*

#### **5.4. Vrijednosti varijacije udarnog volumena između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 4 i Slika 5 prikazuje razlike u intraoperacijskim vrijednostima varijacije udarnog volumena [eng. stroke volume variation(SVV)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Značajno veće vrijednosti SVV u skupini LLS zabilježene su na početku mjerenja uz ( $P < 0,001$ ), te u svim vremenima mjerenja tijekom prvog sata: 5. min ( $P < 0,001$ ), 10. min ( $P < 0,001$ ), 15. min ( $P < 0,001$ ), 20. min ( $P < 0,001$ ), 25. min ( $P < 0,001$ ), 30. min ( $P < 0,001$ ), 35. min ( $P < 0,001$ ), 40. min ( $P < 0,001$ ), 45. min ( $P < 0,001$ ), 50. min ( $P = 0,001$ ), 55. min ( $P = 0,001$ ), 60. min ( $P = 0,0045$ ). Unutar LLS skupine najviše vrijednosti SVV-a zabilježene su tijekom prvih 10 minuta mjerenja hemodinamskih vrijednosti što odgovara vremenskom razdoblju od 30. do 40. min početka primjene PVB-a. Tijekom prvih 60 minuta mjerenja, hemodinamske vrijednosti SVV-a unutar LS – skupine su bile ujednačene bez značajnih razlika unutar skupine ( tablica 4. slika 5.).

Tablica 4. Razlike u vrijednostima varijacije udarnog volumena[ SVV(%)] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
SVV / 0	40	11,08	1,16	-16,79	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	16,78	1,80			
SVV / 5 min	40	11,20	1,30	-19,85	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	17,53	1,54			
SVV / 10min	40	11,50	1,24	-23,66	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	17,73	1,11			
SVV / 15min	40	11,53	1,15	-19,73	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	17,33	1,46			
SVV / 20min	40	11,35	1,10	-21,19	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	16,95	1,26			
SVV / 25min	40	11,50	1,13	-15,31	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	16,75	1,85			
SVV / 30min	40	11,23	1,48	-11,22	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	15,80	2,11			
SVV / 35min	40	11,10	1,53	-9,19	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	15,53	2,63			
SVV / 40min	40	11,05	1,48	-8,48	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	14,55	2,15			
SVV / 45min	40	11,05	1,91	-5,31	78,00	<0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	13,73	2,55			
SVV / 50min	38	11,00	1,66	-3,39	73,00	0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	12,70	2,60			
SVV / 55min	31	10,84	1,79	-3,66	59,00	0,001
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	12,70	2,17			
SVV / 60min	28	10,79	1,40	-2,05	51,00	0,045
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	11,68	1,77			
SVV / 75min	7	12,43	1,13	1,93	14,00	0,074
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	11,33	1,12			
SVV / 90min	2	11,00				
0,5% levobupivacaine 21 ml 0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	12,00				



*Slika 5. Razlike u dinamici varijacije udarnog volumena[ SVV(%)] obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).*

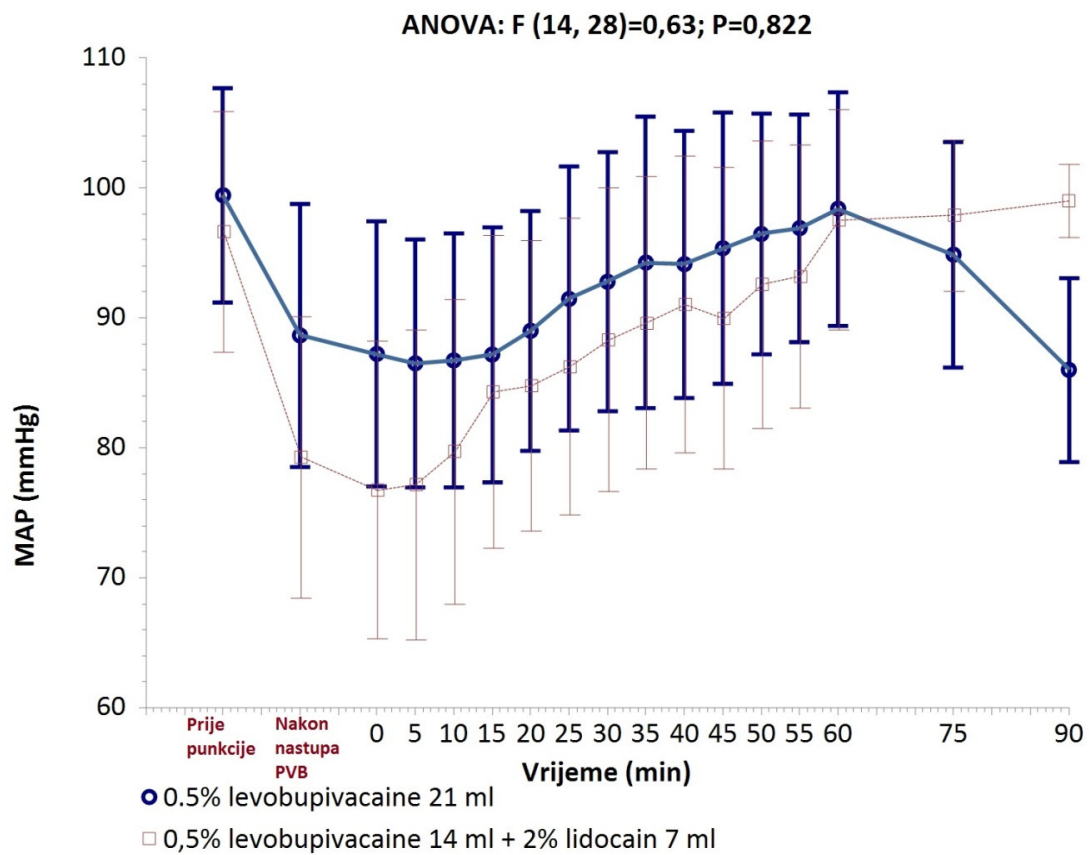
## **5.5. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 5 i Slika 6 prikazuju razlike u prije i intraoperacijskim vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka [MAP(eng.mean arterial pressure)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). MAP prije početka punkcije se nije razlikovao između ispitivanih skupina, dok je odmah nakon nastupa bloka bio značajno niži (za 9,37 mmHg;  $P < 0,001$ ) u LLS skupini. Značajne statističke razlike su zabilježene na početku hemodinamskog mjerenja ( za 10,48 mmHg;  $P < 0,001$ ), nakon 5 min ( za 9,32 mmHg;  $P < 0,001$ ), 10 min ( za 7 mmHg;  $P = 0,005$ ), 25 min( za 5,22 mmHg;  $P = 0,033$ ), i 45 min ( za 5,4 mmHg;  $P = 0,032$ ), s nižim vrijednostima u skupini LLS.

Tablica 5. Razlike u vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka [ eng. mean arterial pressure(MAP) mmHg] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
MAP prije punkcije	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	99,43	8,22	1,43	78	0,157
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	96,63	9,26			
MAP nakon nastupa PVB	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	88,65	10,11	4	78	<0,001
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	79,28	10,83			
MAP / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	87,23	10,17	4,32	78	<0,001
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	76,75	11,46			
MAP / 5 min	0,5% levobupivacaine 21 ml	40	86,5	9,54	3,86	78	<0,001
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	77,18	11,92			
MAP / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	86,73	9,76	2,9	78	0,005
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	79,73	11,72			
MAP / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	87,18	9,81	1,17	78	0,245
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	84,30	12,03			
MAP / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	89,00	9,21	1,85	78	0,069
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	84,78	11,17			
MAP / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	91,45	10,16	2,16	78	0,033
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	86,23	11,4			
MAP / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	92,78	9,99	1,84	78	0,07
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	88,30	11,69			
MAP / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	94,25	11,18	1,86	78	0,066
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	89,58	11,25			
MAP / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	94,13	10,28	1,28	78	0,206
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	91,03	11,43			

MAP / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	95,35	10,4	2,19	78	0,032
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	89,95	11,62			
MAP / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	96,45	9,25	1,65	73	0,103
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	92,57	11,06			
MAP / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	96,9	8,76	1,54	59	0,128
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	93,17	10,13			
MAP / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	98,39	8,99	0,36	51	0,719
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	97,52	8,49			
MAP / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	94,86	8,69	-0,84	14	0,417
	0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	97,89	5,82			
MAP / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	86	7,07	-2,41	2	0,137
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	99	2,83			



*Slika 6. Razlike u dinamici srednjeg arterijskog tlaka [MAP(mmHg)] obzirom na ispitivane skupine i vremena (min) mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).*



## **5.6. Vrijednosti srčane frekvencije između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

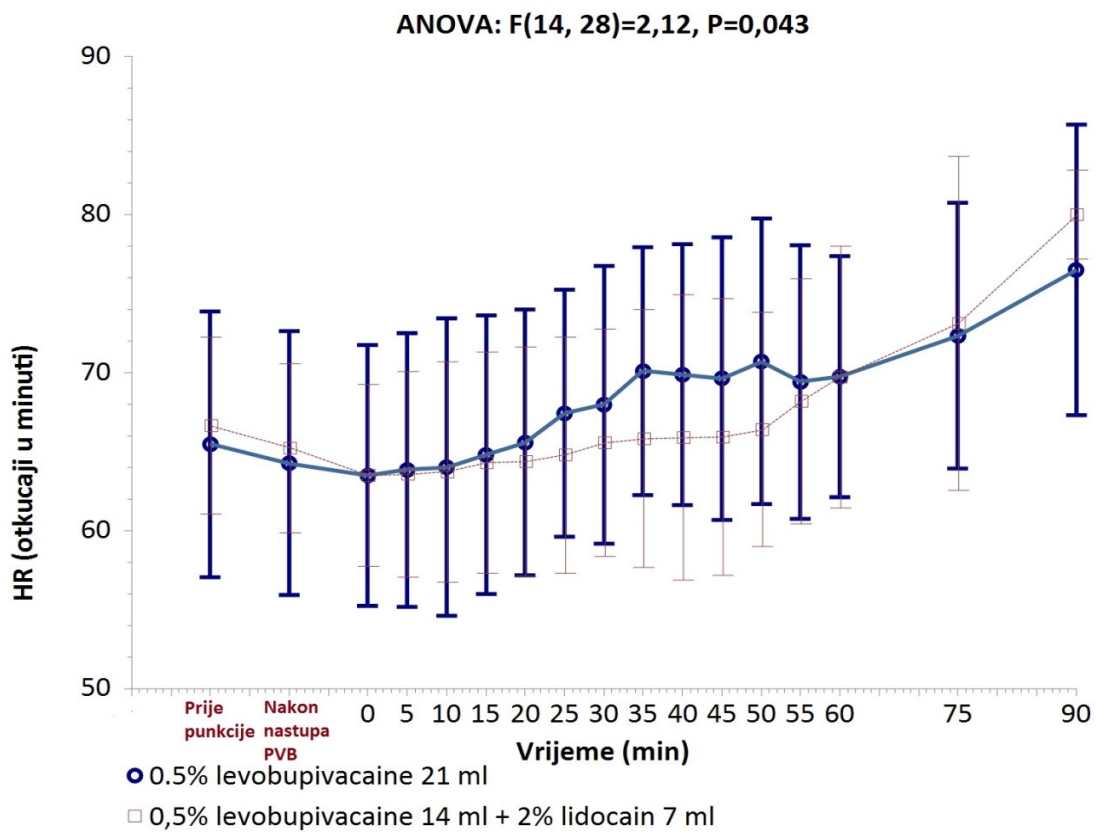
Tablica 6 i Slika 7 prikazuju razlike u prije i intraoperacijskim vrijednostima srčane frekvencije [HR(eng. heart rate)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Srčana frekvencija se nije značajno razlikovala prije početka punkcije i odmah nakon nastupa PVB-a između ispitivanih skupina, dok su značajno niže vrijednosti zabilježene u LLS skupini nakon 35. min( $P=0,019$ ), 40. min( $P=0,044$ ), i 50. min ( $P=0,027$ ), od početka mjerenja. Iako su uočene razlike u vrijednostima srčane frekvencije, one u većini slučajeva nisu zahtijevale primjenu terapije. Pojava poremećaja ritma s primijenjenom terapijom (Tablica 1) ima veću učestalost u skupini LLS, ali bez statističke značajnosti ( $P=0,077$ ).

Tablica 6. Razlike u vrijednostima srčane frekvencije[eng. heart rate(HR) otk./min] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
HR prije punkcije	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	65,48	8,39	1,33	-0,74	0,463
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	66,65	5,58	0,88		
HR nakon početka PVB	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	64,28	8,35	1,32	-0,61	0,546
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	65,23	5,33	0,84		
HR / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	63,50	8,22	0,00	78	1,000
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	63,50	5,77			
HR / 5 min	0,5% levobupivacaine 21 ml	40	63,85	8,64	0,16	78	0,873
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	63,58	6,51			
HR / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	64,03	9,39	0,16	78	0,871
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	63,73	6,95			
HR / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	64,80	8,82	0,28	78	0,779
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	64,30	6,99			
HR / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	65,58	8,41	0,68	78	0,497
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	64,38	7,27			
HR / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	67,43	7,83	1,53	78	0,129
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	64,80	7,46			
HR / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	67,98	8,77	1,34	78	0,184
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	65,58	7,18			
HR / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	70,10	7,84	2,39	78	0,019
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	65,83	8,15			
HR / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	69,88	8,26	2,05	78	0,044
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	65,90	9,05			

HR / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	69,65	8,94	1,88	78	0,063
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	65,93	8,74			

HR / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	70,71	9,03	2,26	73	0,027
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	66,41	7,38			
HR / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	69,42	8,67	0,58	59	0,565
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	68,20	7,74			
HR / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	69,75	7,65	0,01	51	0,989
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	69,72	8,30			
HR / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	3	72,33	8,39	-0,11	10	0,911
	0,5% levobupivacaine 14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	73,11	10,55			
HR / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	76,50	9,19	-0,51	2	0,658
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	80,00	2,83			



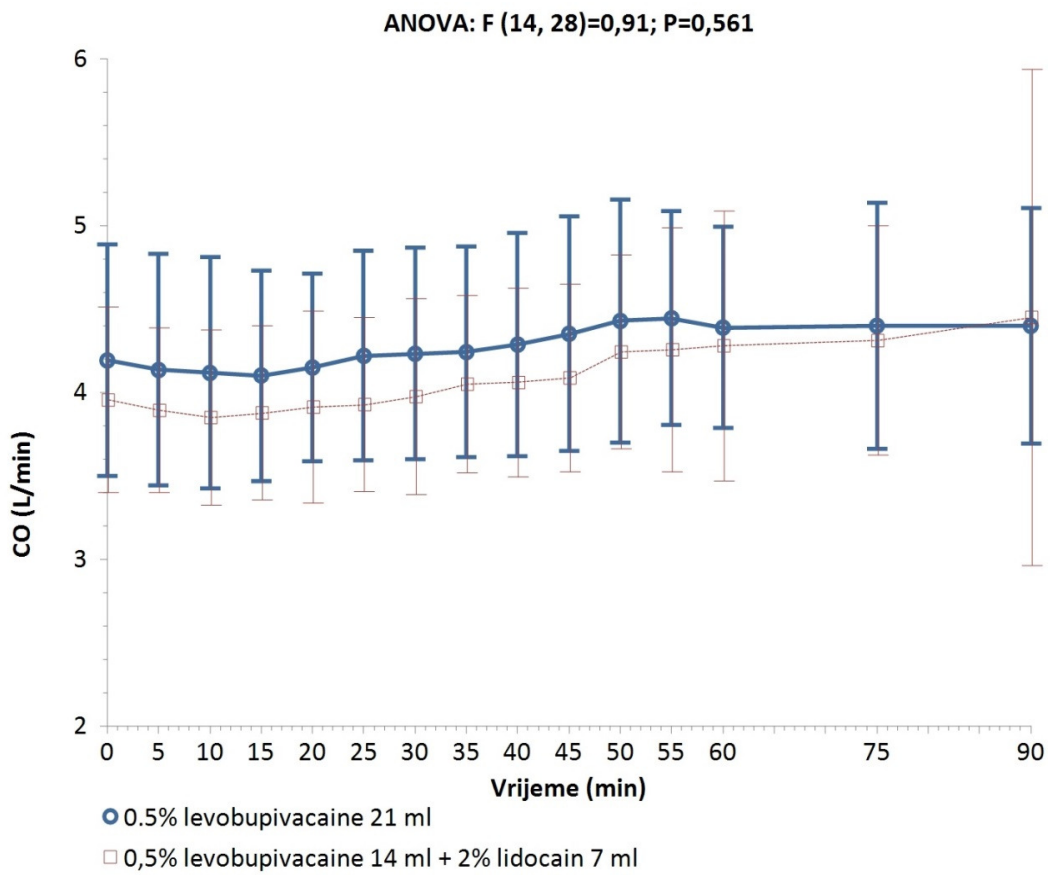
*Slika 7. Razlike u dinamici otkucaja srca[HR(otkucaji u minuti)] obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).*

## **5.7. Vrijednosti minutnog volumena srca između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 7 i Slika 8 prikazuju intraoperacijske razlike u vrijednostima minutnog volumena srca [CO( eng.cardiac output)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Kod obje skupine su tijekom mjerenja hemodinamskih parametara zabilježene niže vrijednosti CO dok su statistički značajno niže vrijednosti zabilježene u LLS – skupini u 25. min ( $P=0,026$ ), od početka minimalno invazivnog mjerenja.

Tablica 7. Razlike u vrijednostima minutnog volumena srca[eng. cardiac output(CO) L/min] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
CO / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,19	0,69	1,69	78,00	0,095
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,96	0,56			
CO / 5 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,14	0,69	1,80	78,00	0,076
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,89	0,49			
CO / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,12	0,69	1,95	78,00	0,055
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,85	0,52			
CO / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,10	0,63	1,74	78,00	0,086
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,88	0,52			
CO / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,15	0,57	1,86	78,00	0,066
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,91	0,57			
CO / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,22	0,63	2,27	78,00	0,026
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,93	0,52			
CO / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,23	0,63	1,89	78,00	0,063
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	3,98	0,58			
CO / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,24	0,63	1,47	78,00	0,144
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	4,05	0,53			
CO / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,29	0,67	1,64	78,00	0,106
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	4,06	0,57			
CO / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	4,35	0,70	1,86	78,00	0,066
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	4,09	0,56			
CO / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	4,43	0,73	1,22	73,00	0,227
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	4,24	0,58			
CO / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	4,45	0,64	1,07	59,00	0,287
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	4,26	0,73			
CO / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	4,39	0,60	0,56	51,00	0,577
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	4,28	0,81			
CO / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	4,40	0,74	0,25	14,00	0,808
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	4,31	0,69			
CO / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	4,40	0,71	-0,04	2,00	0,970
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	4,45	1,48			



Slika 8. Razlike u dinamici minutnog volumena srca[CO(L/min)] obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).

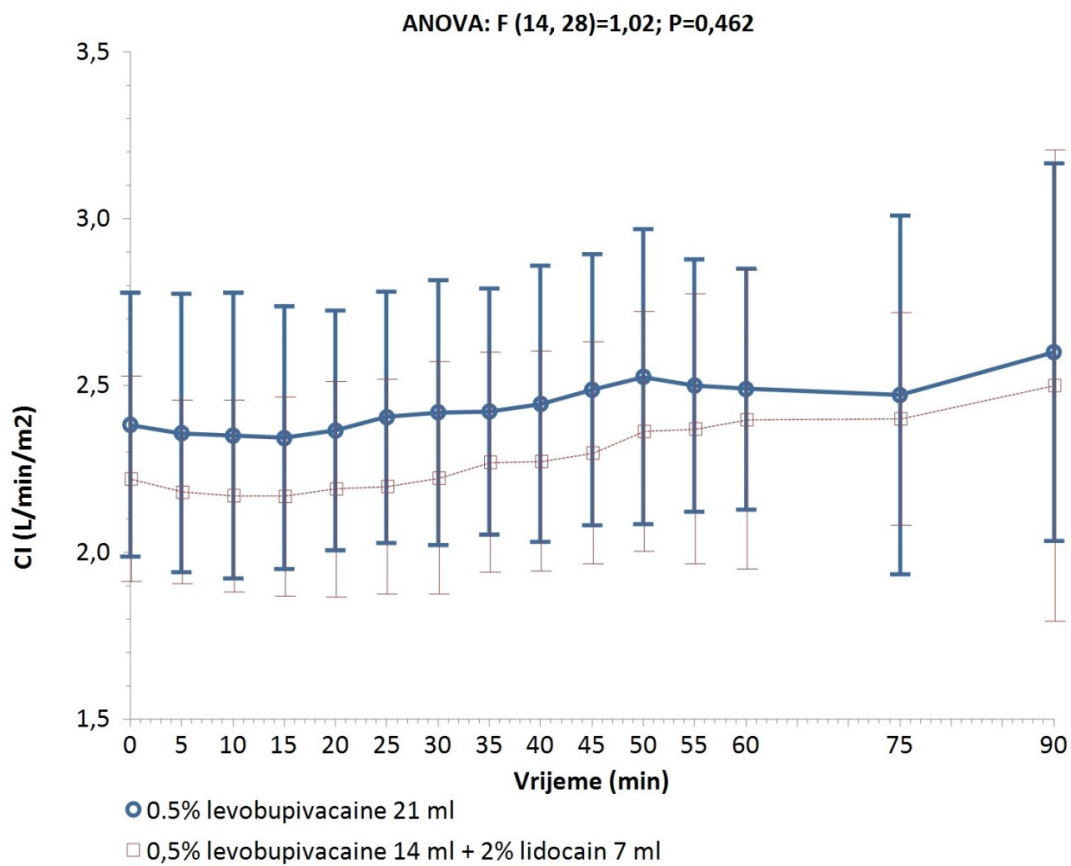
## **5.8. Indeksirane vrijednosti minutnog volumena srca između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

U Tablici 8 i Slika 9 prikazane su razlike u indeksiranim vrijednostima minutnog volumena srca [CI( eng.cardiac index)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja (0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Kod obje skupine su zabilježene niže vrijednosti CI dok su značajno niže vrijednosti zabilježene u skupini LLS ; na početku hemodinamskog mjerenja (P=0,044), 5. min (P=0,027), 10. min (P=0,030), 15. min (P=0,028), 20. min (P=0,025), 25. min (P=0,010), 30. min (P=0,021), 40. min (P=0,043), 45. min (P=0,025).



Tablica 8. Razlike u vrijednostima indeksa minutnog volumena srca[eng. cardiac index(CI) L/min/m<sup>2</sup>] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
CI / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,38	0,40	2,05	78,00	0,044
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,22	0,31			
CI / 5 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,36	0,42	2,25	78,00	0,027
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,18	0,27			
CI / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,35	0,43	2,21	78,00	0,030
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,17	0,29			
CI / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,34	0,39	2,24	78,00	0,028
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,17	0,30			
CI / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,37	0,36	2,29	78,00	0,025
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,19	0,32			
CI / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,41	0,38	2,65	78,00	0,010
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,20	0,32			
CI / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,42	0,40	2,36	78,00	0,021
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,22	0,35			
CI / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,42	0,37	1,95	78,00	0,054
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,27	0,33			
CI / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,45	0,42	2,06	78,00	0,043
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,27	0,33			
CI / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2,49	0,41	2,28	78,00	0,025
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2,30	0,33			
CI / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	2,53	0,44	1,76	73,00	0,082
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	2,36	0,36			
CI / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	2,50	0,38	1,30	59,00	0,200
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	2,37	0,40			
CI / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	2,49	0,36	0,83	51,00	0,412
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	2,40	0,45			
CI / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	2,47	0,54	0,33	14,00	0,745
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	2,40	0,32			
CI / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	2,60	0,57	0,16	2,00	0,890
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	2,50	0,71			



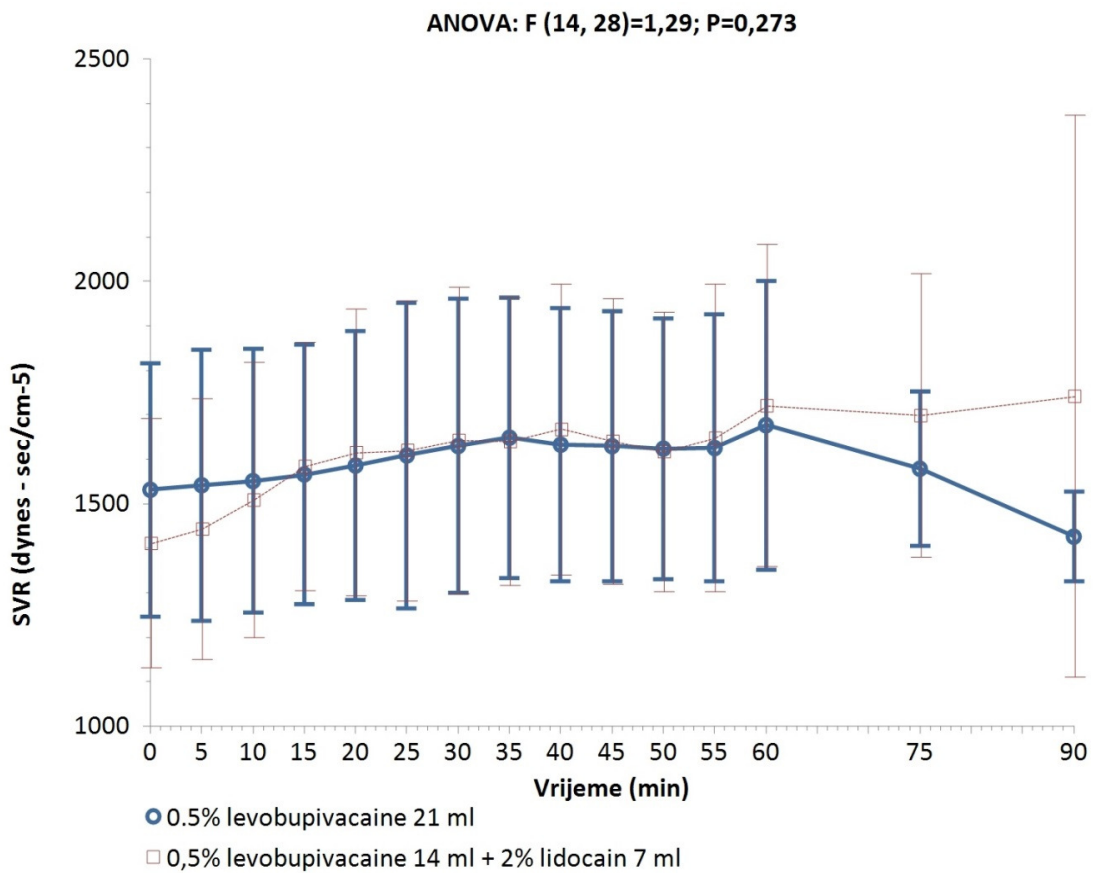
Slika 9. Razlike u dinamici indeksa minutnog volumena [  $CI(L/min/m^2)$  ] obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).

## **5.9. Vrijednosti sistemskog vaskularnog otpora između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 9 i Slika 10 prikazuju razlike u intraoperacijskim vrijednostima sistemskog vaskularnog otpora [SVR( eng. systemic vascular resistance)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Iako su uočene pojedinačne razlike u vrijednostima SVR između skupina s nešto nižim vrijednostima u LLS na početku mjerenja potom u 5. min i 10. min one nisu bile statistički značajne.

Tablica 9. Razlike u vrijednostima sistemskog vaskularnog otpora [ eng.systemic vascular resistance (SVR) dynes - sec/cm<sup>-5</sup>] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
SVR / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1531,45	284,77	1,91	78,00	0,060
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1410,75	280,51			
SVR / 5 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1541,73	304,58	1,48	78,00	0,144
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1443,03	293,13			
SVR / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1550,93	296,46	0,63	78,00	0,532
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1508,43	308,66			
SVR / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1565,90	291,39	-0,28	78,00	0,779
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1583,85	279,09			
SVR / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1585,83	302,56	-0,42	78,00	0,677
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1615,00	322,06			
SVR / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1608,65	342,70	-0,15	78,00	0,884
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1619,83	337,57			
SVR / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1629,78	330,41	-0,17	78,00	0,869
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1642,23	344,22			
SVR / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1648,55	315,34	0,12	78,00	0,903
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1639,83	322,42			
SVR / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1632,80	306,97	-0,48	78,00	0,632
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1666,83	325,94			
SVR / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	1629,48	303,22	-0,16	78,00	0,876
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	1640,45	321,07			
SVR / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	1623,82	293,72	0,10	73,00	0,922
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	1616,95	314,08			
SVR / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	1625,19	300,38	-0,27	59,00	0,789
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	1647,47	345,93			
SVR / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	1676,54	324,51	-0,46	51,00	0,646
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	1720,20	362,73			
SVR / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	1578,71	173,72	-0,89	14,00	0,389
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	1698,11	319,07			
SVR / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	1426,00	100,41	-0,70	2,00	0,557
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	1741,50	631,45			



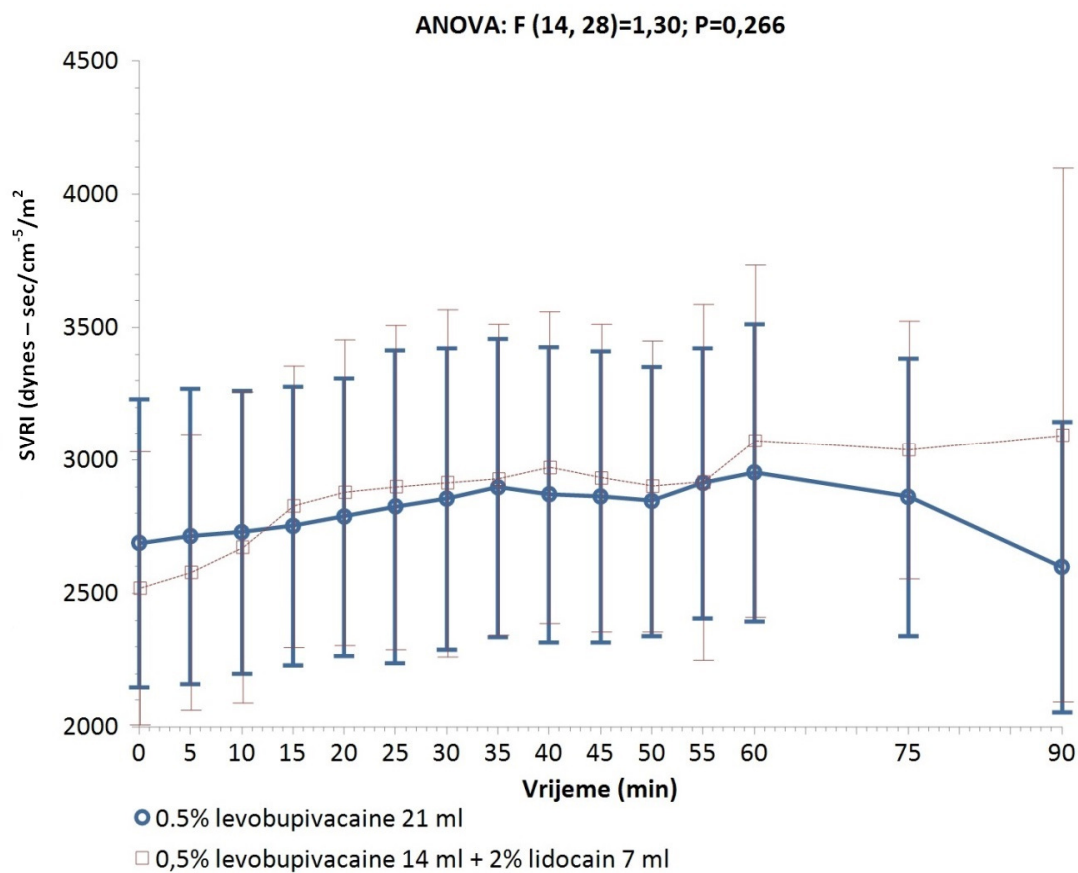
*Slika 10. Razlike u dinamici sistemskog vaskularnog otpora [SVR (dynes - sec/cm<sup>5</sup>)]obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).*

## **5.10. Indeksirane vrijednosti sistemskog vaskularnog otpora između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 10 i Slika 11 prikazuju razlike u intraoperacijskim indeksiranim vrijednostima sistemskog vaskularnog otpora [SVRI( eng. systemic vascular resistance index)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka). Kao i kod SVR uočene su pojedinačne razlike u vrijednostima SVRI između skupina s nešto nižim vrijednostima u LLS skupini na početku hemodinamskog mjerenja ,5. min i 10. min ali bez statistički značajnih promjena.

Tablica 10. Razlike u vrijednostima indeksa sistemskog vaskularnog otpora[ eng.systemic vascular resistance index (SVRI) dynes - sec/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>] između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
SVRI / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2689,40	542,51	1,44	78,00	0,153
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2519,40	510,85			
SVRI / 5 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2715,03	554,74	1,14	78,00	0,260
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2578,85	516,98			
SVRI / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2729,45	531,34	0,45	78,00	0,653
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2673,13	582,87			
SVRI / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2752,80	522,70	-0,64	78,00	0,527
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2827,53	529,23			
SVRI / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2788,13	521,00	-0,74	78,00	0,461
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2878,78	572,64			
SVRI / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2826,00	587,74	-0,55	78,00	0,583
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2899,83	608,82			
SVRI / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2855,13	565,73	-0,44	78,00	0,664
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2914,50	650,93			
SVRI / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2897,58	560,47	-0,24	78,00	0,813
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2927,93	585,48			
SVRI / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2871,55	554,85	-0,78	78,00	0,435
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2971,70	586,89			
SVRI / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	2863,25	546,94	-0,54	78,00	0,588
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	2931,73	578,18			
SVRI / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	2846,34	506,29	-0,46	73,00	0,650
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	2901,84	547,49			
SVRI / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	2913,74	507,18	-0,02	59,00	0,985
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	30	2916,63	667,57			
SVRI / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	2953,57	557,61	-0,72	51,00	0,478
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	3073,44	662,09			
SVRI / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	2861,86	521,32	-0,70	14,00	0,493
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	3039,11	483,31			
SVRI / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	2599,50	546,59	-0,61	2,00	0,601
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	3095,50	1001,97			



Slika 11. Razlike u dinamici indeksa sistemskog vaskularnog otpora [SVRI (dynes - sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>)] obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja ( 0 označava početne hemodinamske vrijednosti mjerene pomoću Vigileo/FloTrac sustava nakon uspješnog nastupa bloka).

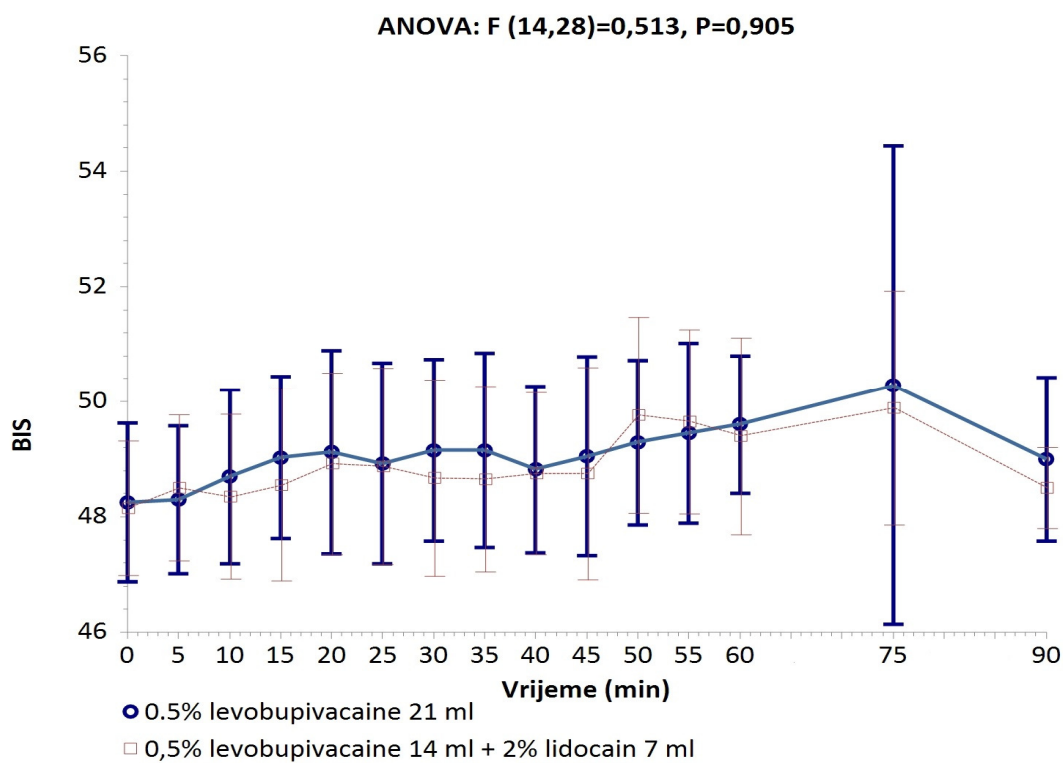


## **5.11. Vrijednosti bispektralnog indeksa praćenja između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja**

Tablica 11 i Slika 12 prikazuju razlike u intraoperacijskim vrijednostima bispektralnog indeksa praćenja [BIS( eng. Bispectral index)] između ispitivanih skupina obzirom na vremena mjerenja ( 0 min označava početak mjerenja BIS vrijednosti nakon uspješnog nastupa bloka ). Iako nije bilo značajnih razlika između skupina u promatranim vremenima mjerenja, raspon intraoperacijski dobivenih BIS vrijednosti (izraženih aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom) kretao se u LLS od  $(48,2 \pm 1,17)$  na početku mjerenja , do  $(49,9 \pm 2,03)$  u 75. min. Dok su u LS vrijednosti bile od  $(48,3 \pm 1,37)$  na početku mjerenja do  $(50,3 \pm 4,15)$  u 75. min bez statistički značajnih razlika u P vrijednostima za LLS ( $P=0,727$ ) i LS ( $P=0,804$ ).

Tablica 11. Razlike u vrijednostima BIS(bispektralni indeks praćenja) između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Vrijeme mjerenja	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	t	df	P
BIS / 0	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	48,25	1,37	0,35	78,00	0,727
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,15	1,17			
BIS / 5 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	48,30	1,29	-0,70	78,00	0,484
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,50	1,26			
BIS / 10 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	48,70	1,51	1,07	78,00	0,289
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,35	1,42			
BIS / 15 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	49,03	1,40	1,38	78,00	0,172
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,55	1,66			
BIS / 20 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	49,13	1,77	0,53	78,00	0,595
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,93	1,58			
BIS / 25 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	48,93	1,75	0,13	78,00	0,897
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,88	1,70			
BIS / 30 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	49,15	1,58	1,30	78,00	0,199
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,68	1,70			
BIS / 35 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	49,15	1,69	1,36	78,00	0,179
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,65	1,61			
BIS / 40 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	48,83	1,45	0,23	78,00	0,815
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,75	1,41			
BIS / 45 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	40	49,05	1,72	0,75	78,00	0,455
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	40	48,75	1,85			
BIS / 50 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	38	49,29	1,43	-1,31	74,00	0,193
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	38	49,76	1,70			
BIS / 55 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	31	49,45	1,57	-0,51	66,00	0,612
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	37	49,65	1,60			
BIS / 60 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	28	49,61	1,20	0,52	51,00	0,608
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	25	49,40	1,71			
BIS / 75 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	7	50,29	4,15	0,25	14,00	0,804
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	9	49,89	2,03			
BIS / 90 min	0.5% levobupivacaine 21 ml	2	49,00	1,41	0,45	2,00	0,698
	0,5% levobupivacaine14 ml + 2% lidocain 7 ml	2	48,50	0,71			



*Slika 12. Razlike u intraoperacijskim vrijednostima bispektralnog indeksa praćenja [BIS( eng. Bispectral index)]obzirom na ispitivane skupine i vremena mjerenja: analiza varijance za ponavljana mjerenja ( 0 označava početak mjerenja BIS vrijednosti nakon uspješnog nastupa bloka ).*

## 6. RASPRAVA

Temeljem dobivenih rezultata istraživanje je utvrdilo da primjena otopine jednog lokalnog anestetika (0,5% levobupivacaina) u odnosu na otopinu dva lokalna anestetika (2% lidocain s 0,5% levobupivacainom) kod paravertebralnoga bloka ima povoljniji hemodinamski i analgetski učinak. Mnogi radovi govore u prilog izvođenja anestezije kod kirurgije dojke u samo paravertebralnom bloku ili u kombinaciji s općom anestezijom [3,15-23]. Sukladno tome Schnabel i suradnici [21] su proučavali sigurnost i učinkovitost primjene paravertebralnih blokova u kirurgiji dojke. Učinili su meta – analizu na osnovi petnaest randomizirano kontroliranih studija s uključenih 877 bolesnika te su dokazali da primjena paravertebralnih blokova samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom rezultira boljom postoperacijskom analgezijom uz manje nepovoljnih učinaka naspram drugih analgetskih metoda. Zbog visoke razine stresa koji je prisutan u bolesnicima s tumorom dojke odlučio sam u ovom istraživanju primijeniti paravertebralni blok u kombinaciji s općom anestezijom. Iako su brojna dosadašnja istraživanja pokazala visoku uspješnost paravertebralnoga bloka u kirurgiji dojke za anesteziju i analgeziju još uvijek nije dovoljno razjašnjen učinak paravertebralnoga bloka na hemodinamske promjene s obzirom na vrstu i količinu lokalnih anestetika [3, 7-14]. Kako bi postigao zadane ciljeve u ovom istraživanju primjenjivao sam ultrazvuk, neurostimulator, BIS i Vigileo/FloTrac sustav.

Usprkos još uvijek nedovoljnom broju radova koji govore o učestalosti komplikacija kod izvođenja PVB ultrazvukom, njegova korist u vizualizaciji anatomskih struktura te smanjenju komplikacija je neupitna. Zbog slabije vidljivosti gornjeg kostotransfersalnog

ligamenta i pleure odlučio sam se za gornji bočni (lateralni) pristup koji predstavlja transversalnu *in plane* tehniku s poprečnim nastavkom kao orijentacijskom točkom. Ovim pristupom osigurao sam dobru vizualizaciju svih potrebnih struktura - poprečni nastavak kralješka, pleuru, paravertebralni prostor, lateralni kostotransfersalni ligament (nastavak gornjeg kostotransfersalnog ligamenta) te neurostimulacijsku iglu cijelom dužinom. Kod primjene ove ultrazvučne tehnike dao sam manje doze lokalnih anestetika na više nivoa (7 ml po nivou) kako bih izbjegao komunikaciju s epiduralnim prostorom [29-31]. Epiduralno ili subarahnoidalno širenje lokalnog anestetika ovisi o tri faktora. Prvi faktor je pristup iglom od lateralno prema medijalno gdje postoji mogućnost širenja lokalnog anestetika u epiduralni i subarahnoidalni prostor. Drugi faktor je primjena određenog volumena lokalnog anestetika (15 ml i više) u paravertebralni prostor čime je povećana mogućnost epiduralnog širenja lokalnog anestetika. Treći je kliničko iskustvo i deformiteti kralježnice koji utječu na uspješnost izvođenja paravertebralnog bloka [16,158]. Za razliku od ovog istraživanja, neki autori koriste *out of plane* pristup gdje je položaj igle okomit na ultrazvučni snop, a put primjene igle kraći bez potrebnog repositioniranja; time nastaje veći rizik od punkcije pleure jer se ne vidi položaj igle već samo razmicanje tkiva [4,6,16,155]. Neurostimulator mi je omogućio dodatnu preciznost prilikom primjene jedne od otopine lokalnih anestetika sprječavajući time oštećenje spinalnih živaca [16]. U dosadašnjim istraživanjima autori primjenjuju početnu vrijednost stimulacije iznad 2 mA, ali ne veću od 5 mA; ja sam u ovom radu primijenio stimulaciju od 2 mA s obzirom da je bila dovoljna za postizanje kontrakcije međurebrenih mišića u svih bolesnika [12,16,24].

Preporučeni volumeni lokalnih anestetika kod odraslih s obzirom na tehniku izvođenja PVB-a također se uvelike razlikuju u literaturi . Ukoliko se primjenjuje PVB na samo jedan nivo, volumeni lokalnog anestetika se kreću od 15 – 20 ml dok se kod primjena na više nivoa volumeni najčešće kreću od 5 do 12 ml po nivou, uz preporučene doze od 0,3 ml/kg [6,10,11,12,15,16,21,22,29-31]. Prethodno navedena istraživanja pokazala su veću učinkovitost primjene paravertebralnoga bloka na više nivoa uz manje nuspojave. Lemay i suradnici [30] su dokazali da primjena PVB-a na više nivoa ne dovodi do povećane apsorpcije lokalnih anestetika. PVB se može primijeniti jednostrano od dva do sedam nivoa, a obostrano najčešće do dva nivoa [4,159,160]. Sukladno navedenim istraživanjima, odlučio sam se za davanje manjih volumena otopina lokalnih anestetika (7 ml po nivou) na tri nivoa (Th2,Th3 i Th4) pokušavajući time izbjeći komunikaciju s epiduralnim prostorom uz manju mogućnost nastanka komplikacija. U prvoj LLS skupini primijenio sam otopinu 0.5% levobupivacaina i 2% lidocaina dok u drugoj LS skupini otopinu 0.5% levobupivacaina. Primjena obje navedene otopine lokalnih anestetika, kao i kombinacije lokalnih anestetika različitih omjera standardizirana je s dokazanom učinkovitošću kod ove i drugih tehnika regionalne anestezije [12,21,31,161 - 164]. Koristeći navedene metode na opisane načine, postotak neuspjelih primjena PVB-a bio je u 5,9% bolesnika dok se u drugim istraživanjima kreće u rasponu od 6,1% i 10,1%, što autori tumače različitim tehnikama izvođenja PVB-a [165, 166]. Perioperacijske komplikacije: mučnina u 3,7% , vrtoglavica u 10%, bradikardija u 3,8% i hipotenzija u 14% bolesnika u skladu su s dosadašnjim istraživanjima [4,16,31]. Nisam zabilježio pojavu pneumotoraksa, ozlijede živaca ili postpunkcijske glavobolje što nadalje tumačim istovremenom primjenom ultrazvuka i neurostimulatora. Sukladno ovom radu, Schnabel i suradnici [21] na osnovi

analiziranih studija navode slične rezultate kod pojave komplikacija te time dokazuju prednost primjene ove tehnike regionalne anestezije naspram opće anestezije. Kontinuiranu infuziju 1% propofolom prilagodio sam prema ciljnim vrijednostima BIS -a s čime sam nastojao smanjiti incidenciju delirija i postoperacijskog kognitivnog deficita [167]. B-unaware studija je pokazala da su BIS vrijednosti manje od 45 povezane sa lošim ishodom u kardiokirurških bolesnika [168]. Trostruko niske vrijednosti (eng. "triple low"); BIS < 45, MAP < 75 mmHg i MAC [eng. minimal alveolar concentration (minimalna alveolarna koncentracija)] < 0,8 pokazale su četverostruko povećanje 30 dnevne smrtnosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Intraoperacijska primjena inhalacijskih anestetika dovodi do smanjenja kontraktilnosti i vazodilatacije, što uzrokuje o dozi ovisnu hipotenziju. Osim toga, visoki MAC uzrokuje i niske BIS vrijednosti, dok nizak MAP i niska BIS vrijednost, ukazuju na bolesnike koji su osjetljivi na anesteziju i koji imaju veći rizik od razvoja komplikacija [169]. Zbog različitog utjecaja inhalacijskih anestetika na BIS vrijednosti i saznanja da intraoperacijska primjena određenih inhalacijskih anestetika kod kirurgije dojke narušava imunološku funkciju uz povećani rizik od recidiva tumora odlučio sam u ovom istraživanju održavati anesteziju onim intravenskim anestheticima koji imaju ujednačen utjecaj na BIS vrijednosti [170,171].

Razlozi zbog kojih sam se odlučio za hemodinamsko praćenje primjenom Vigileo/FloTrac sustava su bazirani na dosadašnjim brojnim istraživanjima u većini kirurških grana [172-179]. Vigileo/FloTrac sustav četvrte generacije karakterizira bolja učinkovitost kod prisutnosti supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija te bolje praćenje hemodinamskih parametara tijekom primjene vazoaktivnih lijekova [180]. Također ova

vrsta uređaja daje nam pouzdane podatke koji definiraju nadoknadu tekućina i odgovor na istu uslijed promjena u samom tonusu krvnih žila, a mjere se putem varijacije udarnog volumena [ Stroke Volume Variation(SVV) ] [175,181,182]. Varijacija udarnog volumena predstavlja parametar koji nastaje učinkom promjenjenog intratorakalnog tlaka na venski priljev, spada u skupinu dinamičkih parametara koji su dobri indikatori i prediktori intravaskularnog volumena [144,173,177,178,183,184]. Sukladno tome Slagt i suradnici [175] potvrđuju važnu ulogu SVV kao dinamičkog parametra u više od 85% studija. Za praćenje ovog parametra bolesnik treba biti mehanički ventiliran od 8 ml/kg tjelesne težine s prisutnim sinus ritamom u EKG-u (172). Mjereći SVV bolesnice su imale značajno više vrijednosti u LLS skupini od početka mjerenja, te u svim vremenima mjerenja tijekom prvog sata. Unutar LLS skupine najviše vrijednosti SVV-a su zabilježene tijekom prvih 10 minuta mjerenja hemodinamskih parametara što odgovara vremenskom razdoblju od 30. do 40. min početka primjene PVB. Uzrok tome objašnjavam značajno kraćim vremenom potrebnim za potpuni nastup PVB s bržim resorpcijskim i vazodilatacijskim učinkom otopine dva lokalna anestetika u LLS -skupini. Time je u LLS skupini mjerenje hemodinamskih parametara putem Vigileo/FloTrac sustava započeto statistički značajno ranije naspram LS skupine. Tijekom prvih 60 minuta mjerenja hemodinamike vrijednosti SVV-a unutar LS – skupine su bile ujednačene bez značajnih razlika unutar skupine što objašnjavam duljim vremenom potpunog nastupa bloka uz sporiji resorpcijski i vazodilatacijski učinak lokalnog anestetika. Nakon 60 minuta nije bilo značajnih razlika u SVV između skupina zbog adekvatne volumne i terapijske korekcije hemodinamskih parametara. Zabilježio sam statistički značajno veću nadoknadu u volumenu intraoperacijskih korištenih kristaloida u LLS skupini u odnosu na LS skupinu. Razlog



tome su bile predhodno navedene karakteristike PVB koje su rezultirale višim vrijednostima SVV-a uz niže vrijednosti MAP -a u LLS skupini. Intraoperacijskom primjenom kristaloida postigao sam pozitivan trend u porastu MAP-a te smanjenje razlika u SVV između skupina. Sukladno tome smanjena je potreba za primjenom vazoaktivnih lijekova te su u LS skupini statistički značajno manje primjenjivani u odnosu na LLS skupinu. Ephedrini hydrochloridum je upotrebljen u 5% bolesnika LS skupini u odnosu na 17,5% bolesnika LLS skupine. U odnosu na ovu studiju Marhofer i suradnici [4] izvješćuju o većem postotku bolesnika u kojih su primjenili ephedrini hydrochloridum (60%) te liječili bradikardiju primjenom atropina u 5% bolesnika. To objašnjavaju zbog moguće blokade simpatikusa koja je posljedica različito primjenjenih tehnika između ova dva rada.

Vrijednosti MAP-a i frekvencije prije primjene i nakon nastupa PVB-a bilježio sam neinvazivnim metodama mjerenja a potom sam u operacijskoj dvorani koristio Vigileo/FloTrac sustav. Razlog tome je što sam htio biti siguran u uspješnu primjenu PVB-a prije korištenja minimalno invazivnog hemodinamskog praćenja. Kako bih imao precizniji prikaz hemodinamskih vrijednosti, mjerenja sam vršio svakih pet min unutar prvih sat vremena dok su u drugim istraživanjima ta mjerenja vršena svakih 15 min tijekom prvog sata [4,185]. Utvrdio sam da se MAP prije početka punkcije nije razlikovao između ispitivanih skupina, dok je odmah nakon nastupa PVB-a bio statistički značajno niži u LLS skupini. Potom sam zabilježio značajne statističke razlike na početku mjerenja Vigileo/FloTrac sustavom, nakon 5. min , 10. min, 25. min, i 45. min, s nižim vrijednostima u skupini LLS. Kao što je dokazano u ovom istraživanju, i dosadašnja istraživanja bilježe značajno niže vrijednosti tlaka u razdoblju od 30. – 45. min nakon

primjene paravertebralnoga bloka [4,185]. Garutti i suradnici [185] uzrok nastanka hipotenzije objašnjavaju brzim resorpcijskim i vazodilatacijskim učinkom lidokaina te neprepoznatim hipovolemijskim stanjem bolesnika. Vrijednosti frekvencije se nisu značajno razlikovale prije početka punkcije i odmah nakon nastupa PVB-a između ispitivanih skupina, dok su značajno niže vrijednosti zabilježene u LLS - skupini nakon 35. min, 40. min, i 50. min, od početka minimalno invazivnog hemodinamskog mjerenja. Iako je postojala značajna razlika u frekvenciji između skupina, terapija atropin sulfatom je primijenjena samo u LLS skupini kod 7,5% bolesnica što ukazuje da taj fenomen nije klinički važan. Slične promjene u vrijednostima frekvencije Marhofer i suradnici [4] objašnjavaju djelomičnim utjecajem PVB na simpatička vlakna u grudnom području. U obje skupine su zabilježene više vrijednosti SVRI što objašnjavam kompenzacijskom vazokonstrikcijom zbog vazodilatacije u području prsnih dermatoma. Proučavajući dosadašnja istraživanja utvrdio sam slične promjene u hemodinamskim vrijednostima koje su rezultirale višim vrijednostima SVV-a i SVRI –a, uz niže vrijednosti MAP-a i CI te malim promjenama u vrijednostima pulsa [161,185]. Takve promjene Casati i suradnici [186] objašnjavaju većim utjecajem paravertebralnoga bloka na perifernu i unilateralnu blokadu živaca s posljedičnom lokalnom vazodilatacijom te nešto manjim utjecajem na blokadu simpatikusa. One ovise prvenstveno o tehnici primjene paravertebralnoga bloka i vrsti lokalnih anestetika. Garutti i suradnici [185] su proučavali hemodinamski učinak paravertebralnoga bloka kod bolesnika predviđenih za resekciju pluća. Primjenjivali su bolus dozu lokalnog anestetika za paravertebralni blok na grudnom petom nivou gdje je jednoj skupini bolesnika primijenjen 2% lidocain a drugoj 2% lidocain uz dodatak adrenalina kao vazokonstriktora. Istraživanjem su dokazane veće hemodinamske promjene

kod skupine kojoj je primijenjen samo 2% lidocain s prisutnim većim padom u kontraktilnosti srca zbog njegovog bržeg resorpcijskog i lokalnog vazodilatacijskog učinka. Sukladno dosadašnjim istraživanjima mogu reći da primjena lidokaina, samostalno ili u kombinaciji s drugim dugodjelujućim lokalnim anestheticima kod paravertebralnoga bloka, ima značajan utjecaj na hemodinamske promjene a uz primjenu vazokonstriktora manje zbog usporene resorpcije [31,21,185]. Istraživanja kod kojih su korištene metode kontinuiranog praćenja za procjenu utjecaja paravertebralnoga bloka na hemodinamske vrijednosti provedena su u operacijskih zahvata na plućima [160,185,187]. Prilikom takvih zahvata paravertebralni blok nije bio dovoljan za postizanje cjelokupnog analgetskog intraoperacijskog učinka te su autori tijekom tog razdoblja morali primjenjivati opioidne analgetike čime su utjecali na hemodinamske promjene [160,185]. Prema nekim istraživanjima praćenje dinamičkih parametara [SVV i varijacija pulsno g tlaka (PPV)] rezultiraju pouzdanijim podacima kod operacija gdje je zatvoren grudni koš. Tako dobivene vrijednosti dinamičkih parametara pokazale su se usporedivim s vrijednostima dobivenim putem transesofagusnog ultrazvuka [188,189]. S obzirom da intraoperacijski nisam primjenjivao opioide, učinak otopina lokalnih anestetika na hemodinamske promjene bio je klinički uvjerljiviji. U okviru ovog istraživanja također sam dokazao sam da je primjena otopine 0.5% levobupivacaina i 2% lidocaina u LLS skupini omogućila kraće vremensko razdoblje do nastupa PVB-a bloka, ali s značajno kraćom perioperacijskom analgezijom naspram LS- skupine. Kraće vrijeme perioperacijske analgezije u LLS - skupini rezultiralo je u većine bolesnica VAS skalom od tri do pet nakon prva tri postoperacijska sata, što je rezultiralo učestalijom primjenom NSAIL-a unutar 12 sati nakon operacijskog zahvata. Dulje vrijeme perioperacijske analgezije u LS – skupini rezultiralo je značajnije rjeđom

primjenom NSAIL-a unutar prvih 12 postoperacijskih sati. Time sam dokazao da primjena otopine jednog lokalnog anestetika (0,5% levobupivacain) ima povoljniji analgetski učinak. Ovaj rezultat potvrđuje tvrdnje koje govore da miješanjem lokalnih anestetika dobivene otopine imaju nepredvidivo vrijeme nastupa bloka i trajanje analgezije [45]. Dosadašnja istraživanja kod kojih je primijenjen PVB u kombinaciji s općom anestezijom u usporedbi s primjenom samo opće anestezije u kirurgiji dojke pokazuju značajno manju ukupnu primjenu opioida unutar prva 24 postoperacijska sata uz značajno niže VAS skale [190-192]. Uspoređujući postoperacijske VAS skale s drugim sličnim istraživanjima, dobio sam slične vrijednosti koje ponajviše ovise o tehnici primjene PVB-a i vrsti primijenjenog anestetika [21,31,191]. Sundarathiti i suradnici [31] koristeći sličnu tehniku PVB-a navode da su gotovo sve bolesnice postoperacijski nakon sat vremena zatražile primjenu opioida za razliku od ovog istraživanja gdje nije bilo indikacije za korištenjem opioidnih analgetika jer su bolesnice dobro reagirale na primjenu NSAIL-a. Primjenu opioida opravdavaju većim operativnim zahvatom gdje je kod svih bolesnica učinjeno radikalno odstranjenje dojke s otvaranjem pazušne jame, a u ovom radu je učinjeno odstranjenje jednog kvadranta dojke, također s otvaranjem pazušne jame. Sukladno ovom istraživanju, Schnabel i suradnici [21] su zaključili da primjena paravertebralnoga bloka samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom poboljšava postoperacijsku kontrolu boli, reducira primjenu opioidnih analgetika te smanjuje broj nuspojava povezanih s njihovom primjenom. Primjena paravertebralnoga bloka omogućila je ranu postoperacijsku mobilizaciju svim bolesnicama u vrijeme trajanja analgetskog učinaka bloka. Iako su bolesnice u LLS – skupini nešto ranije ustale, nije bilo statistički značajne razlike između skupina. Time smo postigli brzu mobilizaciju i oporavak bolesnica te reducirali postoperacijsku mučninu i povraćanje

povezane s primjenom opioida. Iako se radi o malom broju istraživanja, dokazan je manji rizik od postoperacijskog recidiva karcinoma dojke kod bolesnica kojima je primijenjen PVB u kombinaciji s općom anestezijom uspoređujući ih s primjenom samo opće anestezije [193]. Dokazano je da kirurški stres pospješuje oslobađanje tumorskih stanica u cirkulaciju, smanjuje broj NK (eng. natural killer) stanica te zajedno s postoperacijskom upotrebom opioida pogoršava imunološki status uz pojačavanje proangiogenetskih faktora i boli [170,193,194]. Ovo istraživanje je potvrdilo našu hipotezu i dokazalo da primjena otopine jednog lokalnog anestetika s duljim vremenom potrebnim za nastup djelovanja kod paravertebralnoga bloka, za razliku od primjene otopine dva lokalna anestetika uzrokuje manje hemodinamske promjene uz produženi analgetski učinak. Time ova otopina zasigurno ima prednost u budućoj primjeni paravertebralnoga bloka osobito kod bolesnica ASA tri i četiri statusa.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Dokazao sam statistički značajno više vrijednosti varijacije udarnog volumena u LLS - skupini u odnosu na LS - skupinu od početka mjerenja, te u svim mjerena tijekom prvog sata.
2. Također sam utvrdio statistički značajne razlike u vrijednosti SVV unutar LLS - skupine osobito tijekom prvih 10 minuta hemodinamskog mjerenja.
3. Unutar LS - skupine nije bilo statistički značajne razlike tijekom hemodinamskog mjerenja.
4. Zabilježio sam statistički značajno veću intraoperacijsku primjenu volumena u LLS - skupini.
5. Provedenom intraoperacijskom primjenom volumena mjereći SVV smanjio sam potrebu za primjenom vazoaktivnih lijekova.
6. Primjenom paravertebralnoga bloka postigao sam zadovoljavajuću poslijeoperacijsku analgeziju i mobilizaciju u obje skupine bolesnica.

Sukladno rezultatima ovog istraživanja zaključujem da primjena otopine jednog lokalnog anestetika s duljim vremenom potrebnim za nastup djelovanja kod paravertebralnoga bloka, za razliku od primjene otopine dva lokalna anestetika, uzrokuje manje hemodinamske

promjene uz produljeni analgetski učinak. Time ova otopina zasigurno ima prednost u budućoj primjeni paravertebralnoga bloka osobito kod bolesnica ASA tri i četiri statusa.

**SINERGISTIČKI UČINAK LOKALNIH ANESTETIKA NA HEMODINAMSKE  
PROMJENE TIJEKOM PRIMJENE PARAVERTEBRALNOGA BLOKA**

MIROSLAV ŽUPČIĆ

Anestezija znači gubitak osjeta, pri čemu se može podrazumijevati samo gubitak svijesti ili samo gubitak osjeta boli, ili istovremeni gubitak i osjeta boli i svijesti. Anestetici su lijekovi koji svojim djelovanjem na živčani sustav izazivaju anesteziju. Regionalna anestezija je tehnika u kojoj injiciranjem lokalnog anestetika u blizinu živca ili kralježničke moždine inhibiramo bol, osjet i motorički podražaj, tj izazivamo neosjetljivost na bol jedne veće regije na tijelu. Blok koji sam upotrebljavao u ovoj studiji je ultrazvukom i neurostimulatorom vođeni paravertebralni blok kod kirurgije dojke. Dosadašnja istraživanja pokazala su visoku uspješnost paravertebralnoga bloka u kirurgiji dojke za anesteziju i analgeziju. S obzirom da paravertebralni prostor medijalno komunicira s epiduralnim prostorom, dolje preko intervertebralnog ligamenta a gore preko glave i vrata rebara s susjednim paravertebralnim prostorom želim apliciranjem manjih volumena



lokalnog anestetika (7 ml po nivou) na tri razine izbjеći značajniju komunikaciju s epiduralnim prostorom Iako je u mnogim radovima dokazano da je tehnika davanja ukupnog volumena lokalnog anestetika kod paravertebralnoga bloka raspodjeljenog na više nivoa bolja od tehnike davanja na samo jedan nivo još uvijek nije razjašnjeno koja vrsta otopine lokalnih anestetika ima bolja hemodinamska svojstva.

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi koja od dvije otopine lokalnih anestetika kod paravertebralnoga bloka ima najpovoljniji učinak s obzirom na hemodinamsko i analgetsko djelovanje. U istraživanje su uključene bolesnice s tumorom dojke u dobi od 18 - 80 godina, ASA 1 i 2 statusa uz uvažavanje uključnih i isključnih kriterija. Učinio sam randomiziranu prospektivnu dvostruko slijepu studiju na 80 bolesnica podijeljenih u dvije skupine. U LLS- skupini primjenio sam otopinu 0.5% levobupivacaina i 2% lidocaina, 7,0 ml po nivou (ukupno 7ml 2% lidocaina +14ml 0,5% levobupivacaina), dok u drugoj LS - skupini otopinu 0.5% levobupivacaina također 7,0 ml po nivou (ukupno 21 ml). Istraživanje je učinjeno primjenom ultrazvuka in plane tehnikom, neurostimulatora i Vigileo/FloTrac sustava. Sve bolesnice su prije i za vrijeme punkcije PVB monitorirane: EKG - om, neinvanzivnim mjerenjem krvnog tlaka i saturacijom. Nakon uspješnog nastupa PVB bolesnice su premještenu u operacijsku dvoranu gdje je izvršena indukcija 1% propofolom i verkuronijev bromidom uz postavljenje larigealne maske. Sve su bolesnice potom ventilirane pomoću kontrolirane mehaničke ventilacije uz održavanje anestezije i sedacije kontinuiranom infuzijom 1% propofolom i verkuronij bromidom prema ciljnim vrijednostima BIS-a. Nakon indukcije srednji arterijski tlak i ostale hemodinamske parametre mjerili smo preko arterijske kanile pomoću Vigileo/FloTrac sustava. Od

hemodinamskih parametara mjerio sam primarno varijacije udarnog volumena zatim: srednji arterijski tlak, frekvenciju, minutni volumena, indeks minutnog volumena, sistemski vaskularni otpor i indeksirane vrijednosti sistemskog vaskularnog otpora. Mjerenja gore navedenih parametara vršio sam svakih 5 min tijekom prvog sata od nastupa paravertebralnoga bloka, potom svakih 15 min tijekom drugog sata i ukoliko je operacija trajala više od dva sata mjerenje se vršilo svakih 30 min. Postoperacijski sam u sobi za postanestezijski nadzor uklonio arterijsku kanilu te uz zadovoljavajuće sve vitalne parametre bez prisutnih komplikacija bolesnice uputio na matični odjel uz neinvazivno hemodinamsko praćenje do prestanka djelovanja bloka. Na odjelu sam tijekom prva 24 sata pratio oporavak bolesnica i VAS skalu svaka 3 sata uz primjenu odgovarajućih analgetskih mjera. Istraživanjem sam dokazao statistički značajno više vrijednosti varijacije udarnog volumena u LLS skupini od početka mjerenja, te u svim vremenima mjerenja tijekom prvog sata. Utvrdio sam statistički značajne razlike kod LLS - skupine u vrijednosti SVV – a unutar i između skupina osobito tijekom prvih 10 minuta minimalno invazivnog hemodinamskog mjerenja. Dokazao sam ujednačenost u vrijednostima SVV-a unutar LS – skupine bez statistički značajnih razlika tijekom mjerenja hemodinamskih parametara. Zabilježio sam značajno veću nadoknadu u volumenu intraoperacijski korištenih kristaloida kod LLS - skupine. Provedenom intraoperacijskom primjenom kristaloida smanjio sam primjenu vazoaktivnih lijekova. Primjenom paravertebralnoga bloka postigao sam zadovoljavajuću postoperacijsku analgeziju i mobilizaciju kod obje skupine bolesnica bez primjene opioidnih analgetika u tom vremenskom periodu. Sukladno rezultatima i dokazima ovog istraživanja mogu zaključiti da primjena otopine jednog lokalnog anestetika s duljim vremenom potrebnim za nastup djelovanja kod paravertebralnoga bloka, uzrokuje

manje hemodinamske promjene uz produljeni analgetski učinak. Time ova otopina zasigurno ima prednost u budućoj primjeni paravertebralnoga bloka osobito kod bolesnica ASA tri i četiri statusa.

**Ključne riječi:** paravertebralni blok, lokalni anestetici, hemodinamsko praćenje

Pristupnik: Miroslav Župčić, dr. med.

Mentor: Prof.dr.sc. Ino Husedžinović, dr.med.

Godina obrane doktorske disertacije: 2016.

## **THE SYNERGISTIC EFFECT OF LOCAL ANESTHETICS ON HEMODYNAMIC CHANGES DURING THE APPLICATION OF PARAVERTEBRAL BLOCK**

MIROSLAV ŽUPČIĆ

Anesthesia means the loss of sensation which can include a loss of consciousness or a loss of pain sensation or the simultaneous loss of pain sensation and consciousness. Anesthetics are drugs that with its effects on the nervous system cause anesthesia. Regional anesthesia is a technique in which the injection of a local anesthetic near a nerve or spinal cord inhibits pain, sensation and motor stimuli, which is a cause of the insensitivity to pain of a larger region of the body. The block I used in this study is an ultrasound and neurostimulator guided paravertebral block in breast surgery. Previous studies have shown high performance of external paravertebral blocks in breast surgery for anesthesia and analgesia. Since paravertebral space medially communicates with the epidural space, down over the intervertebral ligaments and up over the head and neck of ribs with the adjacent paravertebral space, I want to, by applying smaller volume of local anesthetic (7 ml per level) on three levels, avoid significant communication with the epidural space. Although

many papers proved that the technique of giving the total volume of local anesthetic in paravertebral block divided on several levels is better than the technique of administering on one level only, it is still not clear what kind of solution of local anesthetics has better hemodynamic characteristics.

The aim of this study was to determine which of the two solutions of local anesthetics in the paravertebral block has the most favorable effect in regards to the haemodynamic and analgesic impact. The study included patients with breast cancer, ages 18 to 80, ASA 1 and 2 status with respect to the including and excluding criteria. I conducted a randomized, prospective, double-blind study in 80 patients divided into two groups. In LLS- group I applied a solution of 0.5% levobupivacaine and 2% lidocaine, 7.0 ml per level (total of 7 ml 2% lidocaine + 14 ml 0.5% levobupivacaine), and in the second LS - group the solution of 0.5% levobupivacaine also 7.0 ml per level (total 21 ml). The study was done with the application of ultrasound with *in plane* technique, neurostimulators and Vigileo / FloTrac system All patients were PVB monitored before and during the biopsy using ECG, non-invasive measurement of blood pressure and saturation. After the successful performance, PVB patients were transferred to the operating room where the induction with propofol 1% and vecuronium bromide was performed with the positioning of a laryngeal mask. All the patients were then ventilated by means of controlled mechanical ventilation with the maintenance of anesthesia and sedation by continuous infusion of Propofol 1% and Vecuronium bromide according to the target values of the BIS. After the induction, the mean arterial pressure and other hemodynamic parameters were measured through the arterial cannula using Vigileo / FloTrac system Regarding hemodynamic parameters, I measured primarily variations in stroke volume than mean arterial pressure, frequency,

output, index cardiac output, systemic vascular resistance and the index of system vascular resistance. The measurements of the above parameters were done every 5 min during the first hour after the onset of paravertebral block and than every 15 minutes during the second hour, and if the surgery lasted more than two hours, measurements were carried out every 30 minutes. Postoperatively, I removed the arterial cannula in the recovery monitoring room and with all vital parameters satisfying, without present complications, the patients were referred to the ward accompanied with non-invasive hemodynamic monitoring til the cessation of the block. I monitored the patients' recovery on the ward during the first 24 hours, as well as the VAS scale every 3 hours by using the appropriate analgesic measures. I proved throught the study significantly higher values of variation in the stroke volume in the LLS group from the beginning of the measurement, and in all measuring times during the first hour. I found statistically significant differences in LLS - group in SVV values - within and between the groups, particularly during the first 10 minutes of minimally invasive hemodynamic measurements. I proved the uniformity in SVV values within the LS - group with no statistically significant differences during the measurements of hemodynamic parameters. I noted significantly higher compensation in the volume of intraoperative used crystalloids with the LLS group. With the conducted intraoperative crystalloid application, I reduced the application of vasoactive drugs. By applying the paravertebral block I achieved satisfactory postoperative analgesia and the mobilization in both groups of patients without the use of opioid analgesics in that period. According to the results and the proofs of this study, it can be concluded that the application of the solution of a local anesthetic with a longer time required for the participation in paravertebral block causes smaller hemodynamic changes with prolonged

analgetic effect. This gives the solution advantages in the future implementation of the paravertebral block, especially in patients with ASA 3 and 4 status.

**Keywords:** Paravertebral block, local anesthetics, hemodynamic monitoring

Candidate: Miroslav Župčić, MD

Mentor: Prof. Ino Husedžinović, MD, PhD

The year of PhD thesis defense: 2016.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. Textbook of Anesthesia 5th ed. Churchill Livingstone;2007.
2. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH Regional anesthesia and local anesthetic – induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg.* 1995;81:321-8.
3. Tahiri Y, Tran de QH, Bouteaud J, Xu L, Lalonde D, Luc M, Nikolis A. General anaesthesia versus thoracic paravertebral block for breast surgery: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:1261-9.
4. Marhofer P, Kettner SC, Hajbok L, Dubsky P, Fleischmann E. Lateral ultrasound guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique. *Br J Anaesth.* 2010;105:526-32.
5. Hara K, Sakura S, Nomura T. Use of ultrasound for thoracic paravertebral block. *Masui.* 2007;56:925-31.
6. Pusch F, Wildling E, Klimscha W, Weinstabl C. Sonographic measurement of needle insertion depth in paravertebral blocks in women. *Br J Anaesth.* 2000;85:841-3.
7. Weltz CR, Greengrass RA, Lyerly HK. Ambulatory surgical management of breast carcinoma using paravertebral block. *Ann Surg.* 1995;222:19–26.



8. Greengrass R, O'Brien, Hardman D. Paravertebral block for breast cancer surgery. *Can J Anaesth.* 1996;43:858–61.
9. Greengrass R, Weltz Christina R, Iglehart J Dirk. Use of Paravertebral Block Anaesthesia in Surgical Management of breast Cancer. *Annals of surgery.* 1998;227:496-501.
10. Pusch F, Freitag H, Weinstabl C. Single-injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:770–4.
11. Saito T, Den S, Cheema SPS, et al. A single injection multisegmental paravertebral block extension of somatosensory and sympathetic block in volunteers. *Acta Anaesthesiol scand.* 2001;45:30–3.
12. Naja M Z, Ziade M F, Lonqvist P A. Nerve-stimulator guided paravertebral blockade vs general anaesthesia for breast surgery. *European Journal of Anesthesiology.* 2003;20:897–903.
13. Kairaluoma Pekka M, Bachmann Martina S, Rosenberg Per H Preincisional PVB reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesthesia and Analgesia.* 2006;103:703–8.
14. Dabbagh A, Elyasi H The role of paravertebral block in decreasing postoperative pain in elective breast surgeries. *Med Sci Monit.* 2007;13:464–7.
15. Das S, Bhattacharya P, Mandal MC, Mukhopadhyay S, Basu SR, Mandol BK. Multiple-injection thoracic paravertebral block as an alternative to general anaesthesia

- for elective breast surgeries: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth* 2012;56:27-33.
16. Chelly JE. Paravertebral blocs. *Anesthesiol Clin*. 2012;30:75-90.
17. Li NL, Yu BL, Tseng SC, Hsu CC, Lai WJ, Hsieh PF, Peng WL, Chen CM The effect on improvement of recovery and pain scores of paravertebral block immediately before breast surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011;49:91-5.
18. Aufforth R, Jain J, Morreale J, Baumgarten R, Falk J, Wesen C. Paravertebral blocks in breast cancer surgery: is there a difference in postoperative pain, nausea, and vomiting? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:548-52.
19. Ibarra MM, S-Carralero GC, Vicente GU, Cuartero del Pozo A, López Rincón R, Fajardo del Castillo MJ. Chronic postoperative pain after general anesthesia with or without a single-dose preincisional paravertebral nerve block in radical breast cancer surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011;58:290-4.
20. Arunakul P, Ruksa A. General anesthesia with thoracic paravertebral block for modified radical mastectomy. *J Med Assoc Thai*. 2010;93:149-53.
21. Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2010;105:842-52.

22. Sopena-Zubiria LA, Fernández-Meré LA, Muñoz González F, Valdés Arias C. Multiple-injection thoracic paravertebral block for reconstructive breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2010;57:357-63.
23. Buckenmaier CC 3rd, Kwon KH, Howard RS, McKnight GM, Shriver CD, Fritz WT, Garguilo GA, Joltes KH, Stojadinovic A. Double-blinded, placebo-controlled, prospective randomized trial evaluating the efficacy of paravertebral block with and without continuous paravertebral block analgesia in outpatient breast cancer surgery. *Pain Med.* 2010;11:790-9.
24. Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology.* 2001;95:771-80.
25. Cowie B, Mcglade D, Ivanusic J, Barrington MJ. Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: a cadaveric study. *Anesth Analg.* 2010;110:1735-9.
26. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block-a reappraisal. *Anaesthesia.* 1979;34:638-42.
27. Lönnqvist PA, Hildingsson U. The caudal boundary of the thoracic paravertebral space. A study in human cadavers. *Anaesthesia.* 1992;47:1051-2.
28. Mowbray A, Wong KK. Low volume intercostal injection. A comparative study in patients and cadavers. *Anaesthesia.* 1988;43:633-4.
29. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tayara K, Younes F, Lönnqvist PA. Thoracic paravertebral block: influence of the number of injections. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:196-201.

30. Lemay E, Guay J, Côté C, Boivin MC, Varin F. The number of injections does not influence local anesthetic absorption after paravertebral blockade. *Can J Anaesth.* 2003;50:562-7.
31. Sundarathiti P, von Bormann B, Suvikapakornkul R, Lertsithichai P, Arnuntasupakul V. Paravertebral Catheter for Three-Level Injection in Radical Mastectomy: A Randomised Controlled Study. *PLoS One.* 2015; 9;10: e0129539.
32. De Jong RH, Bonin JD (1981) Mixtures of local anesthetics are no more toxic than the parent drugs. *Anesthesiology.*1981;54: 177–81.
33. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 52-61.
34. Grzybowski A. The history of cocaine in medicine and its importance to the discovery of the different forms of anaesthesia. *Klin Oczna.* 2007;109:101-5.
35. Ruetsch YA1, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* 2001;1:175-82.
36. Jukić M Regionalna anestezija. U: Jukić M, Kogler Majerić V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J. *Klinička anesteziologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2005:360-8.
37. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:336-42.

38. Wang SY, Nau C, Wang GK: Residues in Na(+) channel D3-S6 segment modulate both batrachotoxin and local anesthetic affinities. *Biophys J.* 2000;79:1379–87.
39. Wang SY, Barile M, Wang GK: Disparate role of Na(+) channel D2-S6 residues in batrachotoxin and local anesthetic action. *Mol Pharmacol.* 2001;59:1100–7.
40. Sanchez V, Arthur GR, Strichartz GR: Fundamental properties of local anesthetics. I. The dependence of lidocaine's ionization and octanol:buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg.* 1987;66:159–65.
41. Brouneus F, Karami K, Beronius P, et al: Diffusive transport properties of some local anesthetics applicable for iontophoretic formulation of the drugs. *Int J Pharm.* 2001;218:57–62.
42. Butterworth J, Ririe DG, Thompson RB, et al: Differential onset of median nerve block: Randomized, double-blind comparison of mepivacaine and bupivacaine in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 1998;81:515–21.
43. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:177-80.
44. Krcevski-Skvarc N. Toxicity of local anesthetics. 6th ESRA Workshop lecture book, *Anatomy for Regional Anesthesia.* Ljubljana 2008.
45. Hadzic A. *Local Anesthetics: Clinical Pharmacology and Rational Selection.* U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's

- peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The McGraw – Hill Companies, Inc.,2012:29-40.
46. Tucker GT, Mather LE. Pharmacology of local anaesthetic agents. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 1975;47:213-24.
47. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med.* 1973;78:499-508.
48. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:162-6.
49. Alañón F, Alañón MA, Jiménez JA, Calero B, Noriega A, Plaza G. Comparison between topical anaesthesia with cocaine versus lidocaine plus adrenaline for outpatient laser dacryocystorhinostomy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014;89:53-7.
50. Wright MG Clinical use of procaine. *Br J Hosp Med.* 1995;53:296.
51. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:575-85.
52. Alley EA, Mulory MF. Neuraxial anesthesia for outpatients. *Anesthesiol Clin.* 2014;32:357-69.
53. Eng HC, Ghosh SM, Chin KJ. Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:382-7.

54. Tremblay MH, Henderson C, Vaghadia H Sequential bilateral upper extremity intravenous regional anesthesia with chloroprocaine. *Can J Anaesth.* 2011;58:842-5.
55. Kim SH, Jeon DH, Chang CH, Lee SJ, Shin YS. Spinal anesthesia with isobaric tetracaine in patients with previous lumbar spinal surgery. *Yonsei Med J.* 2009;50:252-6.
56. Bigger Jr. J.T., Heissenbuttel R.H The Use of procaine amide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 1969;11: 515-34.
57. Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Nuri Aydin O, Gürsoy F. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Investig.* 2007;27:269-77.
58. Ramasay D, Eadie R. Transient radicular irritation after spinal anesthesia with 2% isobaric lignocaine. *British Journal of Anesthesia.* 1997;79:394-5.
59. Hampl K, Steinfeldt T, Wulf H Spinal anesthesia revisited: toxicity of new and old drugs and compounds. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:549-55.
60. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008;79:92-105.

61. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF: Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea-pig heart. *Anesthesiology*. 1997;86:110–9.
62. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997;78:507-14.
63. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-7.
64. Scott DB. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system *Br J Anaesth*. 1986;58:732-5.
65. Klein SM, Benveniste H Anxiety, vocalization, and agitation following peripheral nerve block with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med*. 1999;24:175-8.
66. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*. 1998;88:1340 -9.
67. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27:568-75.
68. DiBianco R1, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1989;320:677-83.



69. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg*. 2008 ;106:1340-2.
70. Young KD. Topical anaesthetics: what's new? . *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100:105-10.
71. Beaussier M, Aissou M Continuous wound infiltration or intra-articular infusion for postoperative analgesia.*Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:153-62.
72. Bier A: On a new method of local anesthesia. *Muench Med Wschr*. 1909;56:589.
73. Holmes CMcK: Intravenous regional analgesia. *Lancet*. 1963;1:245–7.
74. Davies J, Walford A: Intravenous regional anaesthesia for foot surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30:145–7.
75. Orebaugh SL, Williams BA, Vallejo M, Kentor ML Adverse outcomes associated with stimulator-based peripheral nerve blocks with versus without ultrasound visualization. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:251-5.
76. Opperer M, Gerner P, Memtsoudis SG. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks or local anesthesia: a review of the literature.*Pain Manag*. 2015;5:117- 28.
77. Hadzic A. *Spinal Sonography and Considerations for Ultrasound- Guided Central Neuraxial Blockade*. U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc.,2012:475-95.

78. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:182-212.
79. Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Fellowship Directors Group. Guidelines for fellowship training in regional anesthesiology and acute pain medicine: third edition, 2014. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:213-7.
80. Schulz-Stübner S. Brachial plexus. Anesthesia and analgesia. *Anaesthesist.* 2003;52:643-56.
81. Urmey WF, Talts KH, Sharrock NE. One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. *Anesth Analg.* 1991;72:498-503.
82. Hadzic A. Interscalene Brachial Plexus Block. U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc., 2012:149-65.
83. Verma AK, Sah MK, Agarwal A, Singh C. Total spinal anaesthesia with "Interscalene brachial plexus block by Winnie approach". *Indian J Anaesth.* 2013;57:199 - 201.

84. Bharti N, Bhardawaj N, Wig J. Comparison of ultrasound-guided supraclavicular, infraclavicular and below-C6 interscalene brachial plexus block for upper limb surgery a randomised, observer-blinded study. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43:468-72.
85. Chin KJ, Alakkad H, Adhikary SD, Singh M Infraclavicular brachial plexus block for regional anaesthesia of the lower arm *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 28;8:CD005487.
86. Kumar A, Sharma D, Sibi ME, Datta B, Gogoi B. Comparison of peripheral nerve stimulator versus ultrasonography guided axillary block using multiple injection technique. *Indian J Anaesth*. 2014;58:700-4.
87. Ranganath A, Srinivasan KK, Iohom G. Ultrasound guided axillary brachial plexus block. *Med Ultrason*. 2014;16:246-51.
88. Hadzic A. Indications for Peripheral Nerve Blocks. U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. –2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc., 2012:81-94.
89. Karmakar MK1, Ho AM, Li X, Kwok WH, Tsang K, Ngan Kee WD. Ultrasound guided lumbar plexus block through the acoustic window of the lumbar ultrasound trident. *Br J Anaesth*. 2008;100:533-7.
90. Bauer MC, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Regional analgesia techniques for total knee replacement. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:501-6.

91. Wang F, Liu LW, Hu Z, Peng Y, Zhang XQ, Li Q. Ultrasound and nerve stimulator guided continuous femoral nerve block analgesia after total knee arthroplasty: a multicenter randomized controlled study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015;65:14 - 20.
92. Newton-Brown E, Fitzgerald L, Mitra B. Audit improves emergency department triage, assessment, multi-modal analgesia and nerve block use in the management of pain in older people with neck of femur fracture. *Australas Emerg Nurs J.* 2014;17:176 - 83.
93. Lovald ST, Ong KL, Lau EC, Joshi GP, Kurtz SM, Malkani AL. Readmission and Complications for Catheter and Injection Femoral Nerve Block Administration After Total Knee Arthroplasty in the Medicare Population. *J Arthroplasty.* 2015;23:547-1.
94. Sinha SK, Abrams JH, Arumugam S, D'Alessio J, Freitas DG, Barnett JT, Weller RS. Femoral nerve block with selective tibial nerve block provides effective analgesia without foot drop after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, observer blinded study. *Anesth Analg.* 2012;115:202-6.
95. Barbosa FT, Barbosa TR, da Cunha RM, Rodrigues AK, Ramos FW, de Sousa Rodrigues CF. Anatomical basis for sciatic nerve block at the knee level. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65:177-9.
96. Hadzic A. Local Anesthetics: Ultrasound – Guided Sciatic Block. U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc., 2012:427-39.

97. Rafi A. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. *Anaesthesia*. 2001; 56: 1024-6.
98. O'Donnell BD, McDonnell JG, McShane AJ. The Transversus Abdominis Plane (TAP) block in open retropubic prostatectomy. *Reg Anesth and Pain Med*. 2006;31:286.
99. Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2007;35:616–17.
100. Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:529-35.
101. Siddiqui MR, Sajid MS, Uncles DR, Cheek L, Baig MK. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block. *J Clin Anesth*. 2011;23:7-14.
102. Ripollés J, Marmaña Mezquita S, Abad A, Calvo J. Analgesic efficacy of the ultrasound-guided blockade of the transversus abdominis plane - a systematic review. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65:255-80.
103. Farooq M, Carey M A Case of Liver Trauma With a Blunt Regional Anesthesia Needle While Performing Transversus Abdominis Plane Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2008; 33: 274-5.
104. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2001;56:238-47.

105. Pitkänen M, Rosenberg PH Local anaesthetics and additives for spinal anaesthesia- characteristics and factors influencing the spread and duration of the block. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17:305-22.
106. Pitkänen M1, Fürster J. Complications caused by lumbar puncture. *Duodecim.* 2014;130:1834-42.
107. Lopez-Soriano F, Lajarin B, Verdu JM, et al: Cauda equina hemisyndrome after intradural anesthesia with bupivacaine for hip surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:494–6.
108. Woods WW, Franklin RG: Progressive adhesive arachnoiditis following spinal anesthesia. *Calif Med.* 1951;75:196–8.
109. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology.* 2004;101:950–9.
110. Mumtaz M, Daz M, Kuz M: Combined subarachnoid and epidural techniques: Another single space technique for orthopaedic surgery. *Anaesthesia.* 1982;37:90.
111. Michalek P, David I, Adamec M, et al: Cervical epidural anesthesia for combined neck and upper extremity procedures: A pilot study. *Anesth Analg.* 2004;99:1833–6.
112. Kirali K, Kocak T, Guzelmeric F, et al: Off-pump awake coronary revascularization using bilateral internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1602–3.

113. De Tommaso O, Caporuscio A, Tagariello V. Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors?. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:705-16.
114. Ben-David B. Complications of regional anesthesia: an overview. *Anesthesiol Clin North America.* 2002;20:665-7.
115. Waldman SD. Complications of cervical epidural nerve blocks with steroids: a prospective study of 790 consecutive blocks. *Reg Anesth.* 1989;14:149 - 51.
116. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg.* 2007;104:965-74.
117. Gao F, Waters B, Seager J, Dowling C, Vickers MD. Comparison of bupivacaine plus buprenorphine with bupivacaine alone by caudal blockade for post-operative pain relief after hip and knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12:471-6.
118. Shanthanna H, Singh B, Guyatt G. A systematic review and meta-analysis of caudal block as compared to noncaudal regional techniques for inguinal surgeries in children. *Biomed Res Int.* 2014;2014:890626.
119. Giaufre E. Caudal anesthesia in children. *Cah Anesthesiol.* 1995;43:281-6.
120. Chin KJ, Perlas A. Ultrasonography of the lumbar spine for neuraxial and lumbar plexus blocks. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:567-72.

121. Hadzic A. Electrical Nerve Stimulators and Localization of Peripheral Nerves.U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala – Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound – guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc.,2012:55-69.
122. Kaiser H, Neuburger M How close is close enough--how close is safe enough Reg Anesth Pain Med. 2002;27:227-8.
123. Boezaart AP, de Beer JF, du Toit C, van Rooyen K. A new technique of continuous interscalene nerve block. Can J Anaesth. 1999;46:275-81.
124. Tsui BC, Seal R, Koller J, Entwistle L, Haugen R, Kearney R. Thoracic epidural analgesia via the caudal approach in pediatric patients undergoing fundoplication using nerve stimulation guidance. Anesth Analg. 2001;93:1152-5.
125. Neuburger M, Rotzinger M, Kaiser H Electric nerve stimulation in relation to impulse strength A quantitative study of the distance of the electrode point to the nerve. Anaesthesist. 2001;50:181-6.
126. Tsui BC, Kropelin B. The electrophysiological effect of dextrose 5% in water on single-shot peripheral nerve stimulation. Anesth Analg. 2005;100:1837-9.
127. Hadzic A. Ultrasound Physics.U: Carrera A, Clark T, Gadsen J, Karmakar M, Sala Blanch X, Vandepitte C, Xu D. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound - guided regional anesthesia. – 2nd ed. New York: The μgraw – Hill Companies, Inc.,2012:323-33.



128. Hofer M et al. Standard planes. *Ultrasound Teaching Manual. The Basics and Performing and Interpreting Ultrasound Scans.* – 3rd ed. Thieme, Stuttgart, New York, 2013;5-8.
129. Chen BC. Reappraisal of the value of mode-A-echoencephalography. *Dis Nerv Syst.* 1977;38:83-7.
130. Sidhu PS. Multiparametric Ultrasound (MPUS) Imaging: Terminology Describing the Many Aspects of Ultrasonography. *Ultraschall Med.* 2015;36:315-7.
131. Valente-Filho JM, de Abreu-Silva EO. Assessing systemic arterial hypertension through echocardiography: a review for the clinician. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10:20-5.
132. Beach KW. 1975-2000: a quarter century of ultrasound technology. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18:377-8.
133. La Grange P, Foster PA, Pretorius LK. Application of the Doppler ultrasound bloodflow detector in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth.* 1978;50:965-7.
134. Kapral S, Krafft P, Eibenberger K, Fitzgerald R, Gosch M, Weinstabl C. Ultrasound guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. *Anesth Analg.* 1994;78:507-13.
135. Eichenberger U, Stöckli S, Marhofer P, Huber G, Willmann P, Kettner SC, Pleiner J, Curatolo M, Kapral S. Minimal local anesthetic volume for peripheral nerve block: a

- new ultrasound-guided, nerve dimension-based method. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34:242-6.
136. Weintraud M, Marhofer P, Bösenberg A, Kapral S, Willschke H, Felfernig M, Kettner S. Ilioinguinal/iliohypogastric blocks in children: where do we administer the local anesthetic without direct visualization? *Anesth Analg.* 2008;106:89-93.
137. Kapral S, Greher M, Huber G, Willschke H, Kettner S, Kdolsky R, Marhofer P. Ultrasonographic guidance improves the success rate of interscalene brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:253-8.
138. Danelli G1, Fanelli A, Ghisi D, Moschini E, Rossi M, Ortu A, Baciarello M, Fanelli G. Ultrasound vs nerve stimulation multiple injection technique for posterior popliteal sciatic nerve block. *Anaesthesia.* 2009;64:638-42.
139. Boldt J. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care.* 2002;6:52-9.
140. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:1372-84.
141. Kirov My, Kuzkov W, Molnar Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:384-92.
142. Trautner B, Rabih D. Catheter-associated infections. *Arch Internal Med.* 2004;164:842-9.

143. Biancofiore G, Critchley A, Lee A, et al. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102:47-54.
144. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Int Anesth Research Society.* 2008;106:1480-6.
145. Langewouters G, Wesseling K, Goedhard W. The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *J Biomech.* 1985;18:613-20.
146. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram *J ClinMonit.* 1994;10:392-404.
147. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89:980-1002.
148. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *BIS Utility Study Group. Anesthesiology.* 1997;87:808-15.
149. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1757-63.

150. Brown DL. Paravertebral Block. U: Boezaart AP, Galway UA, Rathmell JP, Rosenquist RW, Sites BD, Spence BC. Atlas of Regional Anesthesia. – 4 th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2010:245 – 54.
151. Peláez R, Pascual G, Aguilar JL, Atanassoff PG. Paravertebral cervical nerve block in a patient suffering from a Pancoast tumor. Pain Med. 2010;11:1799-802.
152. Weltz CR, Klein SM, Arbo JE, Greengrass RA. Paravertebral block anesthesia for inguinal hernia repair. World J Surg. 2003;27:425-9.
153. Serpetinis I, Bassiakou E, Xanthos T, Baltatzi L, Kouta A. Paravertebral block for open cholecystectomy in patients with cardiopulmonary pathology. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52:872-3.
154. Ho AM, Karmakar MK, Critchley LA. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs: a focus on regional techniques. Curr Opin Crit Care. 2011;17:323-7.
155. Krediet AC, Moayeri N, van Geffen GJ, Bruhn J, Renes S, Bigeleisen PE, Groen GJ. Different Approaches to Ultrasound-guided Thoracic Paravertebral Block: An Illustrated Review. Anesthesiology. 2015;123:459-74.
156. Wheeler LJ. Peripheral nerve stimulation end-point for thoracic paravertebral block. Br J Anaesth. 2001;86:598–9.
157. Izakovic M Central venous pressure--evaluation, interpretation, monitoring, clinical implications. Bratisl Lek Listy. 2008;109:185-7.

158. Garutti I, Hervias M, Barrio JM, Fortea F, De La Torre J. Subdural spread of local anesthetic agent following thoracic paravertebral block and cannulation. *Anesthesiology*. 2003;98:1005-7.
159. Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA. Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg*. 2000;90:1402-5.
160. Richardson J, Lönnqvist PA, Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br J Anaesth*. 2011;106:164-71.
161. Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Jankovic VN. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36:256-60.
162. Novak-Jankovic V, Milan Z, Potocnik I, Stupnik T, Maric S, Stopar-Pintaric T, Kremzar B. A prospective, randomized, double-blinded comparison between multimodal thoracic paravertebral bupivacaine and levobupivacaine analgesia in patients undergoing lung surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:863-7.
163. Saric JP, Vidjak V, Tomulic K, Zenko J. Effects of age on minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Acta Anaesth Scand*. 2013;57:761-6.
164. Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, L'hermite J, Boisson C, Vialles N, Lefrant JY, de La Coussaye JE. A comparison of the

- pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesth Analg.* 2009;108:641-9.
165. Naja Z, Lönnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia.* 2001;56:1184-8.
166. Lönnqvist PA, MacKenzie J, Soni AK, Conacher ID. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. *Anaesthesia.* 1995;50:813-5.
167. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25:33-42.
168. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS; B-Unaware Study Group. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology.* 2010;112:1116-27.
169. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012;116:1195-203.
170. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology.* 2009;111:1-4.

171. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology*. 1997;86:613-9.
172. R. Walker , M Welliver : Vigileo™/FloTrac™ System: Stroke Volume Variation and Hemodynamic Trends are Beneficial for Acute Care Management of Perioperative Patients. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2012; 30:1-14.
173. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14:R118.
174. Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, Rouillet S, Revel P, Sztark F. A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo™/FloTrac™ system and aortic Doppler echocardiography. *Int Anesth Research Society*. 2009;109:466-9.
175. Slagt C, Malagon I, Groeneveld AB. Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth*. 2014;112:626-37.
176. Morgan P, Al-Subaie N, Rhodes A. Minimally invasive cardiac output monitoring. *Curr Opin in Crit Care*. 2008;14:322-6.
177. Kungys G, Rose D, Fleming N. Stroke volume variation during acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*. 2009;109:1823-30.

178. Derichard A, Robin E, Tavernier B, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2009;103:678-84.
179. Sotomi Y, Iwakura K, Higuchi Y, Abe K, Yoshida J, Masai T, Fujii K. The impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the FloTrac/Vigileo™ system in the perioperative period of cardiac surgery: a prospective observational comparison study. *J Clin Monit Comput.* 2013;27:639-46.
180. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med.* 2013;41:143-50.
181. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2011;25:904 - 16.
182. Mayer J, Boldt J, Mengistu A, Rohm K, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:1-9.
183. Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, Hénaine R, Lehot JJ. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2009;108:513-7.



184. Monge Garcia M, Gil Cano A, Diaz Monrove J. Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2009;13:R142.
185. Garutti I, Olmedilla L, Cruz P, Piñeiro P, De la Gala F, Cirujano A. Comparison of the hemodynamic effects of a single 5 mg/kg dose of lidocaine with or without epinephrine for thoracic paravertebral block. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:57-63.
186. Casati A, Alessandrini P, Nuzzi M, Tosi M, Iotti E, Ampollini L, Bobbio A, Rossini E, Fanelli G. A prospective, randomized, blinded comparison between continuous thoracic paravertebral and epidural infusion of 0.2% ropivacaine after lung resection surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 ;23:999-1004.
187. Davies RG, Myles PS, Graham JM A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2006;96:418-26.
188. Belloni L, Pisano A, Natale A, Piccirillo MR, Piazza L, Ismeno G, De Martino G. Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echocardiography, and pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:243-8.
189. Costa MG, Della Rocca G, Chiarandini P, Mattelig S, Pompei L, Barriga MS, Reynolds T, Cecconi M, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med.* 2008;34:257-63.

190. Buggy DJ, Kerin MJ. Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology*. 2004;100:375-80.
191. Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC, Buggy DJ. Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery. *Anaesthesia*. 2006;61:932-7.
192. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Korpinen AK, Rosenberg PH, Pere PJ. Single - injection paravertebral block before general anesthesia enhances analgesia after breast cancer surgery with and without associated lymph node biopsy. *Anesth Analg*. 2004;99: 1837-43.
193. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006; 105: 660 - 4.
194. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2014 ;113:56-62.

## 11. BIOGRAFIJA

Rođen sam 7. listopada 1980. godine u Karlovcu. Nakon završene Opće gimnazije Karlovac upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 2000. godine, a diplomirao u lipnju 2006. godine. Od prosinca 2006. do prosinca 2007. godine odradio sam pripravnički staž u Općoj bolnici Karlovac. U prosincu 2007. godine položio sam stručni ispit pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Od siječnja 2008. do siječnja 2009. godine radio sam kao liječnik na Zavodu za javno zdravstvo Karlovačke županije. Od siječnja 2009. do travnja 2009. godine radio sam kao liječnik u Klinici za traumatologiju Zagreb, na Odjelu anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine. Od travnja 2009. godine započeo sam stručno usavršavanje (specijalizaciju) iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u KB Dubrava u Zagrebu. U srpnju 2013. godine položio sam specijalistički ispit pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i time stekao zvanje specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja. U listopadu 2012. godine upisao sam poslijediplomski doktorski studij "Biomedicina i Zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom te imam položenu Europsku računalnu ECDL diplomu. Također aktivno objavljujem radove u Current contents i drugim znanstveno indeksiranim časopisima. Sretno sam oženjen i ponosan otac jednog muškog djeteta.

**Prijevod i lektoriranje:**

**Jelena Despot**, profesor mentor engleskog i ruskog jezika, Gimnazija Karlovac

**Katarina Nikolić Zekonja**, profesor mentor hrvatskog i engleskog jezika, Tehnička škola  
Županja