



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR.
TOMESCU DANA RODICA**

**Student-doctorand:
BĂLAN COSMIN**

2023



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***ROLUL BLOCULUI DE PLAN AL MUȘCHIULUI ERECTOR
SPINAL CA TEHNICĂ DE ANALGEZIE REGIONALĂ ÎN
CHIRURGIA CARDIACĂ CU BYPASS CARDIOPULMONAR***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR.
TOMESCU DANA RODICA**

**Student-doctorand:
BĂLAN COSMIN**

2023

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate

Lista cu abrevieri și simboluri

Introducere

I. Partea generală.....	1
1. Reabilitarea postoperatorie accelerată în chirurgia cardiacă.....	1
1.1. Principii generale.....	1
1.2. Principii de analgezie perioperatorie.....	2
2. Tehnici de anestezie și analgezie locoregională în chirurgia cardiacă cu sternotomie.....	4
2.1. Tehnici clasice.....	4
2.2. Tehnici moderne.....	4
2.2.1. Blocurile paravertebrale.....	5
2.2.2. Blocurile toracice de plan interfascial posterioare.....	8
2.2.3. Blocurile toracice de plan interfascial anterolaterale.....	11
2.2.4. Blocurile toracice de plan interfascial anteromediale.....	14
2.2.5. Complicațiile tehnicilor moderne.....	16
2.3. Principiile și practica monitorizării blocadei locoregionale.....	20
2.4. Perspective de implementare a tehnicilor moderne.....	23
II. Partea originală.....	26
3. Ipoteze și obiective generale.....	26
4. Rolul blocului de plan al mușchiului erector spinal cu control al nocicepției în chirurgia cardiacă deschisă (Studiul I).....	29
4.1. Introducere.....	29
4.2. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	33
4.3. Material și metodă.....	35
4.4. Rezultate.....	50
4.5. Discuții.....	66
4.6. Concluzii.....	77
5. Controlul nocicepției în anestezia cardiacă cu și fără bloc de plan al mușchiului erector spinal (Studiul II).....	78

5.1. Introducere.....	78
5.2. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	79
5.3. Material și metodă.....	81
5.4. Rezultate.....	84
5.5. Discuții.....	111
5.6. Concluzii.....	115
6. Concluzii generale.....	117
7. Contribuții personale.....	120
Bibliografie.....	121

INTRODUCERE

Analgezia multimodală este o intervenție fundamentală în protocoalele de reabilitare postoperatorie precoce (RPA). În chirurgia non-cardiacă, anestezia locoregională (ALR) neuraxială reprezintă un adjuvant analgezic atractiv, cu riscuri minime, capabil de a reduce semnificativ consumul perioperator de opioide. În schimb, în chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar, utilizarea lor este contraindicată din cauza riscului de hematom spinal[1]–[3].

Ultrasonografia a stat la baza resurgenței ALR în chirurgia cardiacă cu anticoagulare terapeutică. Ghidajul ultrasonografic a permis administrarea țintită a anesteziilor locale (AL) în diferite planuri interfasciale musculare, unde nervii de interes își au traiectul.

În chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar, s-a acordat o atenție deosebită blocului de plan al mușchiului erector spinal (BPMES)[4], [5]. Incorporarea sa în regimul anestezic perioperator a adus beneficii precum reducerea consumului de opioid și a necesarului de ventilație mecanică, îmbunătățirea analgeziei, reducerea incidenței durerii cronice la 6 luni, precum și scurtarea timpului de spitalizare[6].

Spre deosebire de tehnicile ALR clasice, BPMES manifestă un efect antinociceptiv variabil, dependent de tehnică, substanțele utilizate (i.e., tipul de AL, adjuvanți precum dexametazona, dexmedetomidina) și anatomia interfascială specifică fiecărui pacient. Mai mult, eficacitatea sa instantanee, intraoperatorie este inadecvat prezisă de testele cutanate senzitive tradiționale[7]. Implicația directă a acestor considerații este necesitatea monitorizării în timp real a nocicepției intraoperatorii.

Monitorul PMD-200™ (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel) derivă indexul NOL (i.e., index de nocicepție-nociception level index) prin integrarea unor semnale fotopletismografice, termice, inerțiale și electric rezistive[8]. Indiferent de tipul de anestezie (i.e., generală, regională sau mixtă), indexul NOL amprentează echilibrul nocicepție-antinocicepție specific fiecărui pacient, în fiecare moment operator. În consecință, pe baza acestui index reactualizat continuu și în timp real, administrarea de opioid poate fi individualizată și sincronizată în funcție de stimulii nociceptivi intraoperatorii[9].

Cercetarea descrisă în această teză și-a propus explorarea în premieră a rolului BPMES în chirurgia cardiacă cu sternotomie în cadrul unei strategii anestezice antinociceptive care a inclus indexul NOL.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Reabilitarea postoperatorie accelerată în chirurgia cardiacă

1.1. Principii generale

Începând cu anul 1995, protocoalele de reabilitare postoperatorie precoce (RPA) au schimbat modul în care este gestionată perioada perioperatorie. În chirurgia colorectală, Bardram et al. au introdus cu succes o abordare multidisciplinară și multimodală, care a avut ca scop optimizarea parametrilor fiziologici ai pacientului înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală[10]. De atunci, tehnicile de RPA au evoluat și s-au diversificat, extinzându-se de la specialitățile chirurgicale generale către chirurgia cardiotoracică[11].

1.2. Principii de analgezie perioperatorie

Scopul principal al tuturor strategiilor RPA este să asigure terapia adecvată a durerii postoperatorii și controlul nocicepției intraoperatorii, indiferent de specialitatea chirurgicală. În chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar, morfinomimeticele au rămas drogurile analgezice de bază.[12]. Cu toate acestea, ele produc o serie de inconveniente, cum ar fi greață, vărsăturile, pruritul, depresia respiratorie și apneea, deliriumul, sedarea și somnolența, prelungirea ventilației mecanice, hiperalgezia, dependența și ileusul, care pot întârzia reabilitarea postoperatorie și pot crește costurile medicale. Astfel, paradigma actuală constă în gestionarea multimodală a analgeziei și a nocicepției, cu accent pe reducerea consumului de opiacee și a efectelor secundare asociate[13].

Sternotomia mediană rămâne în continuare cel mai comun abord chirurgical în chirurgia cardiacă, datorită capacității sale de a oferi o expunere adecvată a cordului și a vaselor intratoracice[14]. Cu toate acestea, odată cu utilizarea acestei tehnici apar și dezavantaje, cum ar fi durerea și disconfortul postoperator, adesea agravate de utilizarea drenajelor toracice sau mediastinale.

Tehnicile ALR reprezintă o metodă complementară foarte utilă, putând să ofere o analgezie eficientă și în același timp să contribuie la reducerea utilizării de opiacee. În ceea ce privește chirurgia cardiacă cu sternotomie, tehnicile ALR trebuie să asigure în primul rând o analgezie adecvată a peretelui toracic anterior și lateral, și, în al doilea rând, pe cea a peretelui toracic posterior.

2. Tehnici de anestezie și analgezie locoregională în chirurgia cardiacă cu sternotomie

2.1. Tehnici clasice

Tehnicile tradiționale de bloc senzitiv și motor ale peretelui toracic sunt anestezia peridurală (AP) și blocul paravertebral (BPV) cu reperaj anatomic de suprafață (BPVana). Deși ambele se remarcă printr-o calitate excelentă a blocului nervos, AP și BPVana nu au fost implementate la o scară largă în chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar din cauza riscului crescut de complicații grave. Între acestea, hematumul spinal epidural (HSE) a fost raportat cu o incidență de 1:1500[2].

În chirurgia cardiacă, minimizarea riscurilor asociate cu anticoagularea (supra)terapeutică din timpul circulației extracorporale (CEC) este mai importantă decât maximizarea analgeziei. Prin urmare, tehnicile ALR clasice rămân formal contraindicate în acest context[15].

2.2. Tehnici moderne

Ultrasonografia a permis reinventarea tehnicilor ALR. Datorită unei rezoluții anatomice în timp real de excepție, ghidajul ultrasonografic a mutat blocajul nervilor periferici din spațiul perineuraxial în planurile interfasciale musculare, permițând dezvoltarea blocurilor toracice de plan interfascial (BTPF). BTPF pot fi repartizate pe un arc comun, postero-anterior, ce începe cu linia spinală și se termină cu linia sternală. Teritoriul de blocaj senzitiv este invers proporțional cu distanța dintre locul de puncție și linia spinală, iar efectele simpaticolitice sunt caracteristice doar acelor BTPF aflate în imediata vecinătate a spațiului paravertebral (SPV).

BTPF sunt de trei tipuri: 1) cele anteromediale, precum blocul pectointercostal și blocul de plan al mușchiului transvers toracic, asigură anestezia somatică ipsilaterală a regiunii parasternale; 2) cele anterolaterale, precum blocurile de plan al mușchiului pectoral și al mușchiului seratus (BPS), produc anestezia somatică ipsilaterală a toracelui anterolateral; 3) cele posterioare, precum blocul retrolaminar, blocul interpleurotransvers, blocul intercostal/paraspinal, blocul romboid intercostal/sub-seratus și BPMES, produc o combinație variabilă de bloc autonom și hemianestezie ipsilaterală[5].

Numitorul comun al BTPF posterioare este reprezentat de administrarea AL posterior de ligamentul costotransvers (LCT). Datorită permeabilității LCT la AL, BTPF posterioare

pătrund în SPV și manifestă o acțiune similară BPV, motiv pentru care au fost supranumite „blocuri paraspinale” sau „BPV prin proximitate”[16], [17].

Între BTPF posterioare, BPMES a fost blocul cel mai intens studiat experimental și clinic. Ținta de depunere a AL o constituie planul situat între mușchiul erector spinal și vârful procesului transvers toracal T5[5]. În chirurgia cardiacă cu sternotomie, acestui bloc i-au fost atribuite o serie de beneficii, precum reducerea consumului perioperator de opiacee, scurtarea timpului de internare în secția de terapie intensivă (STI) și îmbunătățirea analgeziei postoperatorii[18]–[21].

2.3. Complicațiile tehnicilor moderne

Ghidajul ultrasonografic a redus dramatic numărul complicațiilor. Blocul autonom semnificativ și hipotensiunea au fost raportate sporadic mai ales în cazul BTPF posterioare[22]. Anticoagularea terapeutică și tratamentul antiplachetar nu mai reprezintă o contraindicație absolută în cazul BTPF[23], [24]. Pneumotoraxul este doar o complicație teoretică a BTPF. Într-un studiu observațional retrospectiv incluzând 308 pacienți și 479 de intervenții BPMES, Tulgar et al. au înregistrat o incidență nulă a pneumotoraxului [25]. În schimb, blocul motor a fost observat într-un caz, iar alți patru pacienți au dezvoltat o simptomatologie neurologică minimă sugestivă pentru toxicitatea sistemică la AL. Conform cercetărilor actuale, se poate constata că BTPF și în special BPMES sunt o opțiune sigură și eficientă pentru analgezia multimodală.

2.4. Principiile și practica monitorizării blocadei locoregionale

În mod tradițional, evaluarea blocului nervos se face înaintea inducției anesteziei generale, prin intermediul testelor senzitive cutanate. Cu toate acestea, în mod paradoxal, nocicepția intraoperatorie și durerea pot coexista cu un bloc senzitiv preoperator complet sau, dimpotrivă, acestea pot fi absente în ciuda unui bloc senzitiv preoperator moderat [7], [26]. Prin urmare, testele cutanate nu pot prezice cu exactitate nivelul de nocicepție intraoperatorie. Monitorizarea nocicepției intraoperatorii în timp real poate depăși inconvenientele testelor cutanate.

Utilizarea unui monitor de nocicepție ar avea următoarele avantaje: 1) evaluarea eficacității blocului nervos în timp real, în momentele cu sarcină nociceptivă semnificativă din timpul intervenției chirurgicale (e.g., incizia pielii, sternotomie); 2) individualizarea și ajustarea administrării de opioid în funcție de nevoile specifice ale fiecărui pacient, în fiecare moment al intervenției operatorii.

II. PARTEA ORIGINALĂ

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteze generale

Beneficiile perioperatorii ale BPMES în chirurgia cardiacă cu sternotomie sunt variabile și pot include: 1) reducerea consumului intraoperator și postoperator de opioid; 2) îmbunătățirea scorurilor de durere; 3) reducerea numărului de zile cu necesar de ventilație mecanică; 4) accelerarea reabilitării și reducerea numărului de zile de spitalizare[18], [19], [27], [28].

Obiective generale

Se dorește evaluarea impactului clinic perioperator al BPMES ca adjuvant la anestezia generală standard în chirurgia cardiacă cu sternotomie și bypass cardiopulmonar. Acest obiectiv va fi atins prin compararea anesteziei generale standard cu combinația dintre BPMES preemptiv și anestezia generală standard, utilizând o modalitate modernă de obiectivare a echilibrului nocicepție-antinocicepție intraoperator.

Impactul clinic perioperator al BPMES ar putea interesa următoarele aspecte:

- 1) consumul intraoperator și postoperator de opioide;
- 2) durata de ventilație mecanică;
- 3) consumul intraoperator și postoperator de medicamente inotrope și vasopresoare;
- 4) calitatea analgeziei postoperatorii;
- 5) mobilizarea postoperatorie;
- 6) efectele adverse produse de utilizarea medicamentelor opioide;
- 7) durata de spitalizare;
- 8) complicațiile cardiocirculatorii și respiratorii.

Alte obiective de interes ar fi:

- 9) evaluarea efectelor secundare și a complicațiilor asociate cu utilizarea BPMES ca adjuvant la anestezia generală standard;
- 10) calitatea controlului nocicepției intraoperatorii;
- 11) valoarea predictivă a semnelor vitale uzuale (e.g., frecvență cardiacă, presiune arterială) pentru identificarea unui dezechilibru nocicepție-antinocicepție.

4. Rolul blocului de plan al mușchiului erector spinal cu control al nocicepției în chirurgia cardiacă deschisă (Studiul I)

4.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice

În acest studiu clinic randomizat, autorul a emis **ipoteza** că, în cadrul unei strategii antinociceptive obiective bazate pe indexul NOL, adiția BPMES bilateral la anestezia generală standard va reduce consumul perioperator de opioid, va îmbunătăți calitatea analgeziei postoperatorii, va grăbi reabilitarea postoperatorie și va influența favorabil consumul perioperator de medicamente vasoactive, în lipsa unor efecte adverse cu consecințe clinice semnificative[29].

Obiectivul principal a fost consumul intraoperator total de fentanil.

Obiectivele secundare au fost următoarele: **1)** consumul intraoperator de fentanil pre-CEC (i.e., înregistrat de la inducție și până la inițierea CEC); **2)** consumul cumulat de morfină la 24 și 48 de ore după admisia în STI; **3)** numărul de pacienți care nu au necesitat morfină la 48 de ore după admisia în STI; **4)** timpul până la prima doză de morfină; **5)** calitatea analgeziei postoperatorii înregistrată ca scală numerică de evaluare a durerii (i.e., numeric rating scale, NRS) la 0, 6, 12, 24 și 48 de ore după extubare și, respectiv, la o oră după suprimarea drenajelor toracice; **6)** timpul până la extubare; **7)** numărul de pacienți extubați la 2 ore după admisia în STI; **8)** consumul de noradrenalină înregistrat intraoperator și postoperator la 12 ore după admisia în STI; **9)** timpul până la sevrarea completă de noradrenalină; **10)** numărul de pacienți sevrați de noradrenalină la 2 și la 12 ore după admisia în STI; **11)** consumul de dobutamină înregistrat intraoperator și postoperator la 12 ore după admisia în STI; **12)** timpul până la sevrarea completă de dobutamină; **13)** numărul de pacienți sevrați de dobutamină la 2 și la 12 ore după admisia în STI; **14)** lactatul seric la 2 ore după admisia în STI; **15)** debitul cardiac măsurat ecocardiografic la 2 ore după admisia în STI; **16)** durata de spitalizare totală; **17)** durata de spitalizare în STI; **18)** incidența efectelor adverse opioid-specifice (i.e., pruritus, depresie respiratorie, grețuri și vărsături postoperatorii) înregistrate fie până la externarea din STI, fie până la 72 de ore după admisia în STI, oricare termen limită expiră primul; **19)** incidența fibrilației atriale postoperatorii fie până la externarea din STI, fie până la 72 de ore după admisia în STI, oricare termen limită expiră primul; **20)** incidența deliriumului postoperator fie până la externarea din STI, fie până la 72 de ore după admisia în STI, oricare termen limită expiră primul.

4.2. Material și metodă

4.2.1. Designul studiului și înrolarea pacienților

Acest studiu clinic prospectiv, randomizat (1:1), unicentric, deschis a fost desfășurat din decembrie 2019 până în mai 2021 și a inclus pacienți adulți ce au necesitat chirurgie cardiacă deschisă cu bypass cardiopulmonar (**Figura 4.1.**). Cercetarea a fost conformă cu Declarația de la Helsinki[30] și aprobată de Comisia de Etică și Avizare a Studiilor/Granturilor ce se desfășoară în cadrul Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu”, București, România (2019.07.26/18750). Studiul a fost înregistrat pe ClinicalTrials.gov fiindu-i alocată seria de identificare NCT04338984; protocolul original al studiului este accesibil online[31].

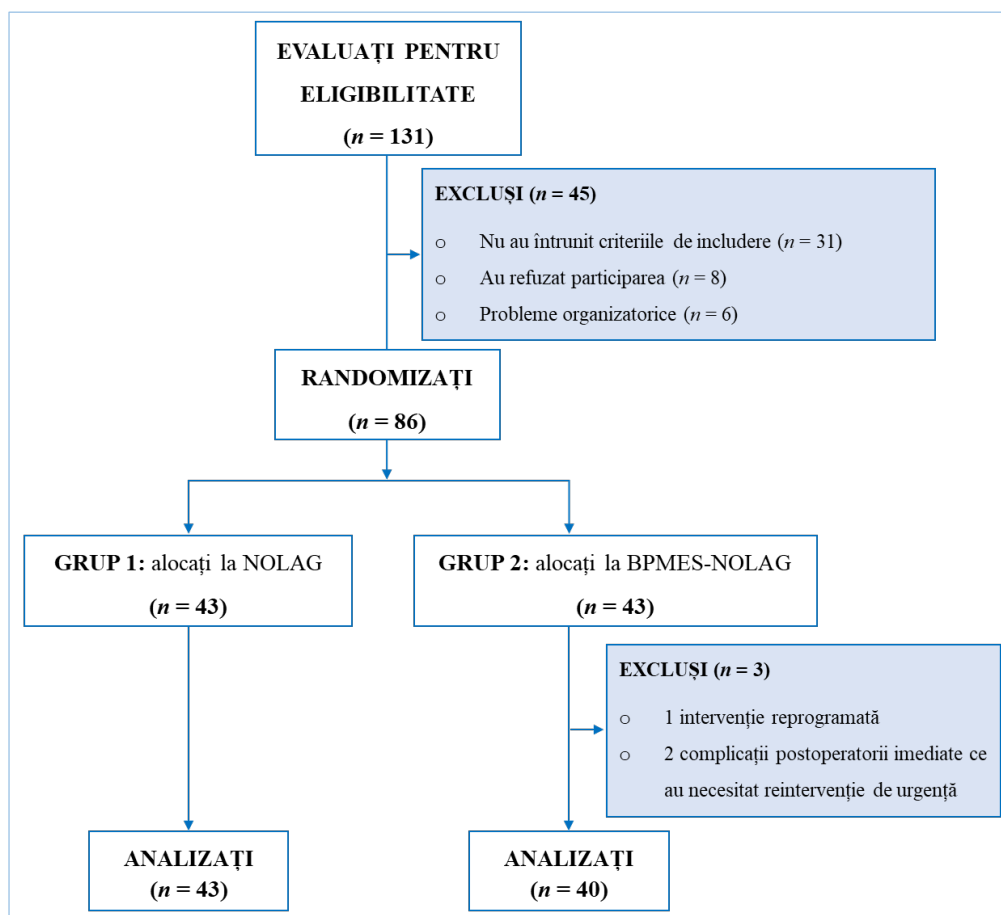


Figura 4.1. Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați.

Abrevieri: BPMES-NOLAG, anestezie generală standard cu strategie antinociceptivă NOL-orientată combinată cu bloc de plan al mușchiului erector spinal; CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; Grup 1, Control; Grup 2, BPMES; NOLAG, anestezie generală standard cu strategie antinociceptivă NOL-orientată.

Criteriile de includere au fost următoarele: **1)** vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani; **2)** chirurgie cardiacă electivă cu sternotomie și bypass cardiopulmonar; **3)** ritm sinusal.

Criteriile de excludere au fost următoarele: **1)** reacție alergică la medicamentele și substanțele folosite în studiu; **2)** index de masă corporală mai mare de 35; **3)** coagulare anormală; **4)** chirurgie cardiacă de urgență sau reintervenție; **5)** clasa de risc anestezic American Society of Anesthesiologists (ASA) mai mare de 4; **6)** suport cardiocirculator preoperator farmacologic sau mecanic; **7)** disfuncție cardiacă stângă severă definită ca o fracție de ejeție mai mică de 30%.

4.2.2. Management anestezic

Toți pacienții au beneficiat de pachetul de monitorizare standard, care a inclus monitorizarea electrocardiografică cu 12 derivații și analiză continuă a segmentului ST, pulsoximetrie, manșetă pentru presiune arterială noninvazivă, canulă venoasă centrală și periferică, canulă arterială, senzor bispectral (BIS), termometrie, cateterizare urinară și, pentru monitorizarea instantanee a echilibrului nocicepție-antinocicepție intraoperator, senzor NOL.

Autorul acestui manuscris a efectuat toate intervențiile BPMES. Procedura a fost descrisă detaliat într-un alt loc[29]. Evaluarea preoperatorie a eficacității BPMES prin utilizarea testelor cutanate senzitive nu a fost efectuată datorită monitorizării intraoperatorii a indexului NOL. Amestecul administrat pe fiecare hemicorp a fost compus din 1.5 mg/kg ropivacaină 0.5% și dexametazonă 8mg/20mL.

După efectuarea BPMES, s-a realizat inducția anesteziei generale și menținerea acesteia s-a efectuat fie cu sevoflurane în afara perioadelor de CEC, fie cu propofol în timpul perioadelor de CEC.

Intraoperator, ambele grupuri au fost monitorizate cu monitorul PMD-200™. Echilibrul nocicepție-antinocicepție optim a fost definit ca un index NOL între 10 și 25 (i.e., $10 \leq \text{index NOL} \leq 25$) pe o scală de la 0 la 100, unde 0 indică absența nocicepției, iar 100 indică nocicepția extremă[29]. Datorită faptului că indexul NOL se bazează pe semnale fotopletismografice și electrocardiografice, monitorizarea acestuia a fost posibilă doar înainte de începerea CEC-ului. În ambele grupuri, regulile de administrare a fentanilului au fost bazate pe indexul NOL și au fost următoarele: 1) după inducție, inițiază o infuzie continuă de fentanil 2 μg/kg/oră; 2) dacă indexul NOL > 25 pentru mai mult de 60 secunde, crește infuzia cu 0.5 μg/kg/oră și administrează un bolus de 1 μg/kg; 3) dacă indexul NOL < 10 pentru mai mult de 60 secunde, scade infuzia cu 0.5 μg/kg/oră; 4) după o schimbare de

doză, permite o perioadă de observație de 3 minute înainte de a reschimba doza; 5) oprește infuzia de fentanil când coboară la $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$ și indexul $\text{NOL} \leq 25$ pentru mai mult de zece minute. După inițierea CEC, administrarea de fentanil a avut ca scop menținerea unei presiuni arteriale medii într-un interval de $\pm 15\%$ față de presiunea arterială medie înregistrată în condiții ideale de echilibru nocicepție-antinocicepție (i.e., $10 \leq \text{index NOL} \leq 25$).

După intervenția chirurgicală, extubarea a fost considerată în funcție de îndeplinirea unui set minim de criterii: 1) normotermie (temperatură $> 36^\circ\text{C}$); 2) perfuzie tisulară adecvată sub dobutamină $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minut}$; 3) presiune medie sistemică de perfuzie ≥ 60 mmHg; 4) profil de coagulare normal și absența sângerărilor active; 5) schimburi gazoase adecvate; 6) efort respirator susținut; 7) reflex de tuse adecvat și vigilitate.

După extubarea pacienților, calitatea analgeziei a fost cuantificată utilizând scala NRS (i.e., scala numerică - numeric rating scale). Pentru scorurile $\text{NRS} \geq 4$, a fost administrată morfină intravenos $0.03 \text{ mg}/\text{kg}$.

4.2.3. Analiză statistică

Datele colectate în cadrul acestui studiu au fost înregistrate electronic și ulterior analizate folosind NCSS 2022 Statistical Software (NCSS, v22.0.2, LLC, Kaysville, UT, USA). Inspecția vizuală și testul Shapiro-Wilk au fost aplicate pentru a proba normalitatea variabilelor cantitative. Variabilele cantitative au fost prezentate prin valori medii \pm SD (deviația standard) dacă au avut distribuție normală sau prin mediană și intervalul interquartil (IQR, Q_{25} - Q_{75}) dacă au avut distribuție non-normală. Variabilele categorice au fost exprimate prin valori absolute (n) și procente [%]. Pentru analiza obiectivului primar, a fost aplicat testul Mann-Whitney U utilizând o marjă de superioritate (δ) de $1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{oră}$. Pentru restul obiectivelor secundare cantitative nonparametrice, testul Mann-Whitney U a fost aplicat ca atare. Testul chi-square (X^2) sau testul exact al lui Fisher a fost aplicat pentru a rezolva contingența obiectivelor secundare binare și a efectelor adverse cu cele două grupuri de studiu. Graficul Kaplan-Meier a fost aplicat pentru analiza datelor de tipul „timpul estimat până la apariția unui eveniment”. Compararea curbelor corespunzătoare celor două grupuri a fost efectuată cu testul Mantel-Cox log-rank. Pentru toate comparațiile, a fost utilizată o probabilitate critică bilaterală (p) < 0.05 .

4.3. Rezultate

Nu au fost constatate diferențe semnificative între cele două grupuri privind datele demografice, caracteristicile dinamice și tehnice ale intervențiilor chirurgicale, istoricul

medical, riscul preoperator chirurgical și anestezic, funcția cardiacă preoperatorie și datele de monitorizare intraoperatorie, precum și analizele de laborator preoperatorii[29].

4.3.1. Consumul perioperator de opioide și calitatea analgeziei

În cadrul unei strategii antinociceptive bazată pe indexul NOL, BPMES a redus semnificativ consumul perioperator de fentanil și morfină și numărul de pacienți ce au necesitat morfină la 48 de ore postoperator. De asemenea, BPMES a crescut calitatea analgeziei evaluată prin scorurile NRS la extubare, la 1 oră după îndepărtarea drenajului și la 6, 12, 24, și 48 de ore după extubare. De asemenea, BPMES a prelungit timpul până la prima doză de morfină (*Tabel 4.1., Figura 4.2.*)

Tabel 4.1. Consumul perioperator de opioide și calitatea analgeziei.

Obiective		Control (n = 43)	BPMES (n = 40)	<i>p</i>
Consum perioperator de opioide				
Fentanil intraoperator	Total, μg/kg/oră	4.5 (3.8-5.5)	1.2 (1.1-1.5)	< 0.001 [#]
	Pre-CEC, μg/kg/oră	7.2 (5.7-9)	3.3 (2.7-4.5)	< 0.001
Morfină postoperator	0-24 ore, μg/kg	46.5 (37-76.9)	0 (0-40)	< 0.001
	0-48 ore, μg/kg	60.6 (40-95.7)	22.1 (0-40.4)	< 0.001
Pacienți fără morfină la 48 ore		3 [7]	19 [47.5]	< 0.001
Timpul până la adm. morfinei		345 (67.5-795)	540 (285-1110)	0.008
Calitatea analgeziei postoperatorii [§]				
Scor NRS la extubare		2 (2-4)	1 (0-2)	< 0.001
Scor NRS la 6 ore postextubare		4 (3-5)	2 (1-3)	< 0.001
Scor NRS la 12 ore postextubare		4 (3-4)	2 (1-3)	< 0.001
Scor NRS la 24 ore postextubare		3 (2-4)	2 (0-3)	< 0.001
Scor NRS la 48 ore postextubare		2 (1-4)	1 (1-2)	0.001
Scor NRS la 1oră post-drenaj		2 (1-3)	2 (1-3)	0.261

Datele sunt prezentate în valoare medie ± SD, mediană (IQR) sau n [%].

[#]Semnificația statistică a obiectivului primar (i.e., fentanil intraoperator total) a fost stabilită utilizând testul Mann-Whitney U pentru o marjă de superioritate (δ) de 1.4 μg/kg/oră.

[§]Scorurile NRS au fost apreciate în timpul mobilizării în pat.

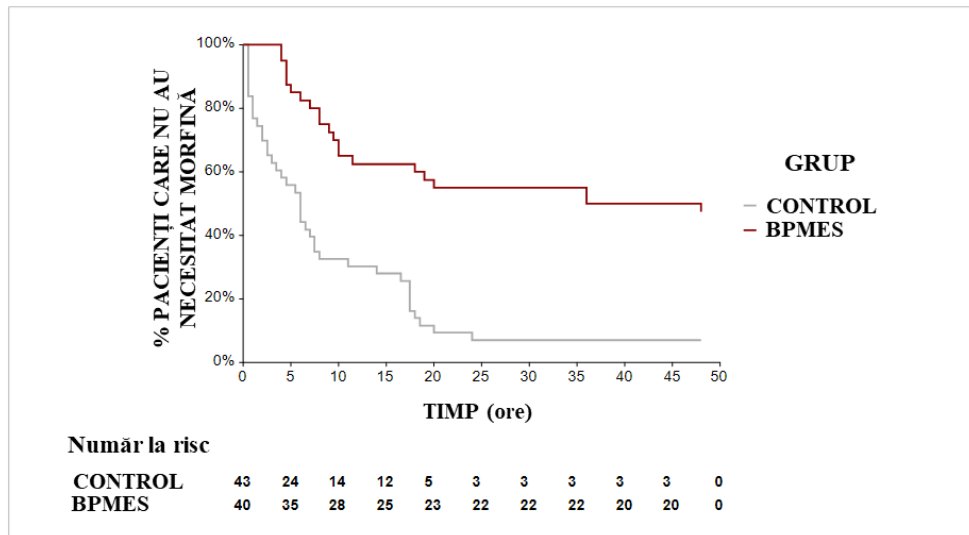


Figura 4.2. Diagrama Kaplan-Meier - numărul de pacienți care nu au necesitat morfină. Riscul proporțional Cox BPMES versus Control a fost 0.3; 95% CI: 0.18-0.50; $p < 0.001$.

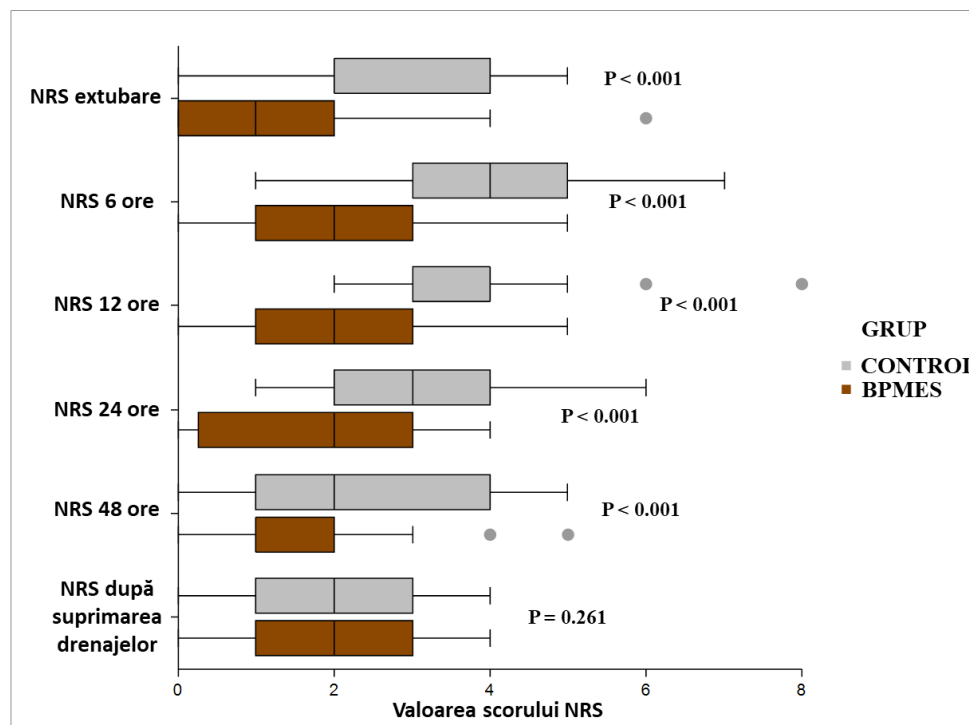


Figura 4.3. Comparație inter-grup privind calitatea analgeziei postoperatorii.

4.3.2. Indicatorii de reabilitare postoperatorie accelerată

BPMES a îmbunătățit semnificativ toți indicatorii de sevrare de ventilație mecanică, a redus consumul postoperator de noradrenalină și a accelerat sevrarea de noradrenalină în perioada postoperatorie (**Tabel 4.2.**). BPMES nu a influențat duratele de spitalizare și nu a modificat consumul perioperator de dobutamină ori indicii de perfuzie tisulară (**Tabel 4.3.**).

Tabel 4.2. Indici de reabilitare postoperatorie accelerată.

Obiective		Control (n = 43)	BPMES (n = 40)	<i>p</i>
Sevrarea ventilației mecanice				
Timp până la extubare, minute		360 (285-510)	90 (60-105)	< 0.001
Nr. [%] extubați-2 ore postoperator		0[0]	35 [87.5]	< 0.001
Sevrarea agenților vasoactivi				
Noradrenalină	Doză intraoperator, μg/kg/oră	1.1 (0.6-2.2)	1.9 (0.6-3.1)	0.147
	Doză postoperator-12 ore, μg/kg	9 (0-32.3)	0 (0-1.3)	< 0.001
	Timp de sevrare, minute	240 (0-720)	0 (0-60)	< 0.001
	Nr. [%] sevrați-2 ore postoperator	20 [46.5]	35 [87.5]	< 0.001
Dobutamină	Doză intraoperator, μg/kg/oră	0 (0-62.3)	27.8 (0-43.2)	0.178
	Doză postoperator-12 ore, μg/kg	0 (0-9.5·10 ⁻¹²)	0 (0-818.3)	0.146
	Timp de sevrare, minute	0 (0-7.2·10 ⁻¹²)	45 (0-420)	0.074
	Nr. [%] sevrați-2 ore postoperator	33 [76.7]	26 [65]	0.238
Durata spitalizării				
În STI, zile		2 (2-3)	3 (2-4)	0.102
Totală, zile		7 (7-9)	8 (7-9.75)	0.598

Datele sunt prezentate în valoare medie ± SD, mediană (IQR) sau n [%].

Tabel 4.3. Indici de perfuzie tisulară.

Obiective	Control (n = 43)	BPMES (n = 40)	<i>p</i>
Lactat-2 ore postoperator, mmol/L	1.6 (1.3-2.2)	1.8 (1.4-2.5)	0.344
Debit cardiac-2 ore postoperator, L/min	2.4 (2.3-2.5)	2.5 (2.2-2.6)	0.482

Datele sunt prezentate în valoare medie ± SD, mediană (IQR) sau n [%].

4.3.3. Complicații și reacții adverse postoperatorii

Incidența complicațiilor și reacțiilor adverse postoperatorii este raportată în **Tabelul 4.4**. Este important de menționat că în grupul BPMES nu s-au fost înregistrat efecte adverse secundare opioidelor. BPMES nu a dus la apariția unor efecte adverse sau complicații specifice, precum hematom, pneumotorax sau toxicitate sistemică la AL.

Tabel 4.4. Complicații și reacții adverse postoperatorii.

Evenimente		Control (n = 43)	BPMES (n = 40)	<i>P</i>
Secundare opioidelor				
Prurit		1 [2.3]	0 [0]	NS
Grețuri și vărsături		3 [7]	0 [0]	NS
Depresie respiratorie		1 [2.3]	0 [0]	NS
Cardiovasculare				
Fibrilație atrială postoperatorie		4 [9.3]	5 [12.5]	NS
Neurologice				
Delirium	Hipoactiv	3 [7]	2 [5]	NS
	Hiperactiv	0 [0]	0 [0]	-
	Mixt	0 [0]	0 [0]	-
Secundare BPMES				
Hematom		-	0 [0]	-
TSAL		-	0 [0]	-
Pneumotorax		-	0 [0]	-

Datele sunt prezentate în valoare medie \pm SD, mediană (IQR) sau n [%].

NS, ne semnificativ statistic; TSAL, toxicitate sistemică la anestezic local.

4.3.4. Indicatori de eficacitate a blocului interfascial

După incizia cutanată, doi pacienți din grupul BPMES au manifestat nocicepție înregistrând un index NOL $>$ 25 și au necesitat fentanil „de salvare” conform protocolului analgezic. După sternotomie și rețracția sternului, unul dintre aceștia și alți doi pacienți cu bloc au necesitat fentanil „de salvare” conform indexului NOL. Până la inițierea CEC, cei trei pacienți au redobândit controlul nocicepției (i.e., indexul NOL $<$ 25). Restul pacienților cu BPMES au manifestat încă de la început un echilibru nocicepție-antinocicepție adecvat.

4.3.5. Indicatori de fezabilitate a blocului interfascial

Timul median (IQR) de execuție a BPMES a fost 8 (6.25-9) minute. Dificultăți tehnice deosebite nu au existat.

4.4. Discuții

Mai multe aspecte trebuie adresate înainte de a trage concluzii. Un prim aspect îl reprezintă eficacitatea analgezică a BPMES pentru sternotomia mediană. Rezultatele studiului nostru demonstrează un efect analgezic circumferențial al BPMES[32]. O serie de alte studii clinice au demonstrat un efect similar[18], [19], [27], [28], [33], concordant cu mecanismul propus inițial de către Forero et al[32]. Cu toate acestea, câteva studii experimentale și anatomice au infirmat efectul paramedian al BPMES unilateral[34], [35]. Reconcilierea acestor observații contradictorii devine posibilă prin aprecierea faptului că aria de bloc senzitiv a BPMES unilateral o subestimează pe cea a BPMES bilateral, zona parasternală fiind inervată redundant prin participarea fibrelor nervoase contralaterale[7]. Al doilea aspect este reprezentat de monitorizarea nocicepției. În mod inedit, acest studiu a folosit indexul NOL de la inducerea anesteziei și până la inițierea CEC. Perioada pre-CEC sunează cei mai importanți stimuli nociceptivi, precum incizia cutanată, sternotomia și retracția sternului, devenind astfel un test nociceptiv dinamic față de care, cu sau fără bloc, pacienții răspund individual-specific. În consecință, utilizarea indexului NOL în timpul acestei avalanșe nociceptive permite evaluarea eficacității blocului și individualizarea administrării de opioid. Al treilea aspect privește calitatea analgeziei postoperatorii și consumul postoperator de opioide. Cel mai important factor determinant este reprezentat de strategia BPMES, puncție unică versus cateter interfascial. Cum putem dobândi simultan avantajele ambelor tehnici, simplitatea tehnică și efectul prelungit? În acest scop, autorul acestui studiu a utilizat dexametazonă 8mg/20 mL ca adjuvant la ropivacaină 0.5%[36]–[38]. Al patrulea aspect este extubarea accelerată, cel mai probabil consecința reducerii consumului intraoperator de fentanil. Alte studii care au utilizat fentanil au relatat rezultate similare[18], [27]. Dimpotrivă, BPMES nu a influențat durata de ventilație mecanică după anesteziile cu sufentanil[28]. Într-un studiu comparativ, Ahonen et al. au consemnat că cea mai tardivă extubare a fost dobândită după fentanil (i.e., în medie cu 2 ore după sufentanil și 3 ore după alfentanil)[39]. În concluzie, efectele benefice ale BPMES în chirurgia cardiacă vor fi semnificative în special în cazul protocoalelor anestezice care utilizează fentanil și mai puțin evidente în cazul celor care utilizează opioide de generație nouă cu acțiune scurtă, precum sufentanilul, remifentanilul și alfentanilul. Al cincilea aspect relevant al studiului nostru este reducerea consumului de noradrenalină, ceea ce arată că BPMES poate fi utilizat ca instrument hemodinamic cu efecte decatecolaminizante.

Principalele limitări ale acestui studiu au fost designul deschis și înrolarea monocentrică a pacienților.

5. Controlul nocicepției în anestezia cardiacă cu și fără bloc de plan al mușchiului erector spinal (Studiul II)

5.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice

În cadrul acestei analize post-hoc a studiului primar, autorul a formulat ipoteza că, datorită acțiunii preemptive antinociceptive a BPMES, grupul BPMES va avea un control mai bun al nocicepției intraoperatorii în comparație cu grupul Control[40].

Calitatea controlului nocicepției intraoperatorii a fost cuantificată continuu, în timp real pe baza indexului NOL. În scop comparativ, prelevarea indexului NOL a fost efectuată la cinci momente diferite: pre-incizie (T1), post-incizie (T2), pre-sternotomie (T3), post-sternotomie (T4) și pre-CEC (T5). Valorile NOL pre-eveniment au fost determinate ca media a trei valori NOL egal spațiate (i.e., interval de 10 secunde), prelevate într-o fereastră de 30 de secunde înaintea evenimentului. Valorile NOL post-eveniment au fost determinate ca media a trei valori NOL egal spațiate (i.e., interval de 10 secunde), prelevate într-o fereastră de 30 de secunde ce a debutat la 60 de secunde după eveniment (*Figura 5.1.*).

Obiectivul principal a fost valoarea medie a indexului NOL raportată la cele cinci momente de interes.

Obiectivele secundare au fost următoarele: 1) valorile indexului NOL la cele 5 momente de interes; 2) incidența unui răspuns inadecvat la nocicepție cuantificat prin numărul de pacienți din fiecare grup care a manifestat un index NOL > 25 la cele 5 momente.

5.2. Material și metodă

5.2.1. Designul studiului și înrolarea pacienților

Această analiză post-hoc a inclus toți pacienții din analiza primară (*Capitolul 4*) și alți doi pacienți din grupul BPMES, inițial excluși din cauza unor complicații postoperatorii imediate ce au necesitat reintervenție de urgență. Prin urmare, am analizat 43 de pacienți în grupul Control și 42 de pacienți în grupul BPMES[40].

5.2.2. Management anestezic

Metodologia detaliată a procedurilor anestezice a fost expusă anterior (*Subcapitol 4.2.2.*). *Figura 5.1.* cuprinde schema protocolului analgezic NOL-orientat. Monitorizarea indexului NOL a început odată cu inducția și s-a încheiat la momentul inițierii CEC.

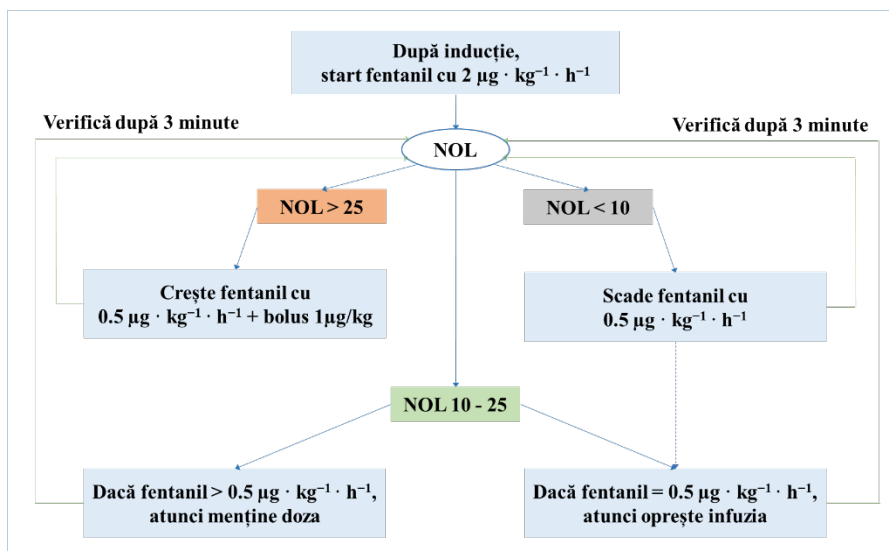


Figura 5.1. Arbore decizional pentru administrarea fentanilului.

5.2.3. Analiză statistică

Într-un mod analog cu studiul primar[29], toate analizele statistice ale acestui studiu secundar au fost efectuate utilizând NCSS 2022 Statistical Software (NCSS, v22.0.2, LLC, Kaysville, UT, USA)[40]. Cursul dinamic al valorilor indexului NOL de-a lungul celor 5 momente de interes a fost studiat utilizând un model mixt pentru măsurători repetate (MMMR) cu intercept aleator pentru pacienți. Efectele fixe ale MMMR au fost grupul de studiu (i.e., Control versus BPMES), momentul de interes și interacțiunea dintre grupul de studiu și momentul de interes. Matricea varianță-covarianță pentru factorul intra-grup a fost setată cu un pattern diagonal aleator. Testul MMMR produce valori medii \pm SE (eroarea standard) ajustate prin metoda celor mai mici pătrate (i.e., least square adjustment, LSA). Pentru testele non-MMMR, probabilitatea critică bilaterală a fost setată la 0.05. Pentru testul MMMR, în textul tezei a fost raportată valoarea *p* ajustată-Bonferroni, calculată prin multiplicarea valorii *p* observate cu numărul observațiilor efectuate. Prin urmare, pentru un număr de observații egal cu 10, semnificația statistică a fost atinsă fie dacă valoarea *p* ajustată a fost mai mică de 0.05, fie dacă valoarea *p* observată a fost mai mică de 0.005.

5.3. Rezultate

Această analiză post-hoc a inclus 43 de pacienți în grupul Control și 42 de pacienți în grupul BPMES[40]. Datele demografice, caracteristicile tehnice chirurgicale, distribuția grupului sanguin tratamentul medicamentos cronic și riscul preoperator au rămas echilibrate[40]. Testul MMMR a permis: 1) o analiză comparativă inter-grup, adică o comparație între grupul Control și grupul BPMES pentru fiecare dintre cele 5 momente de

interes, precum și pentru media celor 5 momente de interes; 2) o analiză comparativă intra-grup (i.e., T1 versus T2/T3/T4/T5, T2 versus T3, T3 versus T4, T4 versus T5).

5.3.1. Obiectivele NOL

Analiza MMR a profilului temporal al indexului NOL a evidențiat efecte fixe semnificative pentru grup, timp și interacțiunea dintre grup și timp ($p < 0.001$).

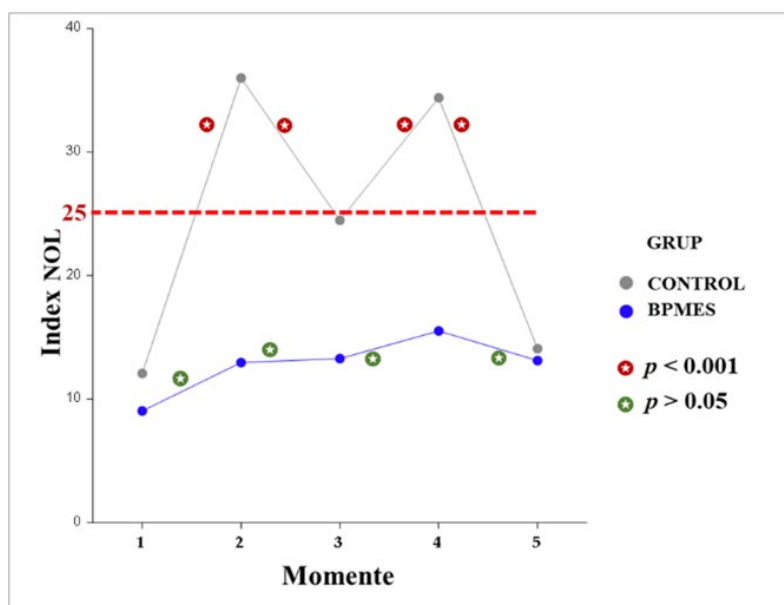


Figura 5.2. Profilul temporal al indexului NOL.

Tabel 5.1. Valorile indexului NOL în funcție de grup și moment.

Grup, Moment	Medie LSA	SE	95% CI Limita Inf.	95% CI Limita Sup.	Grade de libertate
Control, 1	12.07	1.47	9.18	14.97	394.8
Control, 2	35.97	1.47	33.08	38.87	394.8
Control, 3	24.44	1.47	21.54	27.33	394.8
Control, 4	34.39	1.47	31.50	37.29	394.8
Control, 5	14.04	1.47	11.15	16.94	394.8
BPMES, 1	9.07	1.49	6.14	12.00	394.8
BPMES, 2	12.95	1.49	10.02	15.88	394.8
BPMES, 3	13.28	1.49	10.35	16.21	394.8
BPMES, 4	15.52	1.49	12.59	18.45	394.8
BPMES, 5	13.09	1.49	10.16	16.02	394.8

Tabel 5.2. Comparație inter-grup Control versus BPMES a valorilor indexului NOL.

Moment	Diferența mediilor LSA	Valoare F	Grade de libertate numărător	Grade de libertate numitor	<i>p</i> observat	<i>p</i>[§] Bonferroni	Nr. observații
1	3.00	2.06	1	394.8	0.151	0.759	5
2	23.02	120.77	1	394.8	< 0.001	< 0.001	5
3	11.15	28.35	1	394.8	< 0.001	< 0.001	5
4	18.87	81.13	1	394.8	< 0.001	< 0.001	5
5	0.95	0.20	1	394.8	0.650	1.000	5

Tabel 5.3. Comparație intra-grup a valorilor indexului NOL.

Moment versus Moment	Diferența mediilor LSA	Valoare F	Grade de libertate numărător	Grade de libertate numitor	<i>p</i> observat	<i>p</i>[§] Bonferroni	Nr. observații
Comparația intra-grup – grupul CONTROL							
1 vs. 2	-23.89	148.46	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
2 vs. 3	11.53	34.58	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
3 vs. 4	-9.95	25.75	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
4 vs. 5	20.34	107.64	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
1 vs. 3	-12.36	4.50	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
1 vs. 4	-22.31	-6.45	1	332.0	< 0.001	< 0.001	20
1 vs. 5	-1.96	-4.02	1	332.0	0.316	1.000	20
Comparația intra-grup – grupul BPMES							
1 vs. 2	-3.88	3.82	1	332.0	0.051	1.000	20
2 vs. 3	-0.33	0.02	1	332.0	0.866	1.000	20
3 vs. 4	-2.23	1.27	1	332.0	0.260	1.000	20
4 vs. 5	2.42	1.49	1	332.0	0.221	1.000	20
1 vs. 3	-4.21	4.50	1	332.0	0.034	0.688	20
1 vs. 4	-6.45	10.57	1	332.0	0.001	0.025	20
1 vs. 5	-4.02	4.11	1	332.0	0.043	0.868	20

§Valoarea ajustată *p*-Bonferroni este calculată prin multiplicarea valorii *p*-observate cu numărul de observații. Medie LSA, medie calculată prin metoda celor mai mici pătrate. Pre-incizie (T1), post-incizie (T2), pre-sternotomie (T3), post-sternotomie (T4) și pre-CEC (T5).

Analiza comparativă inter-grup a relevat că, în comparație cu grupul Control, grupul BPMES a înregistrat valori absolute al indexului NOL mai mici la T2, T3 și T4. Înaintea stimulilor nociceptivi (T1) și inițierii CEC (T5), nu au fost diferențe între grupuri (**Tabel 5.2**). Analiza intra-grup a relevat că indexul NOL a avut un trend constant în grupul BPMES, sugerând un scut antinociceptiv robust datorat blocului. Dimpotrivă, grupul Control a manifestat un trend instabil al indexului NOL (**Figura 5.2**) care a obligat la suplimentarea fentanilului conform protocolului NOL (**Figura 5.1**). Într-o analiza comparativă inter-grup, incidența unui răspuns inadecvat la nocicepție (i.e., numărul pacienților cu NOL > 25) a fost semnificativ redusă de adăugarea BPMES la anestezia generală (**Tabel 5.4**).

Tabel 5.4. Comparație inter-grup a incidenței nocicepției (index NOL > 25).

Moment	Nr. Pacienți cu index NOL > 25		Comparație inter-grup Control vs. BPMES <i>p</i>
	Control (n = 43)	BPMES (n = 42)	
T1	2 [4.6]	0 [0]	0.494
T2	34 [79]	2 [4.7]	< 0.001
T3	16 [37.2]	0 [0]	< 0.001
T4	34 [79]	3 [7.1]	< 0.001
T5	3 [7]	0 [0]	0.241

5.3.2. Explorări suplimentare privind indicatorii tradiționali ai nocicepției

Indicatorii tradiționali ai nocicepției sunt reprezentați de presiunea arterială medie și frecvența cardiacă. Explorarea profilului temporal a fost efectuată într-o manieră similară indexului NOL (i.e., model MMR). Informația este prezentată într-un mod succint.

Frecvența cardiacă – analiza comparativă inter-grup a relevat absența diferențelor semnificative în cele 5 momente de interes ($p > 0.05$), sugerând că predicția unui index NOL > 25 pe baza acestui indicator va fi modestă. Analiza comparativă intra-grup a relevat o diferență semnificativă doar între T4 și T5, creșterea frecvenței cardiace fiind rezultatul instrumentării chirurgicale a marilor vase în scopul inițierii CEC (**Figura 5.3**). Dimpotrivă, indexul NOL a rămas discriminativ, indicând un răspuns adecvat la nocicepție în ambele grupuri (**Figura 5.2**). *Presiunea arterială medie* – analiza comparativă inter-grup a relevat diferențe semnificative între grupuri la T2, T3 și T4 (**Figura 5.4**), substratul fiind reprezentat de incidența nocicepției în grupuri (**Tabel 5.4**). În grupul BPMES, analiza intra-

grup a relevat un trend constant al presiunii arteriale medii în grupul BPMES până la T4. În grupul Control, presiunea arterială medie a crescut semnificativ odată cu T2 și și-a păstrat valoarea până la T4. În cursul tranziției T4-T5, presiunea arterială medie a scăzut semnificativ în ambele grupuri secundar instrumentării marilor vase (**Figura 5.4**).

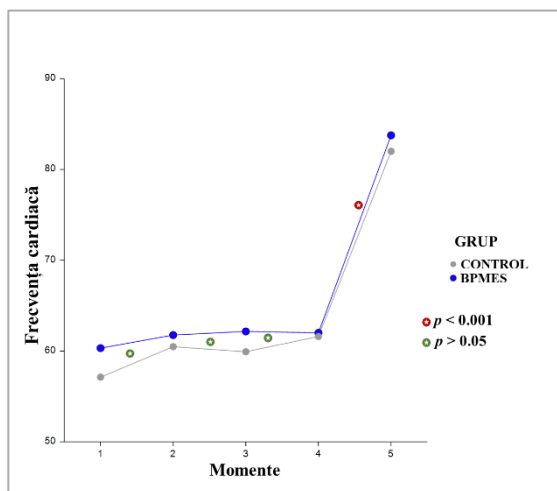


Figura 5.3. Trendul frecvenței cardiace.

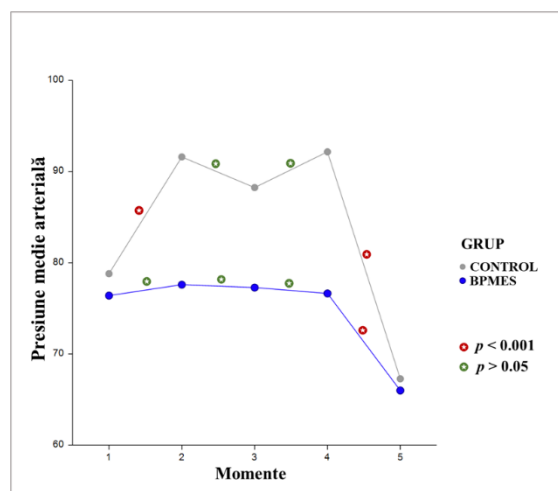


Figura 5.4. Trendul presiunii arteriale medii.

Figura 5.5 ilustrează capacitatea predictivă a indicatorilor tradiționali pentru nocicepție, definită ca un index NOL > 25. S-a măsurat variația presiunii arteriale medii și a frecvenței cardiace, prin calcularea diferenței dintre valorile înregistrate după eveniment și cele înregistrate înainte de eveniment. Evenimentele de interes au fost incizia și sternotomia.

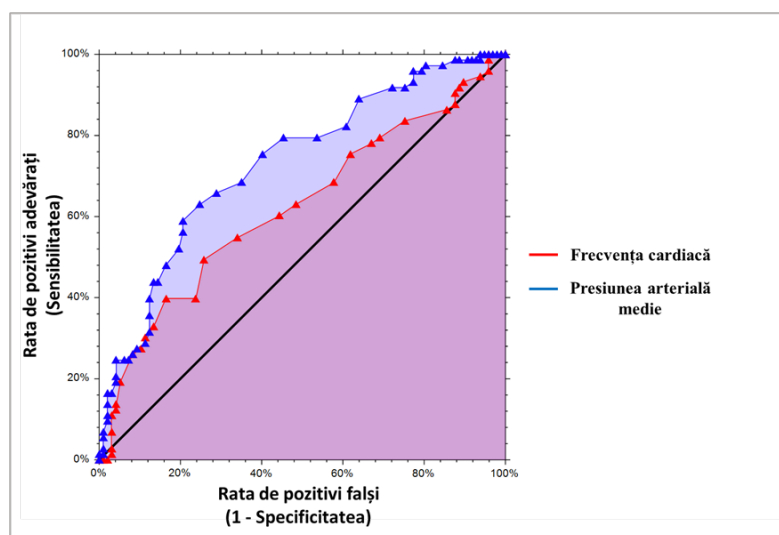


Figura 5.5. Curba ROC pentru predicția indexului NOL > 25.

Analiza ROC comparativă a confirmat că valoarea predictivă a presiunii arteriale medii pentru un index NOL > 25, deși modestă (aria de sub curbă, AUC = 0.73; 95% CI:

0.64-0.79; cut-off: 6 mmHg), este semnificativ mai bună decât valoarea predictivă a frecvenței cardiace (AUC = 0.62; 95% CI: 0.52-0.70; cut-off: 4 bătăi/minut; $p = 0.03$).

5.4. Discuții

Câteva aspecte trebuie adresate înainte de a trage concluzii. Un prim aspect îl constituie alegerea indexului NOL ca metodă de monitorizare a nocicepției. În lipsa unui standard de aur, selectarea metodei cu cea mai bună acuratețe este o sarcină dificilă. În comparație cu alte metode disponibile uzului clinic, indexul NOL prezintă avantajul teoretic al integrării mai multor semnale, precum frecvența cardiacă și variabilitatea ritmului cardiac, amplitudinea și variația undei fotopletismografice, amplitudinea și variația răspunsului galvanic al pielii, temperatura periferică și mișcarea[8]. La asta se adaugă și un algoritm de inteligență artificială capabil să disocieze patternurile nociceptive de cele non-nociceptive, precum și capacitatea de a identifica o amprentă specifică fiecărui pacient[41]. Aceste caracteristici explică rezultatele unor studii clinice comparative ce au demonstrat că indexul NOL a oferit cel mai bun raport între consumul de opioid și răspunsul endogen la stres[42]. Un al doilea aspect este reprezentat de influența monitorizării nocicepției asupra practicii medicale curente și asupra prognosticului pacienților. Câteva studii au evidențiat faptul că, în ciuda unei doze intraoperatorii similare de opioide, monitorizarea indexului NOL a permis ajustarea administrării acestora în funcție de stimulii nociceptivi, ceea ce a dus la o calitate mai bună a controlului durerii postoperatorii[43], [44]. Al treilea aspect interesează utilitatea indexului NOL în contextul tehnicilor anestezice mixte (i.e., anestezie generală în combinație cu o tehnică ALR). Până acum, s-a acordat o atenție deosebită integrării acestui index în anestezia generală, dar experiența sa în domeniul ALR este foarte limitată. Cu toate acestea, trebuie să se țină cont de faptul că, indiferent de tipul blocului realizat, testele senzitive tradiționale nu măsoară în mod adecvat dimensiunea antinociceptivă a blocului[7]. În plus, utilizarea lor este limitată, deoarece pot fi efectuate numai atunci când pacientul este treaz. În schimb, așa cum am demonstrat anterior, indexul NOL este capabil să distingă semnalele nociceptive de cele non-nociceptive, atât în anestezia generală simplă, cât și în anestezia generală combinată cu BPMES. Interesul pentru adoptarea monitoarelor de nocicepție în ALR este în creștere. Un studiul pilot al lui Bolag et al. a arătat că blocul peridural nu a redus capacitatea de a prezice activitatea nociceptivă a monitorului PMD-200TM la pacienții care au primit anestezie generală și peridurală toracică combinată[45].

Principalele limitări ale acestui studiu au fost designul post-hoc și analiza secvențială a indexului NOL.

6. Concluzii generale

În cadrul unui algoritm antinociceptiv intraoperator bazat pe indexul NOL, adiția BPMES-puncție unică la anestezia generală standard a avut următoarele beneficii:

- 1) a redus consumul intraoperator de fentanil și consumul postoperator de morfină;
- 2) a îmbunătățit calitatea analgeziei postoperatorii;
- 3) a accelerat sevrarea de ventilația mecanică și de vasopresor;
- 4) a crescut calitatea controlului nocicepției intraoperatorii;
- 5) deși ne semnificativ statistic, a redus incidența efectelor adverse secundare opioidelor.

Rezultatele acestui studiu confirmă că raportul risc-beneficiu al BPMES este excelent.

Această analiză diferă de alte studii prin faptul că a constatat că utilizarea BPMES nu a redus durata spitalizării în STI sau durata totală a spitalizării. Aceste constatări sugerează că îndeplinirea obiectivelor RPA necesită o abordare unitară și multidisciplinară, implicând eforturi din partea tuturor specialiștilor implicați în îngrijirea pacientului, inclusiv anesteziști și chirurghi, dar și a întregii instituții medicale.

BPMES nu a modificat indicatorii de perfuzie tisulară și nici consumul perioperator de dobutamină. Aceste rezultate nu sunt surprinzătoare, întrucât studiul a inclus pacienți cu un status hemodinamic preoperator stabil și fără necesar de suport cardiocirculator farmacologic sau mecanic. Această cercetare sugerează că includerea selectivă a pacienților cu status hemodinamic precar ar putea fi deosebit de avantajoasă. Teoretic, acești pacienți vor beneficia cel mai mult de reducerea consumului perioperator de opioid și de accelerarea procesului de sevrare de ventilația mecanică.

Presiunea arterială medie a avut o capacitate modestă de predicție pentru nocicepție (i.e., index NOL > 25), însă a fost mai precisă decât frecvența cardiacă. Este demn de menționat că majoritatea pacienților aveau tratament cronic cu betablocante (79% grupul Control versus 85.7% grupul BPMES, $p = 0.421$). În acest context, dacă este utilizată singură, interpretarea frecvenței cardiace ar putea conduce la decizii eronate. În absența unei monitorizări obiective a nocicepției, cel mai bun predictor rămâne presiunea arterială medie. În acest caz, este necesară monitorizarea invazivă și continuă a presiunii arteriale.

7. Contribuții personale

- 1) Studiul realizat a avut ca scop evaluarea rolului BPMES în chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar în cadrul unei strategii antinociceptive bazate pe indexul NOL. Această implementare a indexului NOL reprezintă o contribuție inovatoare din două motive: 1) în chirurgia cardiacă, nocicepția intraoperatorie nu a mai fost documentată până în prezent cu indexul NOL; 2) eficacitatea BPMES nu a mai fost evaluată anterior cu indexul NOL.
- 2) Cercetarea efectuată a confirmat concluziile altor studii cu privire la rolul BPMES în reducerea consumului de opioide în perioada perioperatorie, accelerarea extubării și îmbunătățirea calității analgeziei postoperatorii. În plus, acest studiu a adus o contribuție importantă, evidențiind faptul că BPMES poate fi folosit ca un instrument analgezic cu valențe hemodinamice. Adăugarea BPMES la anestezia generală standard a dus la o reducere a consumului de noradrenalină postoperatorie și a facilitat sevrarea de noradrenalină.
- 3) Această cercetare a examinat pentru prima dată profilul temporal al echilibrului nocicepție-antinocicepție la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă cu bypass cardiopulmonar. În acest context, adiția BPMES la anestezia generală standard nu numai că a redus consumul perioperator de opioizi, ci a și îmbunătățit controlul nocicepției intraoperatorii.
- 4) Într-o analiză secundară a datelor, s-a constatat o capacitate predictivă modestă a indicatorilor hemodinamici ai nocicepției (i.e., presiunea arterială medie și frecvența cardiacă) pentru un index NOL critic > 25 . În absența unui monitor de nocicepție, acest studiu sugerează că doar monitorizarea continuă a presiunii arteriale medii ar putea fi utilizată pentru a lua decizii privind administrarea de opioide.

BIBLIOGRAFIE

- [1] G. Landoni, F. Isella, M. Greco, A. Zangrillo, and C. F. Royse, “Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery†,” *BJA Br. J. Anaesth.*, vol. 115, no. 1, pp. 25–32, Jul. 2015, doi: 10.1093/bja/aev201.
- [2] A. M. Ho, D. C. Chung, and G. M. Joynt, “Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred,” *Chest*, vol. 117, no. 2, pp. 551–555, Feb. 2000, doi: 10.1378/chest.117.2.551.
- [3] “Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 43, no. 5, p. 566, Jul. 2018, doi: 10.1097/AAP.0000000000000807.
- [4] M. Kelava, A. Alfirevic, S. Bustamante, J. Hargrave, and D. Marciniak, “Regional Anesthesia in Cardiac Surgery: An Overview of Fascial Plane Chest Wall Blocks,” *Anesth. Analg.*, vol. 131, no. 1, pp. 127–135, Jul. 2020, doi: 10.1213/ANE.0000000000004682.
- [5] C. Balan, S.-I. Bubenek-Turconi, D. R. Tomescu, and L. Valeanu, “Ultrasound-Guided Regional Anesthesia—Current Strategies for Enhanced Recovery after Cardiac Surgery,” *Medicina*, vol. 57, no. 4. 2021, doi: 10.3390/medicina57040312.
- [6] S. Misra and S. Awal, “Does erector spinae plane block result in improved postoperative analgesia and enhanced recovery in adult patients after cardiac surgery?,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 32, no. 6, pp. 873–877, Jun. 2021, doi: 10.1093/icvts/ivab010.
- [7] K. J. Chin and K. El-Boghdadly, “Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review,” *Can. J. Anesth. Can. d’anesthésie*, 2021, doi: 10.1007/s12630-020-01875-2.
- [8] R. Edry, V. Recea, Y. Dikust, and D. I. Sessler, “Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor,” *Anesthesiology*, vol. 125, no. 1, pp. 193–203, Jul. 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001130.
- [9] J. Goff *et al.*, “Can Opioid-Free Anaesthesia Be Personalised? A Narrative Review,”

J. Pers. Med., vol. 13, no. 3, p. 500, Mar. 2023, doi: 10.3390/jpm13030500.

- [10] L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen, H. Kehlet, and M. . Crawford, “Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation,” *Lancet*, vol. 345, no. 8952, pp. 763–764, Mar. 1995, doi: 10.1016/S0140-6736(95)90643-6.
- [11] I. O. Fleming *et al.*, “Aggregation of Marginal Gains in Cardiac Surgery: Feasibility of a Perioperative Care Bundle for Enhanced Recovery in Cardiac Surgical Patients,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 30, no. 3, pp. 665–670, Jun. 2016, doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.017.
- [12] J. G. Bovill, P. S. Sebel, and T. H. Stanley, “Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia.,” *Anesthesiology*, vol. 61, no. 6, pp. 731–55, Dec. 1984.
- [13] J. Ochroch *et al.*, “Reducing Opioid Use in Patients Undergoing Cardiac Surgery - Preoperative, Intraoperative, and Critical Care Strategies.,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, Sep. 2020, doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.103.
- [14] M. L. Dalton, S. R. Connally, and W. C. Sealy, “Julian’s reintroduction of Milton’s operation,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 53, no. 3, pp. 532–533, Mar. 1992, doi: 10.1016/0003-4975(92)90293-D.
- [15] M. A. Chaney, “How Important Is Postoperative Pain After Cardiac Surgery?,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 19, no. 6, pp. 705–707, Dec. 2005, doi: 10.1053/j.jvca.2005.09.002.
- [16] I. Costache, A. Pawa, and F. W. Abdallah, “Paravertebral by proxy – time to redefine the paravertebral block,” *Anaesthesia*, vol. 73, no. 10, pp. 1185–1188, Oct. 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14348>.
- [17] K. Wild and K. J. Chin, “Regional Techniques for Thoracic Wall Surgery,” *Curr. Anesthesiol. Rep.*, vol. 7, no. 2, pp. 212–219, 2017, doi: 10.1007/s40140-017-0212-y.
- [18] S. N. Krishna *et al.*, “Bilateral Erector Spinae Plane Block for Acute Post-Surgical Pain in Adult Cardiac Surgical Patients: A Randomized Controlled Trial.,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 33, no. 2, pp. 368–375, Feb. 2019, doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050.

- [19] P. Macaire *et al.*, “Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Erector Spinae Plane Block Within an Enhanced Recovery Program Is Associated with Decreased Opioid Consumption and Improved Patient Postoperative Rehabilitation After Open Cardiac Surgery-A Patient-Matched, Controlled,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 33, no. 6, pp. 1659–1667, Jun. 2019, doi: 10.1053/j.jvca.2018.11.021.
- [20] P. S. Nagaraja *et al.*, “Comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bilateral erector spinae plane block for perioperative pain management in cardiac surgery,” *Ann. Card. Anaesth.*, vol. 21, no. 3, pp. 323–327, 2018, doi: 10.4103/aca.ACA_16_18.
- [21] P. Bousquet, F. Labaste, J. Gobin, B. Marcheix, and V. Minville, “Bilateral Parasternal Block and Bilateral Erector Spinae Plane Block Reduce Opioid Consumption in During Cardiac Surgery,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, Feb. 2021, doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.021.
- [22] T. R. Sullivan, P. Kanda, S. Gagne, and I. Costache, “Harlequin Syndrome Associated with Erector Spinae Plane Block,” *Anesthesiology*, vol. 131, no. 3, p. 665, Sep. 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002733.
- [23] A. Toscano, P. Capuano, M. Galatà, I. Tazzi, M. Rinaldi, and L. Brazzi, “Safety of Ultrasound-Guided Serratus Anterior and Erector Spinae Fascial Plane Blocks: A Retrospective Analysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery While Receiving Anticoagulant and Antiplatelet Drugs,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 36, no. 2, pp. 483–488, 2022, doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.037.
- [24] A. De Cassai, G. Iepariello, and C. Ori, “Erector spinae plane block and dual antiplatelet therapy,” *Minerva Anestesiol.*, vol. 84, no. 10, Sep. 2018, doi: 10.23736/S0375-9393.18.12815-X.
- [25] S. Tulgar, O. Selvi, D. Thomas, and Z. Ozer, “ESRA19-0503 Erector spinae block in 308 patients: complications and unexpected events,” in *E-Poster Discussion Abstracts*, Oct. 2019, p. A112.1-A112, doi: 10.1136/rapm-2019-ESRAABS2019.128.
- [26] M. Curatolo, R. Kaufmann, S. Petersen-Felix, L. Arendt-Nielsen, P. Scaramozzino, and A. M. Zbinden, “Block of Pinprick and Cold Sensation Poorly Correlate with Relief of Postoperative Pain During Epidural Analgesia,” *Clin. J. Pain*, vol. 15, no. 1, pp. 6–12, Mar. 1999, doi: 10.1097/00002508-199903000-00003.

- [27] M. Athar *et al.*, “A Randomized Double-Blind Controlled Trial to Assess the Efficacy of Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Cardiac Surgery,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 35, no. 12, pp. 3574–3580, Dec. 2021, doi: 10.1053/j.jvca.2021.03.009.
- [28] P. Macaire *et al.*, “Bilateral ultrasound-guided thoracic erector spinae plane blocks using a programmed intermittent bolus improve opioid-sparing postoperative analgesia in pediatric patients after open cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 45, no. 10, pp. 805 LP – 812, Oct. 2020, doi: 10.1136/rapm-2020-101496.
- [29] C. Balan *et al.*, “Nociception Level Index-Directed Erector Spinae Plane Block in Open Heart Surgery: A Randomized Controlled Clinical Trial,” *Medicina (B. Aires)*, vol. 58, no. 10, p. 1462, Oct. 2022, doi: 10.3390/medicina58101462.
- [30] “WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association.” <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accessed Apr. 04, 2023).
- [31] C. Balan, S.-I. Bubenek-Turconi, and D. R. et al. Tomescu, “Nociception-directed Erector Muscle Spinae Plane Block in Open Heart Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338984> (accessed Apr. 04, 2023).
- [32] M. Forero, S. D. Adhikary, H. Lopez, C. Tsui, and K. J. Chin, “The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 621–627, 2016, doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
- [33] B. Kaushal *et al.*, “Efficacy of Bilateral Erector Spinae Plane Block in Management of Acute Postoperative Surgical Pain After Pediatric Cardiac Surgeries Through a Midline Sternotomy,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 34, no. 4, pp. 981–986, Apr. 2020, doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.009.
- [34] J. Ivanusic, Y. Konishi, and M. J. Barrington, “A Cadaveric Study Investigating the Mechanism of Action of Erector Spinae Blockade,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 43, no. 6, pp. 567–571, Aug. 2018, doi: 10.1097/AAP.0000000000000789.

- [35] J. Zhang *et al.*, “The erector spinae plane block causes only cutaneous sensory loss on ipsilateral posterior thorax: a prospective observational volunteer study,” *BMC Anesthesiol.*, vol. 20, no. 1, p. 88, 2020, doi: 10.1186/s12871-020-01002-0.
- [36] C. Pehora, A. M. Pearson, A. Kaushal, M. W. Crawford, and B. Johnston, “Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011770.pub2.
- [37] D. Zhang, C. Zhou, D. Wei, L. Ge, and Q. Li, “Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *PLoS One*, vol. 14, no. 1, p. e0209646, Jan. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0209646.
- [38] G. S. Tomar, S. Ganguly, and G. Cherian, “Effect of Perineural Dexamethasone With Bupivacaine in Single Space Paravertebral Block for Postoperative Analgesia in Elective Nephrectomy Cases: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial,” *Am. J. Ther.*, vol. 24, no. 6, pp. e713–e717, Nov. 2017, doi: 10.1097/MJT.0000000000000405.
- [39] J. Ahonen *et al.*, “Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery†,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 85, no. 4, pp. 533–540, Oct. 2000, doi: 10.1093/bja/85.4.533.
- [40] C. Balan, D. R. Tomescu, and S. I. Bubenek-Turconi, “Nociception Control of Bilateral Single-Shot Erector Spinae Plane Block Compared to No Block in Open Heart Surgery—A Post Hoc Analysis of the NESP Randomized Controlled Clinical Trial,” *Medicina (B. Aires)*, vol. 59, no. 2, p. 265, Jan. 2023, doi: 10.3390/medicina59020265.
- [41] N. Ben-Israel, M. Kliger, G. Zuckerman, Y. Katz, and R. Edry, “Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach,” *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 27, no. 6, pp. 659–668, Dec. 2013, doi: 10.1007/s10877-013-9487-9.
- [42] S. Funcke *et al.*, “Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release,” *Anesth. Analg.*, vol. 130, no.

5, pp. 1264–1273, May 2020, doi: 10.1213/ANE.0000000000004388.

- [43] R. Fuica, C. Krochek, R. Weissbrod, D. Greenman, A. Freundlich, and Y. Gozal, “Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial,” *J. Clin. Monit. Comput.*, Aug. 2022, doi: 10.1007/s10877-022-00906-1.
- [44] F. Meijer *et al.*, “Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 125, no. 6, pp. 1070–1078, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.bja.2020.07.057.
- [45] L. A. Bollag, S. Jelacic, C. Delgado Upegui, C. Wu, and P. Richebe, “The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study.,” *F1000Research*, vol. 7, p. 875, Jun. 2018, doi: 10.12688/f1000research.15279.1.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- 1. C. Balan, S.-I. Bubenek-Turconi, D. R. Tomescu, and L. Valeanu, *Ultrasound-Guided Regional Anesthesia–Current Strategies for Enhanced Recovery after Cardiac Surgery*, *Medicina*, vol. 57, no. 4. 2021, doi: 10.3390/medicina57040312.**
Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/4/312>.
Factor impact: 2.948.
Indexat: PubMed.
Capitolele din care a fost realizată lucrarea: 1, 2; pagina 1-25.
- 2. Balan, C.; Tomescu, D.R.; Valeanu, L.; Morosanu, B.; Stanculea, I.; Coman, A.; Stoian, A.; Bubenek-Turconi, S.I., *Nociception Level Index-Directed Erector Spinae Plane Block in Open Heart Surgery: A Randomized Controlled Clinical Trial*, *Medicina (B. Aires)*., vol. 58, no. 10, p. 1462, Oct. 2022, doi: 10.3390/medicina58101462.**
Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/10/1462>.
Factor impact: 2.948.
Indexat: PubMed.
Capitol din care a fost realizată lucrarea: 4; pagina 26-77.
- 3. Balan, C.; Tomescu, D.R.; Bubenek-Turconi, S.I., *Nociception Control of Bilateral Single-Shot Erector Spinae Plane Block Compared to No Block in Open Heart Surgery—A Post Hoc Analysis of the NESP Randomized Controlled Clinical Trial*. *Medicina* 2023, 59, 265.**
<https://doi.org/10.3390/medicina59020265>.
Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/2/265>.
Factor de impact: 2.948.
Indexat: PubMed.
Capitol din care a fost realizată lucrarea: 5; pagina 78-115.