

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Liuda Brogienė

**SKAUSMO PASIREIŠKIMAS STIPININĖS
ARTERIJOS PRIEIGOS VIETOJE PO
PERKUTANINĖS VAINIKINIŲ ARTERIJŲ
INTERVENCIJOS. DAUGIAMODALINIS
SKAUSMO VALDYMAS**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2026

Disertacija rengta 2017–2025 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Andrius Macas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. dr. Gediminas Jaruševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

dr. Karolina Mėlinytė-Ankudavičė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Kęstutis Petrikonis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Jūratė Šipylaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Olegs Sabelnikovs (Rygos P. Stradinio universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2026 m. vasario 26 d. 14 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Slaugos fakulteto 106 auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 6, LT- 50162 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Liuda Brogiene

**PREVALENCE OF PAIN AT THE
RADIAL ARTERY ACCESS SITE
AFTER PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION. MULTIMODAL PAIN
MANAGEMENT**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2026

Dissertation has been prepared at the Department of Anesthesiology of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2017–2025.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Andrius Macas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Gediminas Jaruševičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Dr. Karolina Mėlinytė-Ankudavičė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Kęstutis Petrikonis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Jūratė Šipylaitė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Olegs Sabelnikovs (Riga Stradins University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on February 26th, 2026, at 2 p.m. in the 106 auditorium of Nursing Faculty.
Address: Eivenių 6, LT-50162 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	9
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA	11
2.1. Prieigos vietos pasirinkimas ir skausmo pasireiškimas.....	11
2.2. Prieigos vietos skausmo patofiziologiniai mechanizmai.....	12
2.2.1. Nocicepsinis skausmas	13
2.2.2. Neuropatinis skausmas	14
2.2.3. Mišrus skausmas.....	15
2.3. Lėtinis poprocedūrinis skausmas.....	16
2.3.1. Periferinis įsijautrinimas.....	17
2.3.2. Centrinės nervų sistemos įsijautrinimas	18
2.3.3. Centriniai nusileidžiantieji skausmo slopinimo takai	20
2.4. Skausmo katastrofizavimas	21
2.5. Kompleksinis regioninis sindromas	24
2.6. Skausmo išsivystymo rizikos veiksniai.....	27
2.7. Daugiamodalinis skausmo valdymo požiūris.....	29
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA	31
3.1. Etikos aspektai.....	31
3.2. Disertacijos tyrimo eiga.....	31
3.3. Perspektyvus stebimasis tyrimas: poprocedūrinio prieigos vietos skausmo pasireiškimo ir rizikos veiksnių vertinimas.....	32
3.3.1. Klinikinio tyrimo struktūra	32
3.3.2. Tiriamųjų imties planavimas	33
3.3.3. Skausmo vertinimas.....	33
3.3.4. Kateterio įvedimas per stipinės arterijos prieigą	34
3.3.5. Hemostazės taikymo metodas po PVAI.....	34
3.4. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugiamodalinis prieigos vietos skausmo valdymas.....	35
3.4.1. Tiriamųjų imties planavimas	35
3.4.2. Tyrimo dalyviai.....	35
3.4.3. Atsitiktinė atranka.....	37
3.4.4. Standartinė priežiūra ir intervencinis gydymas	37
3.4.5. PVAI prieigos vietos užtikrinimas įvedant kateterį per stipinę arteriją.....	38
3.4.6. Vertinimo rodikliai	38
3.5. Statistinė analizė.....	39
4. TYRIMO REZULTATAI	41
4.1. Perspektyvus stebimasis tyrimas: prieigos skausmo paplitimo ir rizikos veiksnių vertinimas.....	41
4.1.1. Bendra tiriamųjų charakteristika	41
4.1.2. Skausmo vystymasis ir lėtinį skausmą prognozuojantys veiksniai	42
4.1.3. Skausmo malšinimas	47

4.2. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugiamodalinis prieigos vietos skausmo valdymas	48
4.2.1. Bendra tiriamųjų charakteristika	48
4.2.2. Skausmo valdymas	50
4.2.3. Prieigos vietos skausmo pasiskirstymas grupėse.....	50
4.2.4. Prieigos vietos komplikacijos po PVAI	54
4.2.5. Prieigos vietos neuropatinis skausmo komponentas po PVAI.....	58
4.2.6. Katastrofizavimo vaidmuo prognozuojant su procedūra susijusį skausmą.....	63
5. REZULTATŲ APTARIMAS	66
5.1. Perspektyvus stebimasis tyrimas: poprocedūrinio prieigos vietos skausmo paplitimo ir rizikos veiksnių vertinimas	66
5.2. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugiamodalinis prieigos vietos skausmo valdymas	69
TYRIMO TRŪKUMAI	75
IŠVADOS.....	76
REKOMENDACIJOS	77
SUMMARY	78
LITERATŪROS SĄRAŠAS	95
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	107
PRIEDAI.....	138
CURRICULUM VITAE	151
PADĖKA	152

SANTRUMPOS

ACC	– priekinė cingulinė žievė
AH	– arterinė hipertenzija
AKS	– arterinis kraujospūdis
AMPA	– alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolio-4-propiono rūgštis
BDNF	– smegenų kilmės neurotrofinis faktorius
CNS	– centrinė nervų sistema
CD	– cukrinis diabetas
dAKS	– diastolinis arterinis kraujo spaudimas
DMSV	– daugiamodalinis skausmo valdymas (angl. <i>MPM, Multimodal Pain Management</i>)
EASY	– prieigos vietos hematomos klasifikacija (angl. <i>Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries Study</i>)
ENMG	– elektroneuromiografija
ESC	– Europos kardiologų draugija (angl. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	– JAV maisto ir vaistų administracija (angl. <i>Food and Drug Administration</i>)
GDNF	– glijos neurotrofinis faktorius
IASP	– Tarptautinė skausmo studijų asociacija (angl. <i>International Association for the Study of Pain</i>)
TLK-11	– Tarptautinė ligų klasifikacija, 11-oji peržiūra
IQR	– tarpkvartilinis plotis (angl. <i>interquartile range</i>)
IŠL	– išeminė širdies liga
i/v	– intraveniškai
KMI	– kūno masės indeksas (angl. <i>Body Mass Index</i>)
KG	– kontrolinė grupė (angl. <i>CG, Control Group</i>)
KRSS	– kompleksinis regioninis skausmo sindromas (angl. <i>Complex Regional Pain Syndrome</i>)
LSMUL KK	– Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos
LPS	– lėtinis pooperacinis skausmas
MI	– miokardo infarktas
NMDA	– N-metil-D-aspartato receptoriai
NVNU	– nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (angl. <i>NSAID</i> ’s, <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)

NUŠM	– nugaros užpakalinės šaknelės mazgas (angl. <i>DRG, dorsal root ganglion</i>)
MIBSTP	– miokardo infarktas be ST segmento pakilimo
NYHA	– Niujorko širdies asociacija
NGF	– nervų augimo faktorius
PVAI	– perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (angl. <i>PCI, Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PI	– pasikliautinis intervalas (angl. <i>Confidence Interval</i>)
PAG	– periakveduktinė pilkoji smegenų sritis
ROS	– reaktyviosios deguonies formos
RVM	– rostroventralinė smegenų sritis
SKS	– skausmo katastrofizavimo skalė (angl. <i>Pain Catastrophizing Scale</i>)
SAS	– skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė (angl. <i>NRS, Numeric Rating Scale</i>)
STEP	– striatumu praturtinta fosfatazė
sAKS	– sistolinis arterinis kraujospūdis
SD	– standartinis nuokrypis (angl. <i>Standard Deviation</i>)
SPSS	– statistinio duomenų apdorojimo programa
MISSTP	– miokardo infarktas su ST segmento pakilimu
ŠS	– šansų santykis (angl. <i>OR, Odds Ratio</i>)
ŠSD	– širdies susitraukimų dažnis
TRP	– trumpalaikio receptoriaus potencialo kanalai
TNF	– navikų nekrozės faktoriai
TG	– tiriamoji grupė (angl. <i>IG, Intervention Group</i>)
ŪVAS	– ūminis vainikinių arterijų sindromas
ŽAS	– žodinė skausmo intensyvumo vertinimo skalė (angl. <i>VRS, Verbal Rating Scale</i>)

IVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirties priežastis visame pasaulyje [1]. Perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) per pastarąjį dešimtmetį tapo dominuojančiu kraujotakos atkūrimo metodu Europoje ir yra laikoma aukso standartu gydant išeminę širdies ligą (IŠL) [2]. Stipininės arterijos transradialinė prieiga vis labiau keičia seniau naudotą prieigą šlaunies arteriją [1]. Nustatyta, kad transradialinė prieiga sumažina kraujagyslinių komplikacijų riziką, po jos yra trumpesnis stacionarizavimo laikotarpis, greitesnė mobilizacija ir didesnis pacientų pasitenkinimas [2]. Nepaisant transradialinės prieigos privalumų ir atliekant procedūrą, galimos komplikacijos prieigos vietoje: kraujagyslės spazmas, kraujavimas, aplinkinių viršutinės galūnės struktūrų pažeidimas (galintis pasibaigti operaciniu gydymu) ūminį skausmą, viršutinės galūnės disfunkciją vedančią į ilgalaikį nedarbingumą ar net negalią [2,3].

Literatūroje vis dažniau aprašomi prieigos vietos skausmo klinikiniai atvejai būtent po PVAI [3]. Klinikinėje praktikoje stebėtas ne vienas pacientas, kuriam po PVAI pasireiškė stiprus skausmas, išlikęs net kelias savaites ir ilgiau [3,4,5]. Prieigos vietos ūminis skausmas po PVAI gali pereiti į lėtinę būklę, kurios skausmo valdymas gali būti gan sudėtingas [5,6]. Daugiamodalinio skausmo valdymo (DMSV) modelis, kai vienu metu taikomi keli skirtingi farmakologiniai ir nefarmakologiniai metodai, veikiantys skirtingus skausmo mechanizmus, gali būti pagrindinis sprendimo būdas valdant sudėtingą prieigos vietos skausmą pasireiškusį po PVAI [6]. Šio modelio taikymas labiau tyrinėtas ir aprašytas pooperacinio skausmo valdymo klinikiuose tyrimuose [7,8]. Nėra studijų, apimančių prieigos vietos skausmo perėjimą iš ūmaus proceso į lėtinį, šio proceso numatymą ir skausmo valdymą po PVAI.

Pavieniai aprašyti klinikiniai atvejai leido iškelti šio darbo hipotezę: net ir dėl minimalios invazinės intervencijos stipininės arterijos prieigos vietoje gali atsirasti didelio intensyvumo skausmas, galintis virsti lėtine būkle, reikalaujančia DMSV intervencijos.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas

Nustatyti stipinės arterijos prieigos vietos skausmo pasireišimą ir daugiamodalinio skausmo valdymo įtaką prieigos vietos skausmui po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos.

Uždaviniai

1. Ištirti prieigos vietos skausmo pasireišimą ir intensyvumą po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos.
2. Įvertinti galimus veiksnius, turinčius įtakos prieigos vietos skausmui išsivysti po PVAI.
3. Nustatyti galimus prognozinis rizikos veiksnius prieigos vietos skausmo perėjimui į lėtinį procesą.
4. Įvertinti daugiamodalinio skausmo valdymo įtaką prieigos vietos skausmui (pasireišimui, intensyvumui ir komplikacijoms po PVAI).

Darbo mokslinis naujumas

Šiame tyrime pirmą kartą vertinamas su minimalia procedūra susijęs skausmo sindromas ir jo perėjimas iš ūminės fazės į lėtinę per 3 mėnesių stebėjimo periodą pacientams po PVAI. Tyrimo metu kompleksškai analizuoti demografiniai, klinikiniai, procedūriniai ir psichologiniai veiksniai, galintys veikti skausmo intensyvumą bei jo išlikimą. Sudarytas saugus daugiamodalinio skausmo valdymo modelio planas, patikrintas atsitiktinių imčių tyrimu. Be to, tai yra pirmas atsitiktinių imčių tyrimas, nagrinėjantis daugiamodalinio skausmo valdymo poveikį pacientams po PVAI, kai buvo taikomas medikamentinis ir nemedikamentinis skausmo valdymas.

Numatomas periprocedūrinio sveikimo laikotarpio gerinimas įdiegiant ūminio poprocedūrinio skausmo stebėjimo ir valdymo rekomendacijas IŠL sergantiems pacientams po PVAI. Tikėtina, jog po PVAI sumažės rizika prieigos vietos lėtiniam skausmui bei komplikacijoms išsivystyti, sumažės papildomo ištirimo ir intervencijų poreikis. Taip pat, laiku pastebėti rimtas būklės, reikalaujančias skubių sprendimų ar konsultacijų (pvz., gydytojo neurologo esant neuropatinio skausmo komponentui). Padidėjęs pacientų pasitenkinimas ir optimizuotas išteklių naudojimas padės gerinti sveikatos priežiūros kokybę, o atnaujintos žinios bus integruotos į medicinos studijų kvalifikacijos kėlimo programas.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Prieigos vietos pasirinkimas ir skausmo pasireiškimas

IŠL išlieka viena pagrindinių mirties priežasčių Lietuvoje ir visame pasaulyje. Nepaisant plačiai taikomų ligos profilaktinių priemonių bei tobulėjančių diagnostikos ir gydymo galimybių (ypač sergant ūmia vainikinių arterijų patologija), IŠL paplitimas vis tiek didėja [1, 9, 10]. Nors Lietuvoje mirtingumas nuo IŠL per pastaruosius 5 metus mažėjo, tačiau dar išlieka didelis – ypač tarp gretutinių ligų turinčių vyresnio amžiaus žmonių [11, 12]. Sergant IŠL, viena pagrindinių gydymo ir diagnostinių procedūrų yra perkutaninė vainikinių arterijų intervencija. Tai minimaliai invazinė procedūra, skirta okliuduotom ar susiaurėjusioms vainikinėms arterijoms atverti. Ji gali būti taikoma ir stabiliosios krūtinės anginos, ir ūminio miokardo infarkto atveju [13].

Ši procedūra gali būti atliekama per šlaunies (transfemoralinę), stipininės (transradialinę, TR), žastinės (transbrachialinę) ar alkūninės (transulnarinę) arterijų prieigas. Ilgą laiką standartu buvo laikyta transfemoralinę prieigą, tačiau šiuo metu PVAI procedūrai atlikti dažniausiai naudojama transradialinė prieiga. Ji sumažino gyvybei grėsmingas komplikacijas, mirtingumą, stacionarizavimo laiką ir suteikė greitesnę mobilizaciją po procedūros [14, 15]. Ferrante ir kt. atlikta metaanalizė parodė didžiųjų kardiovaskulinių komplikacijų sumažėjimą 77 proc. naudojant transradialinę prieigą [16]. Komplikacijų dažnis po transradialinės prieigos PVAI procedūrai atlikti yra labai mažas – apie 2,4 proc. Be to, jos būna lengvos ir nereikalaujančios sudėtingesnės intervencijos. Dažniausios komplikacijos yra: stipininės arterijos okliuzija (1,8–8 proc.), hematoma (1,2–2,6 proc.), arterinis spazmas (4–16 proc.), pseudoaneurizma (0,03–0,2 proc.), arterioveninė fistulė (< 0,1 proc.), suspaudimo sindromas (< 0,05 proc.), nervų pažeidimas/neuropatija (iki 2 proc.) [2, 17, 18]. Stipininė strategija buvo įtraukta į 2015 m. Europos kardiologų draugijos gaires kaip pirmos klasės rekomendacija gydant ūminį vainikinių arterijų sindromą [19].

Transfemoralinę prieigą turi didesnę hematomų, kraujavimo ir gyvybei pavojingų komplikacijų, reikalaujančių chirurginių intervencijų, dažnį (iki 14,5 proc. hematomų, 0,5–1 proc. gyvybei pavojingų komplikacijų). Vis dėlto šios prieigos naudojimas išlieka esant sudėtingoms klinikinėms situacijoms ar kai transradialinė prieiga negalima [17].

Transbrachialinė prieiga pasirenkama tada, kai kitos paminėtos prieigos vietos netinka procedūrai atlikti. Ši prieiga susijusi su didele komplikacijų rizika [20, 21].

Žinoma, kad su procedūra susijęs skausmas gali atsirasti po bet kurios intervencinės procedūros bei chirurgijos ir gali sukelti esamą ar potencialų

audinių pažeidimą. Asmenys, galintys patirti skausmą atliekant skausmą sukeliančias procedūras, turi teisę gauti optimalų skausmo valdymą prieš, per ir po numatytos intervencijos [22]. PVAI komplikacijas tiriančios klinikinės studijos nurodo po procedūros retai pasireiškiantį prieigos vietos skausmą; jis sudaro iki 6 proc. ir nereikalauja papildomo gydymo [2]. Labai stiprų prieigos vietos skausmą nurodo 4–10 proc. pacientų po PVAI [23, 24]. Vadinas, 1 iš 20 pacientų po PVAI procedūros patiria prieigos vietos ūmų ar stiprų vidutinį skausmą [3].

Daugėja klinikinių atvejų, kuriuose aprašomi sekinantys ir sunkiai valdomi prieigos vietos skausmo sindromai po PVAI, atliktos transradialiniu būdu [5, 25, 26].

Prieigos vietos lėtinio skausmo paplitimas po PVAI nėra aprašytas, bet pooperacinio skausmo tyrimai rodo, kad išsivysčius lėtiniam pooperaciniam skausmui, yra sutrikdoma paciento kasdienybė, darbingumas ir bendra gyvenimo kokybė, o pats lėtinis skausmas gali būti sunkiai valdomas [6, 27]. Procesai, kai ūminis skausmas tampa lėtiniu, yra gana sudėtingi. Ne visi, patiriantieji su procedūra susijusį skausmą, tikrai patirs nepakeliamą skausmą dėl taikyto gydymo ir ne kiekvienam išsivystys lėtinis skausmas. Skausmui po procedūros bei galimam lėtinio skausmo išsivystymui turi įtakos invazinės procedūros tipas, pacientų populiacija ir kiekvieno asmens individualumas.

2.2. Prieigos vietos skausmo patofiziologiniai mechanizmai

Ūminis su chirurgine ar kita intervencija susijęs skausmas yra sudėtingas atsakas, kylantis dėl audinių pažeidimo [27]. Prieigos vietos skausmo mechanizmai po PVAI yra keli. Skausmo biologinis mechanizmas yra mišrus su galimai vyraujančia nocicepsija, bet pažeidus nervinę struktūrą, gali būti ir neuropatinė skausmo kilmė.

PVAI intervenciją sudaro šie etapai: paciento atranka, Alleno testas (parodo ar yra pakankama kraujotaka per alkūninę arteriją) naudojant pulsoksimetrą, maksimali rankos padėtis procedūrai, odos nuskausminimas vietiniu anestetiku, arterijos punkcija naudojant modifikuotą Seldinger techniką, kai įkišamas pravediklis, dilatatorius ir 5–6 F dydžio hidrofilinis kateteris (angl. *the sheet*) ir atliekama numatyta procedūra. Ją baigus, kateteris pašalinamas, dėl galimo arterinio kraujavimo nedelsiant pradedama hemostazė. Kiekvienas intervencinis kardiologijos centras turi savo protokolus kaip vykdyti hemostazę. Dažniausiai uždedamas spaudžiamasis tvarstis ar specialus prietaisas ir spaudimo principu vyksta hemostazė. Hemostazės laikas tęsiasi 2–4 val., po to spaudžiamasis tvarstis po truputį atleidžiamas ir visiškai nuimamas nesant arterinio kraujavimo [28].

Skausmo sindromas gali kilti per bet kurį periprocedūrinį etapą. Procedūros metu skausmą gali sukelti prieigos vietoje įvykęs staigus arterijos vazospazmas (punkcijos ar kateterio vedimo metu ar įvedus kateterį). Retais atvejais gali įvykti nervo pažeidimas punktuojant *a. radialis* [29–32]. Po procedūros skausmo kilmė labiausiai sietina su poprocedūrinėmis komplikacijomis ir taikoma hemostaze, kurios principas yra spaudimu stabdyti galimą kraujavimą po procedūros [28] (2.2.1 pav.).



2.2.1 pav. Aktyvus kraujavimas po PVAI procedūros ir hemostazė Lietuvos sveikatos mokslų ligoninėje Kauno klinikų Kardiologijos klinikoje
(Pastaba: nuotrauka atlikta gavus paciento sutikimą.)

2.2.1. Nocicepsinis skausmas

Nocicepsinis skausmas po minimaliai invazinių procedūrų ar invazinių manipuliacijų atsiranda dėl tiesioginio audinių pažeidimo ir uždegiminių procesų aktyvavimo. Tai yra fiziologinis reiškinys, tiesiogiai proporcingas nociceptorių stimuliacijai. Ilgiau užtrukęs ar tapęs lėtiniu, nocicepsinis skausmas yra patologinis ir nepriklauso nuo nociceptorių stimuliacijos. Jis tampa skausmo ligos požymiu [33].

Periprocedūrinio laikotarpio dėl tiesioginio odos spaudimo, kraujagyslių pažeidimo ar atsiradusių kitų komplikacijų PVAI sąlygoja nocicepsinio skausmo atsiradimą [34]. Kai oda yra labai stipriai spaudžiama ar veržiama (pvz.,

hemostazės metu) siekiant išvengti arterinio kraujavimo, mechanoreceptorių membranoje atsiveria mechaniniai kanalai, kurie leidžia jonams (ypač Na^+ ir Ca^{2+}) patekti į ląstelę [34]. Taip sukelia depoliarizacija ir įvyksta nervinio signalo perdavimas per A δ ir c skaidulas, kurios yra pagrindinės skausmingo stimulo (signalų) nešėjos į centrinę nervų sistemą. Perdirginus šiuos receptorių, signalas suvokiamas kaip aštrus, maudžiantis, spaudžiantis skausmas. Ilgalaikis stiprus spaudimas toliau sukelia audinių pažeidimą ir uždegiminių mediatorių išsiskyrimą, kurie dar labiau įjautrina nociceptorius ir sustiprina skausmo pojūtį [35]. Komplikotos intervencijos metu ir po jos esant audinių pažeidimams, išsiskiriantys ir sensibilizuojantys mediatoriai yra prostaglandinai, interleukinai, citokinai ir neurotrofinai (pvz.: nervų augimo faktorius (NGF), glijos neurotrofinis faktorius (GDNF), neurotrofinis faktorius (NT)-3, NT-5 ir smegenų kilmės neurotrofinis faktorius (BDNF)) [35–36].

Hematomos susiformavimas (kraujagyslės vientisumo pažeidimas, netinkama hemostazė ir kt.) po procedūros yra susijęs su aplinkinių audinių spaudimu ir tempimu. Dėl to išsiskiria paminėti uždegiminiai mediatoriai, stiprinantys ir tęsiantys uždegiminį procesą [36]. Šio proceso eigoje didėja kraujagyslių pralaidumas, atsiranda galūnės patinimas, paraudimas. Didelė hematoma gali tiesiogiai spausti nervines struktūras ir sukelti simptominę neuropatiją. Retais atvejais gali būti išprovokuotas kompleksinis regioninio skausmo sindromas [4,5].

Po PVAI pažeidimo vietoje kraujotakos sutrikimas gali būti tiesioginis, kai yra pažeidžiama *a. radialis* (vazospazmas, kraujavimas ir kt.) ar netiesioginis (hematomos susiformavimas, hemostazės taikymo metodai). Jei yra staigus kraujotakos sumažėjimas į galūnę (vazospazmas, hematomos aplinkinių smulkiųjų kraujagyslių spaudimas), tada sumažėja deguonies ir maistinių medžiagų tiekimas, o audiniuose pradeda kauptis metabolitai (pvz., pieno rūgštis), didėja audinių rūgštingumas ir skatinamas mediatorių išsiskyrimas (ATP, bradikinino, prostaglandinų ir kt.), kurie dirgina ir tiesiogiai aktyvuoja c ir A δ nociceptorius [37]. Tai sukelia stiprų, dažnai deginantį, spaudžiantį skausmo pojūtį [37,38].

Esant šiai pažeidimui, galima ir endotelio pažeida, kai padidėja vazokonstriktorių medžiagų (tromboksano A2, serotoninų) atsipalaidavimas. Todėl vazospazmas ir išemija tik gilėja, o skausmas intensyvėja [38].

2.2.2. Neuropatinis skausmas

2008 metais neuropatinio skausmo apibrėžimas buvo peržiūrėtas NeuPSIG (Tarptautinės skausmo studijų asociacijos neuropatinio skausmo interesų grupės ekspertų) ir apibrėžtas kaip skausmas, kylantis dėl tiesioginės pažeidos ar ligos pasekmės, veikiančios somatosensorinę sistemą [39].

Neuropatinį skausmą galima skirstyti į periferinį, kai skausmas susijęs su pirminiu periferinės nervų sistemos pažeidimu, ir centrinį – susijusį su pirminiu centrinės nervų sistemos pažeidimu [39]. Klinikinėje praktikoje diagnozė nustatoma remiantis anamneze bei klinikiniu ištyrimu. Neuropatiniam skausmui apibūdinti pacientai vartoja žodžius: deginantis, šaudantis, veriantis. Esant šiam skausmui, gydytojas nustato nervinių skaidulų pažeidimo požymius – hipoesteziją, alodiniją, hiperalgeziją, hiperpatiją. Yra kelios neuropatinio skausmo vertinimo skalės (LASS (angl. *Leeds assessment of Neuropathics symptoms and signs*), NPQ (angl. *Neuropathic pain questionnaire*), NPSI (angl. *Neuropathic pain symptom inventory*)) ir kt. Dažniausiai naudojama DN4 vertinimo skalė (angl. *Neuropathic pain diagnostic questionnaire*) dėl didelio specifiškumo ir jautrumo nustatant neuropatinio skausmo galimybę [33,40].

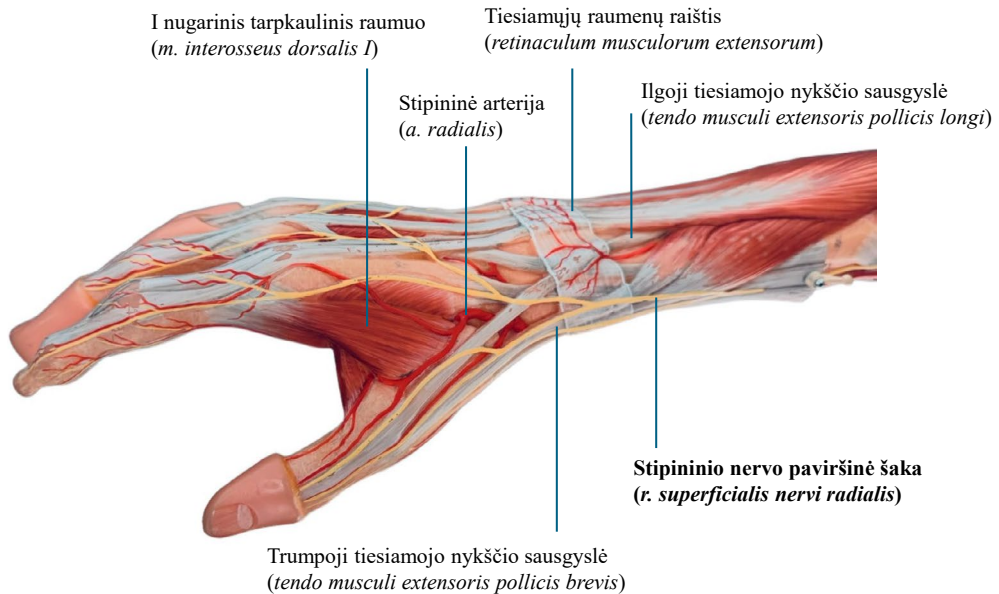
Neuropatinio skausmo diagnostika pagrįsta keturiais diagnostiniais kriterijais [33]. Pirmas – skausmas turi atitikti topografinį neuroanatominių inervacijos plotą. Antras – nusako paciento anamnezę, leidžiančią įtarti periferinės ar centrinės somatosensorinės nervų sistemos dalies pažeidimą ar ligą. Bent vienas neurologinis (objektyvus) tyrimas, patvirtinantis neuroanatominių pažeidimą, yra trečias kriterijus. Ketvirtas – atliktas tyrimas, įrodantis ligos ar nervų sistemos pažeidimą, sukeliantį neuropatinį skausmą. Tikrasis neuropatinis skausmas nustatomas tada, kai yra visi keturi kriterijai. Tikėtinas neuropatinis skausmas yra tada, kai yra pirmi trys kriterijai arba pirmi du ir ketvirtas. Galimas neuropatinis skausmas nustatomas tada, kai yra pirmi du kriterijai [33,41].

2.2.3. Mišrus skausmas

Mišrus skausmas dažniausiai yra neuropatinio ir nocicepcinio (uždegiminio proceso) derinys [42,43]. Jis būdingas esant apatinės nugaros dalies pooperaciniam, reumatoidinio artrito sukeltam ar su onkologiniu procesu susijusiam skausmo sindromui [43]. Pacientai, patiriantys mišrų skausmą, dažniau turi sunkių gretutinių ligų ir prastesnę atsaką į gydymą [40]. Ikiklinikiniai tyrimo modeliai rodo, kad pooperacinis skausmas yra specifinis reiškinys, kuris nėra vien uždegiminė reakcija ar izoliuotas nervų pažeidimas, bet yra abiejų derinys; nors pooperacinis skausmas nebūtinai yra susijęs su tiesioginiu ar netiesioginiu nervų pažeidimu [44].

Prieigos vietos skausmo mechanizmas yra dažniausiai periferinis – mišrus. Neuropatinio skausmo komponentas dažnai yra antrinis, galimai sąlygotas įvykių su procedūra susijusių prieigos vietos komplikacijomis. Retais atvejais jis gali įvykti dėl tiesioginio nervo pažeidimo adata, pravedikliu ar dėl hemostazės spaudžiamo smulkaus paviršinio odos nervo (*r. superficialis*).

lis nervi radialis) [42,44]. 2.2.3.1 paveikslėlyje atvaizduotas pastarojo nervo anatomicinis vaizdas.



2.2.3.1 pav. Dešinės rankos anatomicinis vaizdas, rodantis stipininio nervo paviršinės šakos eigą

2.3. Lėtinis poprocedūrinis skausmas

Literatūroje pateikiamas toks lėtinio pooperacinio skausmo apibrėžimas – ilgiau nei tris mėnesius po intervencijos trunkantis skausmas, kuris kyla ar intensyvėja po chirurginės intervencijos ar audinių pažeidimo ir išlieka įvykus pažaidos sugijimui [45]. Šis skausmas lokalizuojasi chirurginės intervencijos zonoje ar projekcinėje inervacijos vietoje, susijusioje su galimu nervo pažeidimu ar jo atspindžiu dermatomoje [45]. TLK-11 klasifikacijoje yra lėtinio pooperacinio ar su trauma susijusio skausmo diagnozė, kai kitos galimos komplikacijos atmestos [45–46]. Klinikiniai lėtinio pooperacinio skausmo simptomai yra hiperalgeziya, alodinija ir nuolatinis skausmas. Jie suteikia informacijos apie audinių pažeidimo poveikį nocicepciniam perdavimui per ilgalaikius pokyčius ne tik periferiniame lygmenyje, bet ir centrinėje nervų sistemoje. Dėl to pooperacinio skausmo chronizavimo mechanizmai yra susiję su dviem komponentais: 1) dėl pjūvio atsirandančių nocicepcinių impulsų intensyvumu, 2) periferinio ir centrinio skausmo jautrinimo mechanizmais [47, 48].

2.3.1. Periferinis įsijautrinimas

Padidėjęs nociceptorių jaudrumas po traumos yra pagrindinis procesas, per kurį nervų sistema išreiškia savo plastiškumą [49]. Jis pasireiškia padidėjusia natrio, kalcio ir kalio kanalų, dalyvaujančių perduodant nervinius signalus, raiška ir aktyvumu. Po operacijos atsakingos už skausmo suvokimą periferinės nervų skaidulos, ypač Aδ ir c, gali būti pažeistos dėl pačios traumos arba gali reaguoti į molekulinis mikroaplinkos pokyčius [49]. Chirurgija gali sukelti daug už periferinį jautrinimą atsakingų patofiziologinių reiškinių – hipoksiją, ląstelių rūgštingumą ir uždegimą. Be to, hipoksijos reiškiniai, susiję su ląstelių rūgštingumu operacijos metu, padidina audinių pieno rūgšties kiekį ir susidaro reaktyviosios deguonies formos (ROS) bei vandenilio peroksidas [50]. Dėl to suaktyvinami trumpalaikio receptoriaus potencialo (TRP) kanalai, ypač TRPA1 – receptorius, atsakingas už savaiminį skausmą, kurį sukelia pjūvis [50,51]. Be to, uždegimas sukelia tam tikrų pronociceptorių faktorių raiškos pokyčių pažeistuose audiniuose, sensorinėse skaidulose ir periferiniuose neuronuose. Nors dauguma genų raiškos pokyčių įvyksta ankstyvojoje pooperacinio skausmo fazėje, vis dėlto šie pokyčiai gali turėti dramatiškų ilgalaikių pasekmių ir sukelti lėtinį pooperacinį skausmą [35]. Keletas tyrimų parodė vietinio NGF svarbą padidėjusiam skausmo jautrumui išsivystyti. Dėl to NGF yra vienas svarbiausių periferinės sensibilizacijos, sukeliančios nuolatinį skausmą po pjūvio, inicijavimo veiksmų [52]. Operacijos sukeltos traumos atveju NGF retrogradiškai pernešamas į nociceptorių. Ten jis skatina padidėjusią pronociceptorių baltymų – skausmo neurotransmiterio medžiagos P, TRPV1 ir natrio kanalo subvieneto Nav1.8 – raišką; ypač peptiderginiuose C tipo nociceptoriuose. Todėl padidėja jautrumas terminiams dirgikliams [53, 54]. Vietiniai uždegimą skatinantys citokinai – interleukinas 1β (IL1-β), interleukinas 6 (IL-6), naviko nekrozės faktorius α (TNF-α) ir chemokinas CXCL1 – taip pat svarbūs pjūvio skausmo patofiziologijai, o jų raišką reguliuoja medžiagos P receptoriaus – neurokinino 1 receptoriaus [55, 56]. Padidėjusi šių genų raiška sustiprina nociceptoriaus jaudrumą ir sustiprina neurogeninį uždegiminį atsaką [57–59].

Periferinės neneuroninės ląstelės yra labai svarbios periferiniam jautrinimui po operacijos, pažeistam periferiniam audiniui ir nugaros užpakalinės šaknelės mazgui (NUŠM). Makrofagai yra vienos pirmųjų imuninių ląstelių, pritraukiamų į chirurginio sužalojimo vietą [60]. Nustatyta, kad jų autofaginių savybių sumažėjimas padidina pooperacinį skausmą bei atlieka svarbų vaidmenį ir uždegiminėje reakcijoje, ir audinių atsinaujinimo procesuose. Po operacijos makrofagai išskiria uždegimą skatinančius citokinus (pvz., TNF-α, IL-1β ir IL-6) ir chemokinus, kurie gali padidinti nociceptorių jautrumą ir prisidėti prie padidėjusio jautrumo skausmui. Makrofagai taip pat gali išskirti

augimo faktorius (pvz., NGF), kurie tiesiogiai sąveikauja su skausmo skaidulomis ir padidina nociceptinius signalus. Be to, buvo apibūdintas jų vaidmuo NUŠM, t. y. jų sumažėjimas lemia reikšmingą mechaninio padidėjusio jautrumo sumažėjimą. Neutrofilai išskiria ROS, proteazes ir uždegimą skatinančius citokinus, kurie gali pažeisti aplinkinius audinius ir padidinti skausmo receptorių jautrumą. Perioperacinis neutrofilų ir limfocitų santykis pacientams buvo pasiūlytas kaip biožymuo, prognozuojantis lėtinį pooperacinį skausmą. Literatūroje nurodytas ir kitų imuninių ląstelių tipų – Švano ląstelių, satelitinės glijos ląstelių, putliųjų ląstelių, T ląstelių, monocitų ir dendritinių ląstelių – indėlis į uždegiminį ar neuropatinį skausmą [61,62].

2.3.2. Centrinės nervų sistemos įsijautrinimas

Centrinis įsijautrinimas (sensibilizacija) apibrėžiamas kaip centrinėje nervų sistemoje padidėjęs neuronų jaudrumas, dėl kurio išprovokuojamas nenormalus atsakas į neskausmingą dirgiklį. T. y. stimulus, kuris paprastai sukeltų nekaltą pojūtį, dabar sukelia skausmą sensorinėje sistemoje [63]. Centrinė sensibilizacija pirmiausia sukelia antrinę hiperalgeziją, apibrėžiamą kaip padidėjusį skausmo jautrumą ne pažeidimo vietoje [63]. Įjautrinimo procesą sudaro dvi fazės: 1) staigi/praeinanti ir 2) lėta/išliekanti. Pirmą priklauso nuo esamų proteinų modifikacijos, o antroje vyksta naujų genų ekspresija. Ankstyva fazė susijusi su sinapsiniais jungties pokyčiais nugaros smegenų ir smegenų kamieno gaunant nociceptorių signalus [64]. Nociceptorių centrinėje galūnėlėje atsipalaiduoja įvairios signalą pernešančios molekulės, ypač sužadinančios aminorūgšties sinapsinį transiterį glutamatą, neuropeptidus (substanciją P ir kalcitonino geno peptidą (cgrp)) bei sinapsinius modulatorius, t. y. smegenų kilmės neurotrofinį faktorių (BDNF). Kiekvienas neurotransmiteris ir neuromodulatorius veikia nugaros smegenų neuronų specifinius receptorius aktyvuodami tarpląstelinius informacijos perdavimo kelius ir sukelia membranos receptorių ir jonų kanalų – NMDA (N-metil-D-aspartato) ir AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolio-4-propiono rūgštis) glutamato receptorių – fosforilinimą. Visi šie procesai mažina skausmo slenkstį ir didina jonų kanalų atsivėrimą, dėl kurio didėja neuronų jaudrumas [63,64]. Pagrindiniai nocicepcijos perdavimo reguliatoriai užpakaliniuose raguose yra gliutaminerginiai, veikiantys per AMPA, kainato ir mGluR receptorius, kurie aktyvuojami atsipalaiduojant presinapsiniam glutamatui. Mažiau stiprus, bet prisidedantis yra NMDA receptorius. Esant žemo dažnio aktyvavimo sąlygai bei normaliai transmembraninei įtampai, glutamatas nėra visavertis veiksnys receptorių aktyvavimo procese. Su NMDA receptoriais susiję kanalai laikomi inaktyvūs per kelis mechanizmus. Pirmas susijęs su Mg^{2+} , kuris neleidžia atsiverti membranos kanalams ramybės potencialo metu, ir antras – susijęs su

23 subvienetų citoplazminės dalies defosforilinimu. Atsiradus aukšto dažnio aferentiniam impulso perdavimui dėl periferinės sensibilizacijos ir įvykus ilgalaikiai depoliarizacijai, Mg^{2+} gali būti pašalintas. Papildomai aktyvuojami Ca^{2+} kanalai veda į potencialų tolesnį nespecifinių katijonų kanalų aktyvavimą [65].

Potransliacinė NMDA modifikacija įvyksta per receptorių surišančią tirozino kinazę (Src) ir striatumu praturtintą fosfatazę (STEP, angl. *striatal-enriched phosphatase*). Esant baziniam perdavimo greičiui, STEP aktyvumas yra vyraujantis. Src aktyvacijos moduliacija bei NMDA aktyvacija yra susijusi ir su tarpląstelinės signalizacijos kelių atvėrimu. Šios tarpląstelinės kaskados, kuriose dalyvauja Src, aktyvuojamos dėl esančių uždegimą skatinančių molekulių. Kai NMDA aktyvacija įvyksta reaguojant į ilgalaikę stimuliaciją, tada vartojamas terminas „wind-up“, reiškiantis nuo dažnio priklausomą nugaros smegenų neuronų jaudrumo padidėjimą [64, 65]. Esant padidėjusiai NMDA aktyvacijai, antriniai neuronai tampa mažiau jautrūs slopinantiems stimulams GABA bei glicinui ir dar labiau sustiprina centrinės nervų sistemos įsijautrinimą [65].

Neuroninis plastiškumas yra dar vienas raktinis elementas vystantis lėtiniam skausmui. Skirtingi formos ir plastiškumo lygiai atsiranda centrinėje nervų sistemoje. Paprasti pasikeitimai, pvz., molekulinis fosforilinimas, gali pažeisti funkcijas. Sinapsiniame lygmenyje sinapsinis stiprumas svyruoja nuo nesugebėjimo stimuliuoti jokių posinapsinių atsakų iki sąlygų, kai mažas išsiskyrusių transiterių kiekis sukelia veiksmo potencialus potencijuotoje būsenoje. Ilgalaikis nocicepcinio perdavimo sustiprėjimas vyksta stuburo nugariniame rage ir priekinėje cingulinėje žievėje (ACC) [66]. Plastiškumas pasireiškia padidėjusiu atsaku į apibrėžtą sensorinį stimulą, padidėjusiu savaiminio aktyvumo lygiu arba išlieka nocicepciniams stimulams tęstiniam aktyvumui pasibaigus. Dėl to centrinis skausmo sustiprėjimas vadinamas centrine sensibilizacija [67]. Kita galima pasekmė – jei periferiniai jautrieji neuronų laukai plečiasi, tada hiperalgezija gali plisti į nepažeistas vietas. Esant patologinei būsenai, sutrinka subtili pusiausvyra tarp įvairių sužadavimo procesų ir stuburo slopinamųjų interneuronų: vienpusė nocicepcinė stimuliacija sukelia vienpusius stuburo impulsus, kurie sustiprėja ir gali plisti net į priešingą pusę esant periferiniam uždegimui ar periferinei neuropatijai [68].

Neuroplastiškumas gali atsirasti ne tik funkciname lygmenyje, bet gali vystytis ir struktūriniame. Sinapsinių spyglių tankio pokyčiai, aksonų degeneracija ar regeneracija sukelia nenormalų ryšį, o neurodegeneracija ir astrocitų bei mikroglijos proliferacija veikia nocicepcinį apdorojimą ir išskiria moduliuojančias medžiagas. T. y. struktūrinis neuroplastiškumas paaiškina ilgalaikį pataloginių skausmo pokyčių išlikimą [69].

2.3.3. Centriniai nusileidžiantieji skausmo slopinimo takai

Gebėjimas efektyviai prisitaikyti prie ūmaus skausmo ir prie išliekančių skausmo dirgiklių yra svarbus gyvenimo kokybės veiksnys. Adaptaciją prie skausmo lemia sudėtinga endogeninė skausmo reguliavimo sistema, sudaryta iš nusileidžiančių skausmą slopinančių ir nusileidžiančių skausmą stiprinančių takų [70]. Šios sistemos aktyvumas priklauso nuo skausmo dirgiklių trukmės ir siekia padidinti išgyvenamumą. Pradinis atsakas į nociceptinius dirgiklius įjungia nusileidžiančiuosius skausmo slopinimo mechanizmus, padedančius organizmui išvengti sužalojimą sukėlusio įvykio nepatiriant intensyvių skausmo pojūčių, galinčių trukdyti išgyventi. Praėjus pavojui, skausmo reguliavimo sistema pereina prie santykinio nusileidžiančiojo skausmą stiprinančio mechanizmo dominavimo, todėl skausmas tampa ryškesnis – kaip signalas vengti papildomo sužalojimo ir leisti užgyti [71]. Jei skausmas tęsiasi ilgiau nei šis pradinis gijimo laikotarpis, slopinantieji takai palaipsniui didina aktyvumą, kad būtų lengviau atnaujinti įprastą veiklą, reikalingą išgyventi [70].

Nugaros smegenų užpakalinio rago kelių moduliuoja GABAerginės ir gličerginės neurotransmisijos nustatomo toninio ir fazinio slopinimo laipsnio kontrolė bei endogeninis opioidų, kanaboidų ir adenozino išsiskyrimas. Tai pusiausvyra tarp metabotropinio glutamato ir GABA receptorių aktyvacijos. Jie kontroliuoja giliųjų nugarinio rago neuronų vidines sužadinimo savybes perjungdami juos į įvairius aktyvavimo režimus (toninius, plokščius arba sprogtančius (angl. *bursting*)) ir moduluodami į vidų nukreiptus kalio kanalus [72]. Selektyvus GABAerginių interneuronų praradimas stuburo nugariniame rage po nervo pažeidimo sukelia sužadinimo ir slopinimo disbalansą. T. y. nusileidžiančioji skausmo slopinimo sistema blokuoja nugaros smegenų signalo perdavimą ir sumažina jautrumą nepaisydama siunčiamų signalų iš periferijos [73]. Šie slopinamieji takai yra evoliuciškai vertingi, nes leidžia organizmui ignoruoti skausmą „kovok-bėk“ situacijose. Minėti procesai gali prisidėti prie placebo sukeltos analgezijos mechanizmo. Periakveduktinė pilkoji smegenų sritis (PAG) ir rostroventralinė smegenų sritis (RVM) slopina arba palengvina sensorinį apdorojimą stuburo nugariniame rage, tačiau nusileidžiančioji kontrolė taip pat kyla iš šoninio ir uodeginio tinklinio branduolio bei ventrolateralinės smegenų sritys [74]. Nusileidžiantieji adrenerginiai ir serotonerginiai takai prasideda neuronuose, esančiuose *locus coeruleus* ir *nucleus raphe magnus*, ir suaktyvina vietinius encefalinerinius neuronus nugaros smegenų užpakaliniame rage. Dėl šių takų galima medikamentinė skausmo moduliacija (pvz., triciklių antidepresantų pavartojimas) [74].

Daugybė autorių teigia, kad lėtinis skausmas išsivysto tada, kai nuolatinė nocicepcinė stimuliacija sukelia nusileidžiančių skausmą slopinančių

mechanizmų neveiksmingumą [75, 76]. Dėl to nuolatinis nusileidžiančiųjų skausmą skatinančių mechanizmų, jautrinančių stuburo nociceptinius apdorojimo takus, aktyvavimas gali perkrauti išsekusią slopinančią sistemą ir sukelti lėtinę disfunkcinę skausmo būseną [77].

Kalbant apie nusileidžiančiųjų skausmo takų signalo stiprinimą, tai ir NMDA receptorių-NO signalizacija, ir cholecistokininas yra svarbūs RVM jaudrumo kontrolei. RVM neuronai išskiria cholecistokinino 2 receptorius ir miu opioidų receptorius, kuriuos abu tiesiogiai aktyvuoja cholecistokininas. Ši bendra raiška yra svarbi nusileidžiančiajai fasilitacijai – šių receptorių blokavimas sutrumpina neuropatinio skausmo trukmę [78].

Nuolatiniai aferentiniai impulsai, atsirandantys dėl periferinio pažeidimo ar uždegimo, sukelia neuroplastinius pokyčius RVM: mikroglijos ir astrocitų aktyvaciją ir proliferaciją, p38 MAP kinazės fosforilinimą, BDNF išsiskyrimą ir NMDA subvienetų padidėjimą [79].

Nors stiprinantys ir slopinantys takai, kylantys iš RVM, yra skirtingi, tačiau esant ūmiam skausmui, dažnai jie aktyvuojami kartu. Esant patologinio skausmo būsenoms, neuroplastiškumas gali lemti ilgalaikę skausmo fasilitaciją, skatinančią skausmo sustiprėjimą. Kaip vyksta ši dvikryptė stuburo perdavimo kontrolė, nėra aišku. Gali būti, kad dvi skirtingos smegenų kamieno neuronų populiacijos, vadinamos „įjungtomis“ ląstelėmis ir „išjungtomis“ ląstelėmis, patiriant lėtinį skausmą yra pritraukiamos aukštesnių smegenų struktūrų ir palengvina arba slopina skausmą nugaros smegenyse [80].

Audinių pažeidimo arba nuolatinio nociceptorių aktyvavimo sąlygomis RVM neuronuose įvyksta fenotipinis perjungimas, dėl kurio padidėja „įjungtų“ ir „išjungtų“ ląstelių skaičius, o neutralių ląstelių skaičius sumažėja [74, 81].

2.4. Skausmo katastrofizavimas

Pirmos skausmo teorijos beveik išimtinai telkė dėmesį į fiziologinius procesus. Dekarto hipotezė skausmą nagrinėjo daugiau mechaniniu požiūriu, kai skausmo intensyvumas priklausė nuo audinių pažeidimo dydžio [82]. Tačiau moksliniai tyrimai įrodė, kad vien tik fiziologinis skausmo požiūris negali paaiškinti daugybės reakcijų asmeniui reaguojant į skausmingą stimulą [83].

Pastarojo dešimtmečio literatūros šaltiniai nurodo, kad psichologiniai veiksniai yra labai svarbūs skausmo patyrimo mechanizmui. Vienas tokių veiksnių yra katastrofizavimas. Jis apibūdinamas kaip žmogaus mintys ar mąstymo būdas sutelkiant dėmesį į blogiausią, kas gali nutikti, ir dažnai perdamos mažos problemos ar situacijos manant, kad pasekmės bus pačios negatyviausios. Katastrofizavimas dažnai nėra tyčinis, o kyla iš pernelyg didelio nerimo, kurio žmogus negali kontroliuoti [84,85].

Katastrofizavimo patofiziologiniai mechanizmai apima molekulinis, neurofiziologinius, fiziologinius ir kitus pokyčius, paaiškinančius kaip šis kognityvinis ir emocinis reiškinys sustiprina skausmo pojūtį. Literatūroje yra duomenų apie ryšį tarp skausmo katastrofizavimo ir tam tikrų smegenų sričių. Priekinė cingulinė žievė dalyvauja apdorojant emocijas ir moduliuojant skausmą. Padidėjęs jos aktyvumas buvo patikimai nustatytas katastrofizuojantiems asmenims [86]. Prefrontalinė žievė, ypač dorsolateralinė prefrontalinė žievė ir ventromedialinė prefrontalinė žievė, yra susijusios su kognityviniu vertinimu ir emocijų reguliavimu, o jų pakitusi funkcija gali prisidėti prie perdėto skausmo interpretavimo esant skausmo katastrofizavimui. Malfliet ir kt. atlikta metaanalizė nustatė, kad yra koreliacija tarp skausmo katastrofizavimo ir pilkosios medžiagos sumažėjimo dorsolateralinėje prefrontalinėje žievėje pacientams, sergantiems lėtinio skausmo sindromu. Čia paminėtina ir sala (lot., *insula*) – smegenų sritis, atsakinga už kūno būsenos subjektyvų suvokimą. Ji taip pat pasižymi padidėjusiu aktyvumu asmenims, linkusiems katastrofizuoti skausmą [87,88]. Centrinės nervų sistemos (CNS) pokyčiai gali būti susiję ir su sutrikusiu endogeniniu skausmo moduliavimu, kai sutrinka endogeninis skausmo slopinimas. Tuomet kartu pastebimas padidėjęs skausmo stiprinimas, rodantis centrinį įsijautrinimą, o pasikartojanti stimuliacija sukuria progresyviai stipresnį skausmo suvokimą [89].

Fiziologiniai ir periferiniai mechanizmai katastrofizuojant būna susiję su raumenų įtampos dinamika. Aukšti katastrofizavimo rodmenys rodo sąveiką su padidėjusia paraspinalinių raumenų įtampa ramybės būsenoje, nes ši sąveika tiesiogiai koreliuoja su didesniu lėtiniu skausmu. Klinikiniuose tyrimuose ryšys pastebimas tik su nugaros raumenimis [90].

Nors kardiovaskulinio atsako sąsajos su skausmu reikalauja detalesnių tyrimų, tačiau literatūroje galima rasti duomenų, jog katastrofizavimas moduliuoja širdies ritmo ir kraujospūdžio reakcijas į emocinį stresą (pvz., pykčio ar liūdesio prisiminimai) [91]. Be to, skausmo katastrofizavimas yra susijęs su padidėjusiu neigiamu afektu [92], kuris dažnai yra susijęs su dažnesniu širdies ir kraujagyslių sistemos streso reaktyvumu [93]. Ankstesni tyrimai rodo, kad sistolinio kraujospūdžio padidėjimas sukelia endogeninius nuskausminimo mechanizmus per funkcinis ryšius tarp širdies ir kraujagyslių sistemos bei skausmą reguliuojančių sistemų ir taip apibūdina mediacijos modelį [94,95]. Šiame kontekste mediacijos modelis numatytų, jog katastrofizuojamas skausmas būtų susijęs su mažesniu skausmo intensyvumu dėl su kraujospūdžiu susijusio nuskausminimo aktyvavimo. Šis modelis mažai tikėtinas atsižvelgiant į tai, kad katastrofizuojamas skausmas paprastai yra susijęs su didesniu skausmo intensyvumu [96]. Tyrimais pagrįstas ir, tikėtina, labiau tinkamas moderavimo modelis. Jame skausmo katastrofizavimas stipriausiai siejasi su padidėjusiu skausmo intensyvumu tada, kai kartu veikia ir kitas per-

dėto skausmo reagavimo rizikos veiksnys – nepakankamu su kraujospūdžiu susijusių endogeninių nuskausminimo sistemų sužadinimu, atsirandančiu dėl silpno reagavimo į kraujo spaudimą [94]. Žmonės, kuriems būdingas polinkis įvertinti skausmingus dirgiklius katastrofizuojant ir būdingas mažas streso sukeltas kraujospūdžio reaktyvumas (sukeliamas mažai su kraujospūdžiu susijusio nuskausminimo poveikis), gali patirti didesnę skausmą nei katastrofizuojantys asmenys, kuriems būdingas didelis streso sukeltas kraujospūdžio reaktyvumas (didesnis su kraujospūdžiu susijęs nuskausminimo poveikis) [94, 96].

Neuroendokrininiai pokyčiai nurodo HPA (hypothalamus–pituitary–adrenal) ašies disfunkciją ir esamus kortizolio sekrecijos sutrikimus – mažesnę diurnalinę kortizolio kitimą ir sutrikusį rytinio kortizolio mažėjimą po skausmo stimuliacijos [97]. Tai rodo, kad stresas gali skatinti skausmo išlikimą per neuroendokrininius mechanizmus. Plokštesnis kortizolio profilis pastebėtas didesnę katastrofizavimo lygį patiriantiems asmenims ir rodo sutrikusį HPA ašies reaktyvumą. Šis efektas gali būti svarbus ir lėtinio skausmo vystymuisi, ir jo išlikimui. Pavyzdžiui, atliktuose tyrimuose su pacientais, turinčiais TMD (angl. *temporomandibular disorder*) ir kuriems būdingas didesnis katastrofizavimas, dažnai nustatoma padidėjusi kortizolio sekrecija ir HPA ašies hiperfunkcija [98].

Su skausmo katastrofizavimu susiję molekuliniai ir biožymenų tyrimai vis dar vyksta. Tačiau literatūroje nurodyta, kad serotonino receptoriaus 3B polimorfizmas yra susijęs su skausmo katastrofizavimu [99]. Kitas galimas molekulinis skausmo katastrofizavimo mechanizmas gali būti nervų uždegimo procesas. Atliktuose tyrimuose nagrinėjama koreliacija tarp skausmo katastrofizavimo lygio ir uždegimo žymenų [100]. Viena atliktų tyrimų nustatyta koreliacija tarp GM-CSF, TGF- α ir MIP-1 β bei skausmo katastrofizavimo [99]. Įdomu tai, kad GM-CSF taip pat koreliuoja su skausmo atsiradimu gyvūnų modeliuose, o tai rodo, kad jis yra skausmo indukcijos biožymuo [102,103]. Be to, skausmo katastrofizavimas gali būti susijęs ir su padidėjusia prouždegimine reakcija (procesu dalyvaujant IL-6) ir gali didinti centrinę sensibilizaciją bei skausmo intensyvumą [104].

Skausmo katastrofizavimo koncepcija apima skirtingus kognityvinius, emocinius ir elgesio mechanizmus, turinčius didelę įtaką skausmo suvokimui, jo stiprumui, intensyvumui ir gydymo galimybėms [105]. Chaves ir Brown atliko tyrimą įtraukiant odontologų pacientus ir prašant jų papasakoti apie mintis ir vaizdinius, kuriuos jie patyrė, arba strategijas, kurių jie ėmėsi, stresinės odontologinės procedūros metu [106]. Katastrofizuojančiais pacientais buvo laikomi tie, kurie buvo linkę perdėti skausmo pojūčių grėsmę ar rimtumą („Įdomu, ar gali nutikti kažkas rimto“). Spanos ir kt. apklausė asmenis apie jų skausmo patirtį po šalto spaudimo testo [107]. Tiriamieji, kurie jautė

nerimą, baimę ir nesugebėjo nukreipti dėmesio nuo skausmo, taip pat buvo laikomi katastrofizuojančiais asmenimis („Vis galvojau, kad nebėgaliau to ilgiau tverti, noriu išeiti“). Nors skirtingi tyrėjai sutaria aiškindami katastrofizavimą neigiamų su skausmu susijusių kognityvinių funkcijų požiūriu, tačiau jie skirtingai apibrėžia šių kognityvinių funkcijų turinį. Todėl Sullivan ir kt. sukūrė skausmo katastrofizavimo skalę (angl. PCS – *Pain Catastrophizing Scale*) naudodami katastrofiško mąstymo pavyzdžius, paimtus iš ankstesnių tyrimų. Skausmo katastrofizavimo skalė – tai 13 klausimų klausimynas, skirtas įvertinti, kiek žmogus linkęs katastrofizuoti savo skausmo patirtį, t. y. dėmesio sutelkimą į skausmą, jo padidinimą ir bejėgiškumo jausmą [108]. Skalė apima tris subskales: apmąstymą (*rumination*), padidinimą (*magnification*) ir bejėgiškumą (*helplessness*). Vertinama pagal 5 balų skalę: nuo 0 („visiškai netinka“) iki 4 („visiškai tinka“). Kuo didesnis bendras balas (maksimaliai 52), tuo stipresnis katastrofizavimo lygis. Klausimynas išlieka subjektyvus, tačiau klinikiniam darbe labai reikšmingas prognozuojant lėtinio skausmo išsivystymo galimybę [109].

Remiantis klinikiniais tyrimais, šiandien žinoma, kad katastrofizavimas yra susijęs su padidėjusiu skausmo patyrimu, o ryšys tarp katastrofizavimo ir skausmo buvo pastebėtas tiriant įvairias pacientų grupes, patiriančias mišrų lėtinį skausmą, apatinės nugaros dalies skausmą, reumatoidinį artritą, nemaloniais diagnostines procedūras, chirurgiją, odontologines procedūras, nudegimus, tvarsčių keitimą, kaklo traumas ir jaunų suaugusiųjų (net besimptomų asmenų), dalyvaujančių eksperimentinėse skausmo procedūrose, imtis [96, 109-114]. Daugiau katastrofizuoti linkę asmenys patiria stipresnį skausmą po įvairių chirurginių intervencijų. Khan ir kolegos nustatė, kad katastrofizavimas prognozuoja skausmą po širdies operacijos nepaisant asmens depresijos, nerimo ar priešoperacinio skausmo lygio [115]. Pavlin ir kolegos nustatė, kad katastrofizavimas nurodo ne tik stipresnio intensyvumo skausmą, bet ir patiriamo skausmo trukmę [116]. Išvada – skausmo katastrofizavimas keičia ir centrinę skausmo sistemą, ir periferinius atsakus sukurdamas maladaptyvų ciklą, didinantį skausmo patyrimą ir neįgalumą. Be to, jis yra ir prognozinis, ir rizikos veiksnys, padedantis vertinti su procedūra susijusį skausmą ir jo trukmę [117]. Apibendrinant, labai svarbu nustatyti katastrofizavimo vaidmenį prognozuojant su procedūra susijusį skausmą.

2.5. Kompleksinis regioninis sindromas

Literatūroje nurodoma, jog daugėja klinikinių atvejų, susijusių su kompleksinio regioninio skausmo sindromo (KRSS) išsivystymu po PVAI intervencijos per a. radialis prieigą [32]. Vienas klinikinis atvejis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Anestezilogijos klinikos

Skausmo gydymo poskyryje padėjo pamatus šiai doktorantūrai. Tas atvejis buvo pristatytas kaip standinis pranešimas, kuris vėliau buvo publikuotas (2.5.1 pav.) [4,5]. Ši skausmo sindromo būklė yra sunkiai valdoma ir labai trikdanči kasdienę veiklą.



2.5.1 pav. *Praėjus 1 mėnesiui po PVAI procedūros matomi pažeistos dešinės viršutinės galūnės pakitimai lyginant su kaire*

(Nuotrauka atlikta ir publikuota gavus pacientės sutikimą.)

Remiantis tam tikrais požymiais, kompleksinio regioninio skausmo sindromo klinikinis aprašymas bendru sutarimu buvo sukurtas 1993 metais. Jo peržiūra buvo pasiūlyta Budapešte (2003 m.) ir ratifikuota Tarptautinės skausmo tyrimo asociacijos (IASP) 2012 m. [116,117] (2.5.1 lentelė). KRSS apibūdinamas kaip skausmingų būklių spektras, kuriam būdingas nuolatinis (savaiminis ir/arba sukeltas) regioninis skausmas, neproporcingas laikui ar laipsniui lyginant su įprasta bet kokios žinomos traumos ar kito pažeidimo eiga. Skausmas yra regioninis (gali būti nesusijęs su konkrečia nervo zona ar dermatoma) ir pasižymi vyraujančiais nenormaliais sensoriniais, motoriniais, vazomotoriniais ir/arba trofiniais radiniais. Laikui bėgant sindromas progresuoja įvairiai. Išskiriami du tipai: KRSS-I, be žinomo nervo pažeidimo ir KRSS-II – kauzalgija, kai yra specifinis nervo pažeidimas. Invazinės procedūros, ypač viršutinėse galūnėse, yra retos, bet KRSS yra rizikos veiksnys. Ši pažeidimą gali sukelti minimali invazinė procedūra, pavyzdžiui, venos ar ar-

terijos punkcija [118–120]. Iki šiol neaišku, kodėl vieniems dėl šio pažeidimo sindromas išsivysto, o kitiems ne. Tikėtina, kad procesui svarbi ir pati sudėtinga lėtinė būklė, ir išoriniai veiksniai: trauma, užspaudimas ar kitas žalingas stimulus galūnės srityje. Vienas rizikos veiksnių – veržimas pažaidos vietoje po traumos imobilizuojant galūnę. Tyrimų duomenys rodo, kad pacientams veržimo jausmas ar nepatogumas imobilizacijos vietoje yra rizikos veiksniai, skatinantys KRSS išsivystymą [121]. Sužalojimo vieta ir tipas yra svarbūs patofiziologiniam mechanizmui. Kūno sužalojimo vieta yra labai svarbi, nes KRSS fenotipui išsivystyti reikalingas mikrokraujagyslinis disreguliavimas. Liemens srityje dažniausiai būna įvairūs su nervų struktūromis susiję sutrikimai (pvz.: stuburo radikulopatija, poherpetinis, tarpšonkaulinis ir kt.), retai – kompleksinis regioninio skausmo sindromas. Didelė kolateralinė kraujotaka neleidžia vystytis mikrovaskulinei disreguliacijai. Priešingai, galūnėse yra ribota kraujotaka, reikalaujanti venų drenažo prieš gravitacinę eigą. Galūnių sužalojimams, net ir poherpetinės neuralgijos, gali virsti KRSS fenotipu, nes edema dar labiau trukdo cirkuliacijai ir skatina uždegimą, o hipoksija didina pažeidžiamų distalinių aksonų galūnėlėse patologinius pakitimus [122].

2.5.1 lentelė. Budapešto diagnostiniai KRSS kriterijai (jautrumas nuo 94 proc., o specifiskumas suaugusiesiems –70–80 proc.) [118, 129]

1	Nuolatinis skausmas, neproporcingas bet kokiam jį sukėlusiam įvykiui.
2	Bent vienas požymis trijose iš šių keturių kategorijų pagal ligos anamnezę: Sensorinis: pranešimai apie hiperalgeziją ir (arba) alodiniją • Vazomotorinis: pranešimai apie temperatūros asimetriją ir (arba) odos spalvos pokyčius, ir (arba) odos spalvos asimetriją • Sudomotorinis/edema: pranešimai apie edemą ir (arba) prakaitavimo pokyčius, ir (arba) prakaitavimo asimetriją • Motorinis/trofinis: pranešimai apie sumažėjusią judesių amplitudę ir (arba) motorinę disfunkciją (silpnumas, tremoras, distonija), ir (arba) trofinius pokyčius (plaukai, nagai, oda)
3	Bent vienas požymis dviejose iš šių keturių kategorijų pagal objektyvų ištyrimą: • Sensorinis: hiperalgezijos (iki smeigtuko dūrio) ir (arba) alodinijos (iki lengvo prisilietimo ir (arba) gilaus somatinio spaudimo, ir (arba) sąnarių judėjimo) požymiai • Vazomotorinis: temperatūros asimetrijos ir (arba) odos spalvos pokyčių, ir (arba) asimetrijos požymiai • Sudomotorinis/edema: edemos ir (arba) prakaitavimo pokyčių, ir (arba) prakaitavimo asimetrijos požymiai • Motorinis/trofinis: sumažėjusios judesių amplitudės ir (arba) motorinės disfunkcijos (silpnumas, tremoras, distonija), ir (arba) trofiniai pokyčiai (plaukai, nagai, oda)
4	Nėra kitos diagnozės, kuri geriau paaiškintų požymius ir simptomus.

C skaidulų ir galbūt plonai mieliniuotų α -delta skaidulų pažeidimas ar sutrikimas yra KRSS specifinių simptomų šaltinis. Šios skaidulos iš savo distalinių galūnėlių išskiria neuropeptidus, turinčius stiprų uždegimą skatinantį poveikį. Nepaisant sužalojimo ar traumos poveikio, paciento vidinė biologija vienodai svarbi. Genetiniai patogenezės veiksniai buvo nustatyti žmonėms ir glaudžiai susijusiems graužikų modeliams [124,125]. Taip pat labai svarbi žmogaus mityba bei gretutinės ligos. Pavyzdžiui, mityba daro įtaką potrauminės neuralgijos jautrumui graužikų modeliuose, o tai reiškia panašaus poveikio tikimybę ir žmonėms [126]. Nauji epidemiologiniai tyrimai, siejantys KRSS su astma ir kitais padidėjusio jautrumo sindromais, o galbūt net su autoimunitetu, patvirtina bendrą vidinį jautrumą kitoms medicininėms būklėms. Vis labiau suvokiama širdies ir kraujagyslių veiksmų svarba distalinių aksonų sveikatai [127,128]. Atsižvelgiant į audinių hipoksijos, kurią sukelia sutrikusios mikrokraujagyslės sergant KRSS, vaidmenį, kraujotakos sutrikimai gali prisidėti prie šios problemos. Trumpai apžvelgus patofiziologinius mechanizmus ir rizikas, nustatyta, jog pacientams, kuriems atliekama PVAI, galimi keli rizikos veiksniai: pagrindinė liga ir gretutinė patologija, procedūros pasirinkta vieta (viršutinė galūnė) bei hemostazės priemonės (riešo apyrankė, spaudžiamasis tvarstis).

2.6. Skausmo išsivystymo rizikos veiksniai

Įvertinus skausmo išsivystymo rizikas ankstyvame etape, galima numatyti ir veikti juos prevenciškai periprocedūriniu laikotarpiu. Suaugusiųjų populiacijoje dažniausiai tiriama su chirurgija susiję rizikos veiksniai, skirti vertinti pooperacinio skausmo išsivystymo tikimybę. Atlikta daugybė tyrimų ir nustatytas ne vienas rizikos veiksnys, prognozuojantis ūminio ir lėtinio skausmo išsivystymo riziką. Tačiau standartinių rizikos veiksnių, tinkančių visoms chirurginėms procedūroms, nėra [130]. Kai kurie dažniausiai pasitaikantys rizikos veiksniai lėtiniam pooperaciniam skausmui išsivystyti pateikti 2.6.1 lentelėje.

2.6.1 lentelė. Lėtinio pooperacinio skausmo (LPS) atvejai esant skirtingiems chirurgijos tipams [44,131, 135,138]

Chirurgijos tipas	Visi galimi LPS atvejai (%)	Stipraus ir labai stipraus (>5/10) skausmo LPS atvejai (%)	Lėtinis skausmas iki 12 mėn. (%)	Neuropatinio skausmo proporcija (%)
Pilvo chirurgija	17–21	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
Amputacija	30–85	5–10	75 (apatinių galūnių)	80
Cezario pjūvis	6–55	5–10	Nėra duomenų	50
Tulžies pūslės šalinimas	3–56	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
Kraniotomija	7–65	25	Nėra duomenų	Nėra duomenų
Dantų srities chirurgija	5–13	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
Klubo sąnario artroplastika	7–23	6	28	1–2
Kirkšnies išvaržos operacija	5–63	2–4	30	80
Kelio sąnario artroplastika	13–44	15	18	6
Krūties šalinimo operacija	11–57	5–10	43–56 (krūties chirurgija)	65
Sternotomija	7–50	5–10	27	13
Torakotomija	5–71	10	41	45
Vazektomija	0–37	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų

Pastebėta, kad pacientai, kuriems pasireiškia lėtinis pooperacinis skausmas (LPS) dėl centrinės nervų sistemos įsijautrinimo, patiria tokius simptomus kaip hiperalgezija, alodinija, disestezija. Tai rodo nervinių struktūrų pažeidimą tuoj po operacijos [47]. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu nustatius hiperalgeziją, galima numatyti lėtinį neuropatinį skausmą po operacijos. Iki 50 proc. atvejų pastebimas neuropatinio skausmo komponentas pacientams, kuriems išsivystė LPS; tačiau jis yra kintamas ir priklauso nuo operacijos tipo. Dažniausiai neuropatinis LPS patiriamas po torakotomijos, mastektomijos ir amputacijos (2.6.1 lentelė), nes pats chirurgijos tipas jau nurodo galimų nervinių struktūrų pažeidimą [45]. Pacientai, patiriantys neuropatinio skausmo komponentą, LPS metu nurodo didesnio intensyvumo skausmą, didesnius kasdienių darbų apribojimus, miego sutrikimus bei pablogėjusią gyvenimo kokybę [44, 45]. Operacijos tipas, trukmė ir apimtis yra svarbūs rizikos veiksniai LPS išsivystyti. Ypač minėtinas audinių pažeidimo tipas, kuris taip pat labai svarbus LPS išsivystyti. Tuo galima paaiškinti, kodėl ne visada minima-

liai invazinė chirurgija sumažina LPS riziką, o pooperacinės komplikacijos ir infekcija tik sustiprina LPS išsivystymo galimybę ir yra rizikos veiksnyss lėtiniam skausmui išsivystyti [131].

Išskiriami psichologiniai rizikos veiksniai, kuriuos identifikavę galime nuspėti ūminio ir lėtinio skausmo atsiradimą. Skausmo katastrofizavimas, nerimas, depresija – tai veiksniai, didinantys LPS išsivystymo galimybę bei ilgalaikio opioidų vartojimo riziką [132,133]. E. M. Giusti ir kt. atlikta metaanalizė parodė, kad pagrindinis LSP rizikos veiksnyss šioje srityje yra nerimas, toliau – depresija, katastrofizavimas, sutrikęs savęs vertinimas ir kt. [134].

Prie rizikos veiksnių priskiriamas ir jaunesnis amžius, moteriška lytis, didelis KMI. Kitos studijos atskleidžia ir socialinius bei ekonominius veiksnius ūminiam skausmui ir LPS išsivystyti [135,136]. Įvertinus visus galimus LPS rizikos veiksnius, buvo pasiūlytas ūminio pooperacinio skausmo prognozavimo balas. Pacientams, turintiems ≥ 3 rizikos veiksnius, yra didesnė pooperacinio ūminio skausmo išsivystymo rizika [137]. Rizikos veiksniai nėra priklausomi vienas nuo kito ir būdingi vienai ar kitai pacientų grupei ar operacijai. Pavyzdžiui, moterims būdingesnis priešoperacinio skausmo pasireiškimas ir psichologiniai rizikos veiksniai prieš operaciją lėtinam pooperaciniam skausmui išsivystyti [134, 138]. Rizikos veiksniai, susiję su perėjimu į LPS, skiriasi nuo rizikos veiksnių, susijusių su LPS išlikimu [134]. LSP rizikos veiksnius galima suskirstyti į: susijusius su pacientu (genetiniai, psichologiniai veiksniai, gyvenimo būdas: rūkymas, KMI ir kt.), gretutines ligas, amžių, lytį (moteris), socialinius ir ekonominius. Ypač svarbūs veiksniai, susiję su pačia chirurgija – trukmė, tipas, komplikacijų išsivystymas po operacijos, o svarbiausia – pažeisto audinio tipas. Anestezijos tipas veikia prevenciškai. Jau įrodyta, kad regioninė anestezija mažina LPS išsivystymo galimybę, o strategijos mažina opioidų suvartojimą. Svarbiausi rizikos veiksniai yra: skausmas prieš operaciją ir ūmiu laikotarpiu, skausmo tipas bei priešoperacinis opioidų vartojimas [131,139].

2.7. Daugiamodalinis skausmo valdymo požiūris

Skausmo tapimas lėtiniu yra ne tik biologinis, bet ir labai individualus procesas, apimantis psichosocialinius ir laiko aspektus. Atsižvelgiant į sudėtingus mechanizmus, lemiančius skausmo chronizavimą, dėmesys vien tik periooperaciniam laikotarpiui gali būti nepakankamas. Daugiamodalinis skausmo valdymo požiūris, apimantis ir nemedikamentines intervencijas – kineziterapiją ir psichologinę pagalbą – yra daug veiksmingesnis lyginant su monomodaliniu skausmo valdymo principu [140]. DMSV mažina centrinį įsijautrinimą, periferinį uždegimą (nocicepsiją), stabdo neuroplastinius pokyčius CNS [141]. Atliktuose atsitiktinių imčių tyrimuose stebimas neuropatinio skausmo

komponento sumažėjimas iki 50 proc. atvejų [142]. Literatūros šaltiniuose dažniausia randami daugiamodalinio nuskauskinimo (analgezijos) modelio naudojimas perioperaciniu metu, kas sudaro skirtingų medikamentų ir jų įvedimo būdus, veikiančius į skirtingus skausmą mažinančius mechanizmus [131]. Tokio gydymo modelis leidžia sumažinti opioidinių analgetikų sunaudojimą ankstyvame perioperaciniame etape, mažina pooperacinių komplikacijų riziką, bei skausmo intensyvumą po chirurginės intervencijos [139,143].

Pavieniai tyrimai nurodo DMSV modelio naudojimą perioperaciniame laikotarpyje [141, 144]. Ortopedinėje chirurgijoje taikant DMSV modelį, stebimas skausmo, pooperacinių komplikacijų skaičiaus ir hospitalizavimo trukmės sumažėjimas po klubo ar kelio sąnarių keitimo operacijų. Gautų rezultatų pasėkoje įvesti pooperaciniai, greito sveikimo protokolai [145]. Bendrojoje chirurgijoje DMSV sumažino opioidinių analgetikų naudojimą, pooperacinį skausmą ir komplikacijų skaičių [143].

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

3.1. Etikos aspektai

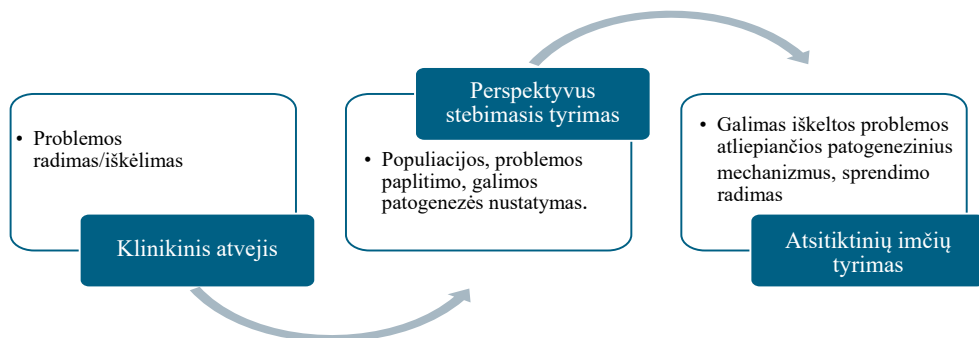
Tyrimą „Daugiamodalinio skausmo valdymo įtaka ūminio ir lėtinio skausmo išsivystymui, pagrindinės ligos išeičiai, gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems išemine širdies liga po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos” 2018 m. vasario 26 d. patvirtino Regioninis etikos komitetas, patvirtinimo numeris BE-2-7.

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija išdavė leidimą Nr. 2R-2885 atlikti nurodytų asmens duomenų tvarkymo veiksmus mokslinio medicininio tyrimo tikslu 2018 m. balandžio 23 d. Atsitiktinių imčių tyrimas buvo užregistruotas Australijos ir Naujosios Zelandijos klinikinių tyrimų registre, ID numeris: ACTRN12618001699257 (<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12618001699257>).

Visi pacientai prieš procedūrą buvo informuoti, raštiškai sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė informuoto asmens sutikimo dalyvauti biomediciniame tyrime formą.

3.2. Disertacijos tyrimo eiga

Tyrimą sudarė dvi pagrindinės dalys. Pirmoje dalyje atliktas perspektyvusis stebimasis tyrimas, kurio tikslas nustatyti ūmaus prieigos vietos skausmo pasireiškimą ir jo perėjimą į lėtinį procesą, galimus prognozinis veiksniai. Antrą dalį sudarė atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame, remiantis pirmos dalies tyrimo rezultatais, sudarėme DMSV modelį. Jame pacientų imtis suskirstyta į kontrolinę ir tiriamąją grupes. Kontrolinei grupei skirtas standartinis skausmo gydymas po PVAI, o tiriamajai – DMSV. Klinikinių tyrimų schema pavaizduota 3.2.1 paveiksle.

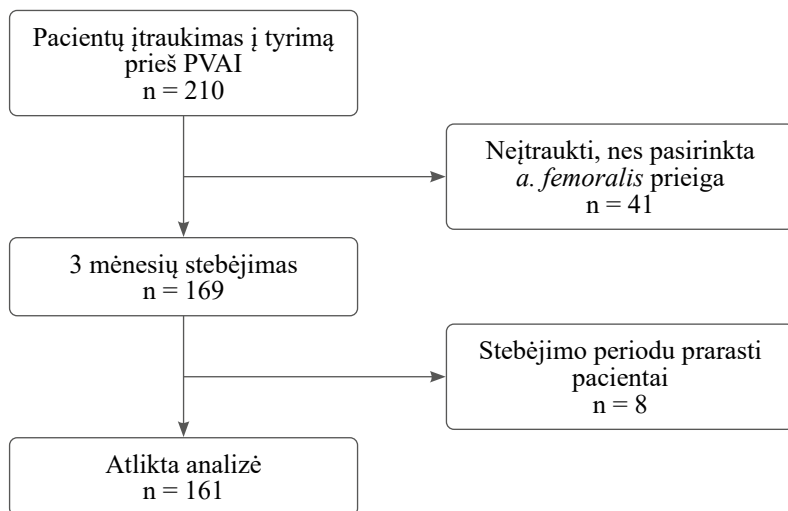


3.2.1 pav. Klinikinių tyrimų schema

3.3. Perspektyvus stebimasis tyrimas: poprocedūrinio prieigos vietos skausmo pasireiškimo ir rizikos veiksnių vertinimas

3.3.1. Klinikinio tyrimo struktūra

Tai yra perspektyvus stebėjimo tyrimas. Analizuoti pacientų ($n = 161$), kuriems buvo atlikta planinė (neskubi) PVAI intervencija taikant TR prieigą, duomenys. Pacientai, kuriems buvo atlikta PVAI procedūra ir kurie baigė stebėjimo laikotarpį, buvo įtraukti iš eilės. Kai kurie pacientai per stebėjimo laiką buvo prarasti, nes negalėjome su jais susisiekti (buvo nurodytas neteisingas telefono numeris). Tyrimo schema pateikta 3.3.1.1 paveiksle.



3.3.1.1 pav. Tyrimo eigos diagrama

PVAI–perkutaninė vainikinių arterijų intervencija.

Į tyrimą buvo įtraukti:

- suaugęs asmenys (≥ 18 m.),
- sergantys IŠL,
- numatyta planinė PVAI

Į tyrimą nebuvo įtraukti:

- ribota saviraiška,
- sunki psichikos liga,
- mažiau nei 18 metų,
- nestabili krūtinės angina bei miokardo infarktas su ST ir be ST segmento pakilimo;
- širdies nepakankamumas, kai NYHA III-IV.

3.3.2. Tiriamųjų imties planavimas

Šio tyrimo imties dydis buvo apskaičiuotas pagal tyrimuose [23,24,146,147,148] nustatytą prieigos vietos skausmo paplitimą po PVAI. 95 proc. patikimumo lygis, α yra 0,05. Nustatyta, kad reikiamas minimalus imties tūris $n = 157$.

Siekiant nustatyti prieigos vietos skausmo paplitimą ir chroniškumo po PVAI prognozę, buvo analizuojama: demografiniai veiksniai, gretutinės ligos ir periprocedūriniai veiksniai.

Demografiniai veiksniai:

1. paciento amžius,
1. lytis,
2. kūno masės indeksas $> 25 \text{ kg/m}^2$
3. baimės prieš procedūrą (Taip/Ne).

Gretutinės ligos:

4. arterinė hipertenzija,
1. diabetas,
2. dislipidemija,
3. depresija,
4. reumatoidinis artritas,
5. riešo kanalo sindromas ir kitos gretutinės ligos.

Periprocedūriniai veiksniai:

1. skausmo intensyvumas,
2. intervencijos trukmė,
3. arterinis kraujavimas iš dūrio vietos,
4. rankos patinimas po hemostazės,
5. intervencinės žaizdos spaudimo laikas po PVAI,
6. hematoma dūrio vietoje,
7. pseudoaneurizma,
8. arterijų trombozė,
9. arterioveninė fistulė,
10. prieigos vietos srities (plaštakos) neuropatija,
11. intervencijos vietos infekcija,
12. ūminis prieigos vietos skausmas po procedūros.

3.3.3. Skausmo vertinimas

Skausmo intensyvumui vertinti buvo pasirinkta žodinė skausmo vertinimo skalė (ŽAS): skausmo nėra – 0, silpnas – 1, vidutinis – 2, stiprus – 3, labai stiprus – 4 ir stipriausias įmanomas skausmas – 5 balai. Ši skalė pasirinkta

stebėjimui tirti, nes nustatytas geras respondentų įsitraukimas. Tyrimai rodo, kad pacientų atitikimas pildant ŽAS, gali būti toks pat ar net geresnis nei kitų skausmo skalių, ypač jei apklausa vyksta žodžiu [149,150].

Skausmo pobūdį nurodė patys pacientai; pagalbai buvo pateikti keli skausmažodžiai (duriantis, maudžiantis, deginantis), galimybė įrašyti savo patiriamą apibūdinimą ir pasirinkimas „kita“. Skausmo pasireiškimas ir intensyvumas buvo stebimi: iškart po procedūros, praėjus 2 val., 12 val., 24 val., 48 val. ir 3 mėnesiams po PVAI ligoninėje arba išleidus į namus ir apklausiant telefonu. Taip buvo įvertinti skausmo etapai – ūmus (< 3 mėn.) ir lėtinis procesas (> 3 mėn.). Telefonu buvo apklausti pacientai, kurie sutiko toliau dalyvauti mūsų tyrime ir pateikė savo kontaktinius duomenis.

Prieigos vietos lėtinis skausmas apibūdinamas kaip skausmas, trunkantis ilgiau nei 3 mėnesius po PVAI.

3.3.4. Kateterio įvedimas per stipininės arterijos prieigą

Prieigos būdas, hidrofilinis kateteris (angl. *introducer sheath*, visiems pacientams buvo naudojamas 6 F skersmens), įvedamo kateterio parametrai, medikamentinis gydymas procedūros metu ir kitos medžiagos buvo paliktos intervencinių kardiologų nuožiūrai.

Pirmas žingsnis prieš punkciją yra surasti arteriją. Operatoriai tai atlikdavo pagal anatominius orientyrus taikydami arterijos (*a. radialis*) palpaciją ir čiuopdami pulsą. Prieš įvedant adatą ir kateterį, po oda buvo suleidžiamas vietinis anestetikas (lidokaino tirpalas 0,5-1 ml 1 %). Operatorius kateteriui į stipininę arteriją įvesti naudojo Seldingerio techniką [151,152]. PVAI procedūros buvo atliktos patyrusių intervencinių kardiologų (dirbantys > 5 metus).

3.3.5. Hemostazės taikymo metodas po PVAI

Po PVAI hemostazė buvo užtikrinta uždedant spaudžiamąjį tvarstį (5 cm pločio, apskrito formos) ant riešo prieigos vietoje. Tvarstis pradėtas po truputį atlaisvinti praėjus 4 valandoms po procedūros ir buvo nuolat atpalaiduojamas, kol jį buvo saugu (nebuvo arterinio kraujavimo ir kitų simptomų, rodančių galimą kraujavimą tarp audinių) visiškai pašalinti [153]. Hemostazės metodas tyrimo metu atitiko tuo metinius LSMUL Kauno klinikų protokolo standartus. Tyrėjas hemostazės parinkimui įtakos neturėjo. Hematomos susiformavimas po procedūros buvo apibrėžiama kaip apčiuopiamas darinys, kurio skersmuo didesnis nei 3 cm, matuojamas matavimo juosta [157]. Visos komplikacijos buvo nustatytos pagal klinikinį vaizdą ir išsamiau patvirtintos instrumentiniais tyrimo metodais (pvz., ultragarsu) ir specialisto (neuropatija – neurologo, pseudoaneurizma – kraujagyslių chirurgo ir kt.).

3.4. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugiamodalinis prieigos vietos skausmo valdymas

3.4.1. Tiriamųjų imties planavimas

Tyrimo imties dydis buvo apskaičiuotas pagal ūminio skausmo paplitimą po PVAI su 4 proc. paklaida, 95 proc. patikimumo lygiu ir $\alpha = 0,05$ [23]. Atlikę skaičiavimus pagal formulę, įvertinome, kad minimalus imties dydis yra bent 39 dalyviai abiem grupėms (iš viso 78) [155]:

$$n = \frac{N \times 1,96^2 \times p \times q}{\varepsilon^2 \times (N - 1) + 1,96^2 \times p \times q}$$

čia:

N – populiacijos dydis; reikšmė 1,96 atitinka standartizuoto normaliojo skirstinio 95 proc. pasikliovimo lygmenį;

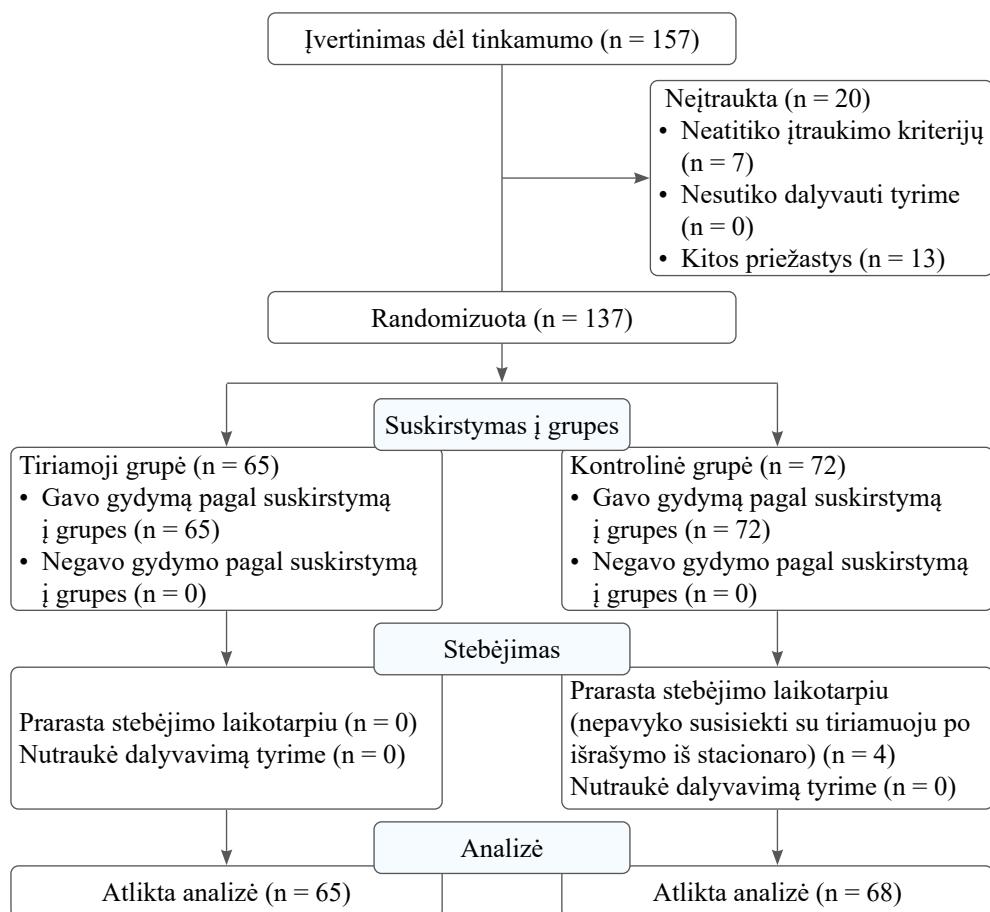
p – numatoma įvykio baigties tikimybė, kad nagrinėjamas požymis pasireikš tiriamoje populiacijoje (dažniausiai imama blogiausio varianto tikimybė – požymis būdingas pusei, t. y. 50 proc. populiacijos, ir pasirenkama $p = 0,5$);

q – tikimybė, kad nagrinėjamas požymis nepasireikš tiriamoje populiacijoje ($q = 1 - p = 0,5$);

ε – pageidautinas tikslumas, dažniausiai $\varepsilon = 0,05$.

3.4.2. Tyrimo dalyviai

Į vieno centro atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo numatyta PVAI procedūra Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Kardiologijos skyriuje. 3.4.2.1 paveiksle pateikta pacientų įtraukimo į tyrimą schema. Pirmasis įtraukimas įvyko 2018 m. gruodžio 1 d., o paskutinis – 2021 m. gruodžio 31 d.



3.4.2.1 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. suaugęs asmenys (≥ 18 metų);
2. sergantieji išemine širdies liga;
3. I–II klasės (Killip/NYHA) širdies nepakankamumas;
4. davę raštišką sutikimą;
5. asmenys, neturėję alergijų ar kitų žinomų kontraindikacijų vartoti skausmą malšinančius vaistus.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. paciento atsisakymas dalyvauti tyrime;
2. III–IV klasės (Killip/NYHA) širdies nepakankamumas, kepenų, inkstų ar kitos žinomos ligos;
3. alergija vaistams, kurie bus vartojami tyrimo metu;

4. pacientai, kurie prieš tyrimą vartojo skausmą malšinančius vaistus dėl kitų skausmų;
5. prieigos vietos skausmas prieš procedūrą;
6. nėštumas arba žindymas.

3.4.3. Atsitiktinė atranka

Numatytas tyrimas – atsitiktinių imčių kontroliuojamas perspektyvusis lygiagrečių grupių. Pacientai buvo paskirstyti santykiu 1:1. Atsitiktinės atrankos (paprasto atsitiktinės atrankos protokolo) sąrašas buvo sudarytas naudojant „Research Randomizer“ (<https://www.randomizer.org/>). Paskyrimui paslėpti buvo naudojamas užklijuotas vokas, kurį procedūros dieną atidarė tyrėjas, įtraukęs pacientą į tyrimą.

3.4.4. Standartinė priežiūra ir intervencinis gydymas

Tiriamajai grupei (TG) buvo skirtas skausmo malšinimas daugiaparamodaliu būdu: medikamento paracetamolio derinys su NVNU (2 vaistai, kurie veikia sinergiškai) ir kineziterapija. Atliekant PVAI, pacientams per pirmas 24 valandas po procedūros buvo skiriama 1 g paracetamolio į veną ir 600 mg ibuprofeno per burną. Gydymo schema rengta vadovaujantis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis „Bendrosios ūmaus pooperacinio skausmo valdymo rekomendacijos“ (4 priedas).

Kineziterapeutas individualiai pamokė pacientus kaip mankštinti galūnę (1 priedas). Įvertinus galimą kraujavimo riziką, pratimai buvo pradėti praėjus 24 valandoms po procedūros. Pacientas kartojo pratimus 2–3 kartus per dieną vieną savaitę. Nebuvo nustatytas tikslinis širdies susitraukimų dažnis. Jei pratimo metu skausmas sustiprėjo, pacientas nutraukdavo pratimus ir pranešdavo tyrėjui.

Kontrolinė grupė (KG) gavo skausmą malšinantį vaistą „pagal poreikį“, kurį teikė kardiologas, besirūpinantis pacientu po PVAI procedūros pagal LSMUL Kauno klinikų Kardiologijos skyriaus skausmo valdymo praktiką. Pagal tyrimo metu buvusią ligoninės klinikinę praktiką skausmui malšinti po PVAI buvo skiriamas ketoprofenas į veną „pagal poreikį“ iki maksimalios paros dozės; jei skausmas išliko, buvo skiriama tramadolio (50 mg per burną ar į raumenis) arba buvo pasirinktas stiprus opioidas (morfinas per burną ar į raumenis) tik „pagal poreikį“ režimu.

Skausmui malšinti abiejų grupių pacientams buvo taikytos vietinės priemonės (ledas, heparino natrio druskos gelis) pagal poreikį.

3.4.5. PVAI prieigos vietos užtikrinimas įvedant kateterį per stipinę arteriją

Prieigos būdas, kateterio dydis, įvedamo kateterio parametrai, medikamentinis gydymas ir kitos medžiagos buvo paliktos intervencinio kardiologo nuožiūrai. Taikant transradialinės prieigos vietos metodą, arterija buvo identifikuojama pagal anatominius orientyrus. Prieš įvedant dengtuvą, po oda buvo suleidžiamas vietinis anestetikas (lidokainas 0,5–1 ml 1 proc.). Po PVAI hemostazė buvo užtikrinta uždedant ant riešo punkcijos vietoje spaudžiamąjį tvarstį. Jis buvo pradėtas atlaisvinti praėjus 4 valandoms po procedūros ir toliau po truputį atlaisvinamas iki tol, kol jį buvo saugu visiškai nuimti.

Visos komplikacijos buvo stebimos kliniškai, patvirtintos specialisto ir/arba instrumentiniu tyrimu. Hematoma apibrėžiama kaip apčiuopiama masė, kurios skersmuo didesnis nei 3 cm, išmatuota matavimo juosta naudojant EASY (*Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries Study*) hematomos vertinimo skalę [156,157]. Pagal ją pirmas laipsnis – paviršinė hematoma 5 cm ilgio nuo punkcijos (prieigos) vietos. Antras laipsnis – 10 cm hematoma su vidutine raumenų infiltracija. Trečias laipsnis – dilbio hematoma su raumenų infiltracija žemiau alkūnės. Ketvirtas laipsnis – hematomos išplitimas virš alkūnės. Penktas laipsnis – reikalauja skubaus chirurginio gydymo ir vadinamas suspaudimo sindromu. Priklausomai nuo hematomos laipsnio, pacientams buvo paskirtas gydymas pagal ligoninės Kardiologijos skyriaus vietinį to laiko protokolą.

Rankos purpura (echimozė) – rankos odos spalvos pakitimas po hemostazės po PVAI procedūros. Rankos patinimas apibrėžiamas kaip rankos patinimas po hemostazės.

3.4.6. Vertinimo rodikliai

Pirminiai baigties taškai buvo įvertinti procedūros metu ir praėjus 2, 12, 24 ir 48 valandoms, 1 savaitei bei 1 mėn. ir 3 mėn. po procedūros. Pagrindinis vertinamas rodiklis buvo prieigos vietos skausmo paplitimas, pobūdis ir skausmo intensyvumas per stebėjimo laikotarpį. Skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė (SAS, 0–10) pasirinkta skausmo intensyvumui vertinti. Skausmo pobūdis paliktas vertinti pačiam pacientui, o pagalbai buvo pateikti keli skausmažodžiai (duriantis, maudžiantis, deginantis) ir galimybė įrašyti savo patiriamą apibūdinimą bei pasirinkimą „kita“.

Antriniai baigties taškai ir vertinami rodikliai buvo prieigos vietos komplikacijos ir neuropatinis skausmas, vertintas pagal DN4 klausimyną (2 priedas). DN4 klausimynas taikytas esant spaudžiamajam tvarščiui po 2 valandų po PVAI ir nuėmus tvarstį per 1 valandos laikotarpį. Taip vertinta skausmo katastrofizavimo skalė (3 priedas).

Neuropatinis skausmo buvimas vertintas remiantis neuropatinio skausmo diagnostiniais kriterijais (parengtais IASP neuropatinio skausmo interesų grupės ekspertų) [31]:

1. Skausmas atitinka topografinį neuroanatominių inervacijos plotą.
2. Anamnezė, leidžianti įtarti periferinės ar centrinės somatosensorinės nervų sistemos dalies pažeidimą.
3. Bent vienas neurologinis tyrimas, patvirtinantis neuroanatomiją pažeidimą.
4. Tyrimas, įrodantis ligos ar nervų sistemos pažeidimo, sukeliančio neuropatinį skausmą, buvimą.

Tikras neuropatinis skausmas yra tada, kai yra 1, 2, 3 ir/arba 4 kriterijai. *Tikėtinas* neuropatinis skausmas yra tada, kai yra 1, 2 bei 3 arba 4 kriterijai. *Galimas* neuropatinis skausmas yra tada, kai yra 1, 2 kriterijai. Būtina sąlyga neuropatiniam skausmui diagnozuoti yra sensorinės neuropatijos tiesioginių ir netiesioginių požymių buvimas. Šio tyrimo metu neuropatinis skausmas buvo tikėtinas, kai DN4 buvo > 4 , klinikinio objektyvaus tyrimo metu buvo pastebėtas skausmo plitimas palei paveikto nervo dermatomą [31].

Neuropatinio skausmo komponentas buvo vertintas pasitelkus DN4 skalę ir klinikinį tyrimą prie paciento lovos. Pirmas vertinimas buvo hemostazės metu, po 2 val. po PVAI, ir pakartotas nuėmus spaudžiamąjį tvarstį.

3.5. Statistinė analizė

Duomenų analizė buvo atlikta naudojant SPSS (angl. *Statistical Package for Social Science*) statistinę programinę įrangą v. 20.0 IBM ir Microsoft Office Excel 2010.

Duomenims aprašyti buvo taikytos šios statistinės charakteristikos. Normaliai pasiskirstę tolygieji kintamieji (n) buvo pateikti kaip vidurkis $\pm$ SD ir palyginti naudojant *Student t* testą. Kategoriniai duomenys buvo pateikti kaip mediana – tarpkvartilinis intervalas, minimali, maksimali reikšmės, procentinė dalis – ir statistiškai patikrinti naudojant Chi kvadrato (χ^2) arba Fisher ir Mann-Whitney testą, kur buvo tinkama.

Prieigos vietos skausmo prognoziniais veiksniais ir prognoziniais modeliais nustatyti buvo taikoma vienmatės tiesinės logistinės regresijos analizė.

Ryšys tarp kintamųjų buvo įvertintas Spearmano koeficiento analize. Koreliacija tarp kintamųjų buvo įvertinta pagal reikšmes, pateiktas 3.5.1 lentelėje. Visi skirtumai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

3.5.1 lentelė. Spearman koeficiento reikšmės interpretacija

Koeficiento reikšmė	Ryšio stiprumas
0–0,29	Silpnas
0,3–0,69	Vidutinis
0,7–1,0	Stiprus

Daugiamatė dispersinė analizė (MANOVA) buvo naudojama atvejo kontrolės tyrime siekiant nustatyti, ar per stebėjimo laikotarpį buvo kokių nors skirtumų tarp nepriklausomų grupių pagal skausmo intensyvumo vidurkius. Atvejo kontrolės tyrimo duomenų analizė buvo atlikta pagal protokolą („*per-protocol*“). Visi skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai p mažesnis nei 0,05. Rizikos vienetai apskaičiuoti pagal ryšio stiprumą. Nominalūs kintamieji įvertinti naudojant kontingencijos koeficientą, o ranginė skalė – Kendall tau-c. Dėl gausaus kintamųjų skaičiaus ir daugybinių palyginimų, siekiant kontroliuoti I rūšies klaidos riziką, buvo taikyta Bonferroni korekcija.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Perspektyvus stebimasis tyrimas: prieigos skausmo paplitimo ir rizikos veiksnių vertinimas

4.1.1. Bendra tiriamųjų charakteristika

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 210 pacientų prieš PVAI. 19 proc. (n = 41) pacientų pašalinta iš tyrimo, nes buvo pasirinkta šlauninės arterijos prieiga. Stebėjimo metu (n = 169) netekta 8 pacientų, nes nebuvo galimybės su jais susisiekti telefonu. Pacientų (n = 161) klinikinės ir procedūrinės charakteristikos pateiktos 4.1.1 lentelėje.

4.1.1 lentelė. Klinikiniai ir su procedūra susiję rodikliai

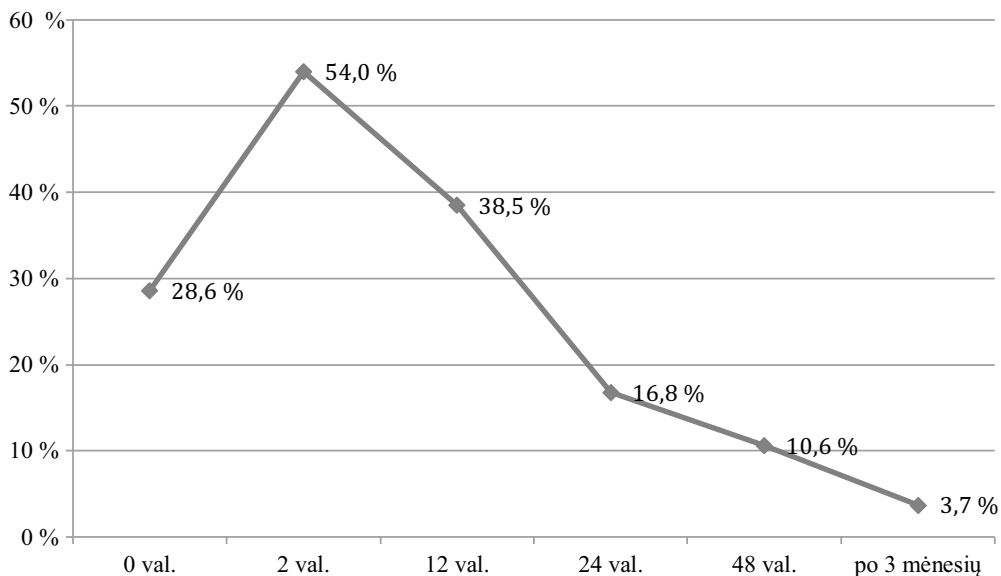
Kintamieji	n, % ar vidurkis ± SD	
Klinikinės charakteristikos		
Lytis, moteris	63	39,1 %
Amžius (metai)	66,2 ± 10,59	
Cukrinis diabetas	27	16,8 %
Dislipidemija	92	57,1 %
Arterinė hipertenzija	127	78,9 %
Riešo tunelinis sindromas prieš PVAI	5	3,1 %
IŠL vidurkis (metai)	10,63 ± 11,07	
Depresija	2	1,2 %
Reumatoidinis artritas	4	2,5 %
Kūno masės indeksas (kg/m²)	28,62±4,77	
Rūkymas	50	31,1 %
Baimė prieš PVAI	35	21,7 %
Prieigos vietos skausmas prieš PVAI	5	3,1 %
Procedūra		
Procedūros trukmės vidurkis (minutės)	35,02 ± 24,63	
Spaudžiamojo tvarsčio nuėmimo laiko vidurkis (valandos)	6,74 ± 1,77	
Pirmą kartą atlikta PVAI	96	59,6 %
PVAI procedūros atlikimas daugiau nei vieną kartą	65	40,4 %
Prieigos vietos komplikacijos	46	28,6 %
Arterinis kraujavimas	15	9,3 %
Hematoma	43	26,7 %
Neuropatija	3	1,9 %
Infekcija	0	0 %
Arterijos trombozė	0	0 %
Pseudoaneurizmos susiformavimas	0	0 %
Arterioveninė fistulė	0	0 %
Rankos tinimas taikant hemostazės priemones	107	66,5 %

IŠL– išeminė širdies liga; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija.

Visi pacientai sirgo IŠL, kurios vidutinė trukmė buvo 10 metų. Dauguma pacientų buvo vyriškos lyties pacientai. Cukrinis diabetas, hipertentinė liga bei dislipidemija sudarė didžiausią gretutinių ligų dalį. Vidutinis tiriamųjų amžius – 66 metai.

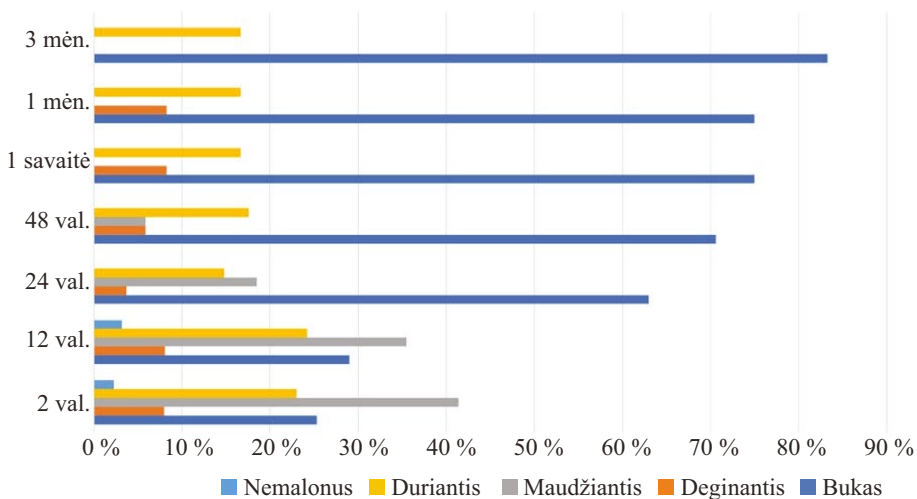
4.1.2. Skausmo vystymasis ir lėtinį skausmą prognozuojantys veiksniai

Skausmo perėjimas iš ūminės būklės į lėtinę parodytas 4.1.2.1 paveiksle. Skausmo plitimas iškart po procedūros buvo 29 proc., po to per 2 valandas padidėjo iki 54 proc. ir sumažėjo iki 3,7 proc. (6 pacientams) praėjus 3 mėnesiams po PVAI. Šie 6 pacientai pranešė apie nuolatinį skausmą per pirmas 2 dienas po intervencijos. 2/6 pacientų nejautė skausmo praėjus 48 valandoms po PVAI, tačiau po 3 mėnesių visi šeši pacientai jautė prieigos vietos skausmą.



4.1.2.1 pav. Ūminio skausmo perėjimas į lėtinį procesą po PVAI: prieigos vietos skausmo po PVAI pasireiškimas per 3-jų mėnesių stebėjimo laikotarpį

Pacientų buvo paprašyta apibūdinti patiriamą skausmą. Jie vartojo šiuos raktažodžius: duriantis, maudžiantis, deginantis, bukas, nemalonus. Skausmo paplitimas per 3-jų mėnesių stebėjimo laikotarpį pavaizduotas 4.1.2.2 paveiksle.



4.1.2.2 pav. Skausmo pobūdžio pasiskirstymas (%) laike po PVAI

Dažniausiai skausmas buvo apibūdinamas kaip bukas (60–80 %); per visus stebėjimo laikotarpius pacientai nurodė, jog jautė duriantį skausmą; retesnis buvo deginantis ir nemalonus skausmas.

Norint nustatyti galimus ūminio skausmo po PVAI prognozuojančius veiksniai, buvo išanalizuoti demografiniai ir su procedūra susiję veiksniai. Nustatyta, kad pagrindiniai nuoseklūs ūminį skausmą prognozuojantys veiksniai buvo prieigos vietoje įvykusios komplikacijos po PVAI, hematoma ir bendras prognozuojančių veiksnių skaičius (4.1.2.1 lentelė). Šie veiksniai buvo susiję su 2–8 kartus didesne ūminio skausmo tikimybe per 2–48 valandas po PVAI ($p < 0,05$). Be to, labai ankstyvose stadijose po PVAI (po 2–12 valandų) arterinis kraujavimas iš prieigos vietos ir rankos patinimas po hemostazės buvo labai susiję su ūminio skausmo buvimu.

4.1.2.1 lentelė. Prieigos vietos ūminio skausmo po PVAI rizikos veiksniai

Veiksny	Skausmo vystymasis											
	po 2 val.			po 12 val.			po 24 val.			po 48 val.		
	ŠS	95% PI	<i>p</i>	ŠS	95% PI	<i>p</i>	ŠS	95% PI	<i>p</i>	ŠS	95% PI	<i>p</i>
Amžius	1,00	0,98–1,03	0,601	1,00	0,97–1,04	0,553	0,98	0,95–1,02	0,560	0,97	0,93–1,02	0,335
Lytis (moteris)	2,50	1,23–5,08	0,011	1,67	0,83–3,36	0,147	2,33	0,93–5,83	0,070	2,64	0,86–8,08	0,088
Baimė prieš PVAI	4,53	1,84–11,14	0,001	3,63	1,66–7,93	0,001	1,33	0,51–3,47	0,556	0,75	0,20–2,79	0,673
Procedūros trukmė	0,99	0,98–1,01	0,697	1,00	0,98–1,01	0,895	1,01	0,99–1,02	0,169	1,00	0,98–1,02	0,717
PVAI procedūrų skaičius	0,79	0,42–1,50	0,485	1,23	0,64–2,35	0,525	0,85	0,361–1,99	0,709	0,79	0,27–2,27	0,667
Hemostatinio tvarsčio nuėmimo trukmė	0,98	0,93–1,034	0,500	1,00	0,95–1,05	0,977	1,01	0,94–1,08	0,737	0,99	0,92–1,08	0,979
Komplikacijos po PVAI prieigos vietoje	6,68	2,80–15,89	< 0,001	4,34	2,06–9,13	< 0,001	6,18	2,44–15,66	< 0,001	7,74	2,45–24,43	< 0,001
Prieigos vietos arterinis kraujavimas	14,20	1,79–112,23	0,012	3,56	1,13–11,23	0,030	1,41	0,35–5,58	0,625	0,60	0,17–3,10	0,545
Hematoma	3,40	1,53–7,53	0,003	2,67	1,27–5,58	0,009	6,05	2,35–15,57	< 0,001	6,85	2,17–21,60	0,001
Rankos tinimas dėl hemostazės	3,19	1,60–6,32	0,001	3,53	1,64–7,58	0,001	1,99	0,75–5,30	0,165	1,80	0,55–5,84	0,328

IŠL – išeminė širdies liga; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija, ŠS – šansų santykis, PI-pasikliautinas intervalas.

Pažymėtina, kad spaudžiamasis tvarstis punkcijos vietoje buvo laikomas tvirtai 6,74 ($\pm 1,77$) val. po intervencijos. Baimė prieš PVAI procedūrą taip pat turėjo tam tikrą prognozinę vertę ūminiam skausmui, bet tik 12 valandų po procedūros.

Norėdami išsiaiškinti, ar skausmo buvimas skirtingais stebėjimo momentais turi prognozavimo potencialą skausmo išlikimui ateityje, apskaičiavome koreliacijos matricą (4.1.2.2 lentelė). Rezultatai rodo, kad per visą tyrimo laikotarpį skausmo intensyvumo koreliacijos skirtingais laiko momentais buvo vidutinės (0,32 ir didesnės). Tačiau buvo tendencija, kad gretimų laiko momentų koreliacijos buvo stipresnės (0,6–0,7 lygiai). Lėtinis skausmas stipriausiai koreliavo su skausmo intensyvumu praėjus 24 valandoms po procedūros (tai yra $r = 0,47$).

4.1.2.2 lentelė. *Prieigos vietos skausmo intensyvumo sąsaja per stebėjimo laikotarpį po PVAI: Spearmano koreliacija*

Laikas po PVAA	0 val.	2 val.	12 val.	24 val.	48 val.	3 mėn.
0 val.	-	0,47	0,37	0,37	0,40	0,30
2 val.	0,47	-	0,70	0,49	0,36	0,26
12 val.	0,37	0,70	-	0,58	0,43	0,32
24 val.	0,37	0,49	0,58	-	0,71	0,47
48 val.	0,40	0,36	0,43	0,71	-	0,38
3 mėnesiai	0,30	0,26	0,32	0,47	0,38	-

Pastaba: PVAI- perkutaninė vainikinių arterijų intervencija, visi $p < 0,001$.

Taip pat analizavome galimus prieigos vietos skausmo pasireiškimo po 3 mėnesių prognozavimo veiksnius. Čia įtraukėme šiuos veiksnius: demografinis profilis, gretutinės ligos, su procedūra susiję rodikliai ir ūminio skausmo charakteristikos. Tyrimo rezultatai parodė, kad stipriausias ir nuosekliausias skausmo po 3 mėnesių išsivystymo prognozavimo veiksnys buvo ūminis skausmas po PVAI procedūros – pradedant skausmu iškart po procedūros ir baigiant 48 val. po jos (4.1.2.3 lentelė). Ūminio skausmo buvimas stipriau prognozavo skausmo po 3 mėnesių pasireiškimą, jei jis buvo matuojamas praėjus 24 val. ir 48 val. po procedūros (šansų santykis atitinkamai 48,7 ir 23,5), nors ankstesnis ūminis skausmas po procedūros taip pat buvo reikšmingai susijęs su skausmo išsivystymu po 3 mėnesių ($p < 0,05$). Ūminio skausmo intensyvumas buvo nuoseklus skausmo po 3 mėnesių pasireiškimo prognozavimo veiksnys, didinantis tikimybę 2,56–3,58 karto ($p < 0,05$) už kiekvieną papildomą intensyvumo taško padidėjimą (diapazonas nuo 0 iki 5).

4.1.2.3 lentelė. Prognoziniai veiksniai, nuspėjantys prieigos vietos skausmo virtimą lėtiniu procesu

Veiksny	Įvertis	ŠS	95% PI	p
Amžius	metai	1,00	0,93–1,09	0,825
Lytis	moteris	3,64	0,57–23,46	0,174
KMI	25–29,99	0,62	0,84–4,60	0,642
	30+	0,68	0,09–5,11	0,714
Rūkymas	yra	0,42	0,04–4,10	0,460
IŠL	yra	0,60	0,34–1,07	0,085
Cukrinis diabetas	yra	5,77	1,07–31,08	0,041
Arterinė hipertenzija	yra	1,34	0,15–11,9	0,791
Dislipidemija	yra	0,74	0,15–3,82	0,725
Kitos gretutinės ligos	yra	0,46	0,05–4,29	0,499
Baimė prieš PVAI	yra	1,83	0,32–10,49	0,493
PVAI anamnezėje	taip	0,73	0,12–4,10	0,717
Procedūros trukmė	minutės	1,01	0,99–1,03	0,129
Hemostazinio tvarsčio nuėmimo laikas	minutės	0,95	0,84–1,09	0,522
Prieigos vietos komplikacijos po PVAI	yra	5,66	0,95–33,75	0,057
Arterinis kraujavimas prieigos vietoje	yra	1,96	0,19–19,30	0,561
Hematoma	yra	6,48	1,06–39,65	0,043
Neuropatija	yra	19,93	1,27–312,32	0,033
Rankos tinimas dėl hemostazinio tvarsčio	yra	0,99	0,18–5,64	0,991
Prieigos vietos skausmas				
Iškart po PVAI	yra	14,60	1,63–130,27	0,016
Po 2 val.	yra	–	–	–
Po 12 val.	yra	17,21	1,59–185,27	0,019
Po 24 val.	yra	48,74	4,87–487,2	0,001
Po 48 val.	yra	23,46	3,81–144,1	0,001
Skausmo intensyvumas				
Iškart po PVAI	ŽAS	3,30	1,65–6,60	0,001
Po 2 val.	ŽAS	2,56	1,15–5,73	0,022
Po 12 val.	ŽAS	3,02	1,70–5,39	< 0,001
Po 24 val.	ŽAS	3,58	1,90–6,74	< 0,001
Po 48 val.	ŽAS	2,89	1,72–4,87	< 0,001

KMI – kūno masės indeksas; IŠL – išeminė širdies liga; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; ŽAS – Žodinė skausmo intensyvumo skalė (0 – nėra skausmo, 1 – mažo intensyvumo, 2 – vidutinis, 3 – stiprus, 4 – labai stiprus ir 5 – nepakeliamas); ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinasis intervalas.

Be su skausmu susijusių rodiklių, buvo dar trys veiksniai, reikšmingai prognozuojantys skausmo tapimą lėtiniu. Tai buvo prieigos vietos plaštakos neuropatijos (viršutinės galūnės periferinė su prieigos vieta susijusi neuropatija)

išsivystymas (ŠS = 19,93), hematoma (ŠS = 6,48) ir diabetas (ŠS = 5,77). Reikia pažymėti, kad prieigos vietos komplikacijos po PVAI pasiekė ribinę reikšmę lėtinio skausmo atveju, kai ŠS = 5,66 ($p = 0,057$). Visi kiti analizuoti rodikliai nebuvo reikšmingai susiję su skausmo išsivystymu praėjus 3 mėnesiams po PVAI (4.1.2.3 lentelė).

4.1.3. Skausmo malšinimas

Skausmą malšinantį vaistą paskyrė gydantis gydytojas, kai pacientas skundėsi prieigos vietos skausmu. Gydytojo paskyrimo lape nurodyta, kad vaistas paskiriamas „pagal poreikį“. Skausmo intensyvumo ir skausmo malšinimo per 3 mėnesių laikotarpį santrauka pateikta 4.1.3.1 lentelėje. Skausmo malšinimas per įvairius laiko momentus buvo paskirtas 9–24 proc. visų pacientų po atliktos PVAI. Dažniausiai buvo vartojami NVNU (ketoprofenas ir ibuprofenas), keliais atvejais buvo skirti stiprūs opioidai (10 mg morfino į veną). Paskyrus medikamentinį skausmo malšinimo būdą, pacientams skausmas palengvėjo – nuo 50 iki 100 proc., visų skausmą malšinančių pacientų (4.1.3.1 lentelė).

4.1.3.1 lentelė. Prieigos vietos skausmo intensyvumas ir jo valdymas po PVAI

Laikas po PVAI	Skausmo intensyvumas (ŽAS), mediana (IQR)	Skausmo valdymas, n (%)	Vartoti medikamentai	Skausmo sumažėjimas > 50 %, n (%)
0 val.	2 (2–3)	8 (17,4)	NVNU	5 (62,5)
2 val.	2 (1–2)	8 (9,2)	NVNU	5 (62,5)
12 val.	2 (1–3)	7 (11,3)	NVNU	6 (85,7)
24 val.	2 (1–3)	4 (14,8)	NVNU, stiprūs opioidiniai analgetikai	2 (50,0)
48 val.	2 (1–4)	4 (23,5)	NVNU	3 (75,0)
Po 3 mėn.	1,5 (1–3)	1 (16,7)	NVNU	1 (100,0)

PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; ŽAS – žodinė skausmo intensyvumo vertinimo skalė (1 – lengvas, 2 – vidutinis, 3 – stiprus, 4 – labai stiprus ir 5 – nepakeliamas); IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *interquartile range*); NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

4.2. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugimodalinis prieigos vietos skausmo valdymas

4.2.1. Bendra tiriamųjų charakteristika

Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 157 pacientai. 13 proc. (n = 20) pacientų buvo pašalinta iš tyrimo dėl kriterijų neatitikimo (n = 7), dėl numatyto operacinio gydymo po PVAI (n = 4) ir dėl pasirinktos kitos prieigos vietos intervencijai (n = 9). Atsitiktinėje atrankoje dalyvavo 137 pacientai. 4 dalyviai buvo prarasti per tyrimo stebėjimo laikotarpį (dėl nežinomų priežasčių nepavyko susisiekti telefonu).

Tiriamųjų imtį sudarė 66 proc. vyrų ir 34 proc. moterų. Vidutinis pacientų amžius kontrolinėje (KG) grupėje buvo 64,1 m. ($\pm 10,5$) ir tiriamojoje (TG) grupėje 64,6 ($\pm 12,3$) metų. KG pacientai sirgo IŠL vidutiniškai 3 metus, o TG – 4 metus. 60 proc. atvejų dėl stabilios krūtinės anginos buvo atlikta PVAI. 40 proc. atvejų procedūra buvo atlikta pirmą kartą. Pacientų klinikinės ir procedūrinės charakteristikos pateiktos 4.2.1.1 lentelėje.

4.2.1.1 lentelė. Tiriamosios imties demografinės ir klinikinės charakteristikos

Klinikinės charakteristikos	Kontrolinė grupė n = 68	Tiriamoji grupė n = 65	p
	n (%) ar vidurkis ±SD		
Lytis (moteris)	23 (33,8)	22 (33,8)	0,988
Kūno masės indeksas (kg/m2)	28,89 ± 6,05	29,19 ± 4,49	0,241
Amžiaus vidurkis (metai)	64,10 ± 10,50	64,63 ± 12,25	0,301
IŠL sirgimo laiko vidurkis (metai)	3,28 ± 5,20	4,39 ± 5,58	0,127
Arterinė hipertenzija	61 (89,7)	59 (90,8)	0,836
Diabetas	9 (13,2)	11 (16,9)	0,552
Riešo tunelinis sindromas	0	1 (1,5)	0,305
Rūkymas	20 (29,4)	20 (30,8)	0,865
Dislipidemija	41 (60,3)	38 (58,5)	0,836
Depresija	1 (1,5)	1(1,5)	0,974
Reumatoidinis artritas	2 (2,9)	2 (3,1)	0,963
Kitos gretutinės ligos	22 (32,4)	30 (46,2)	0,079
Vainikinių arterijų ligos radiniai prieš procedūrą:			
Nežinoma	46 (67,6)	38 (58,5)	0,219
Vainikinių arterijų pažaidos nėra	1 (1,5)	2 (3,0)	
Vienos kraujagyslės liga	7 (10,3)	5 (7,7)	
Dviejų kraujagyslių liga	4 (5,9)	12 (18,5)	
Daugelio kraujagyslių liga	10 (14,7)	8 (12,3)	

4.2.1.1 lentelės tęsinys

Klinikinės charakteristikos	Kontrolinė grupė n = 68	Tiriamoji grupė n = 65	p
	n (%) ar vidurkis ±SD		
Procedūra			
Diagnostika	5 (7,4)	3 (4,6)	0,347
Stabili krūtinės angina	46 (67,6)	40 (61,5)	
Nestabili krūtinės angina	11 (16,2)	13 (20,0)	
STEMI	4 (5,9)	2 (3,1)	
NSTEMI	2 (2,9)	7 (10,8)	
Procedūra atlikta:			0,221
Pirmą kartą	44 (64,7)	35 (53,8)	
Antra kartą ir daugiau	24 (35,3)	30 (46,2)	
Procedūros trukmė (minutės)	34,57 ± 20,33	34,80 ± 20,74	0,826
Vainikinių arterijų ligos radiniai po procedūros:			0,567
Vainikinių arterijų pažaidos nerasta	22 (32,8)	24 (37,5)	
Vienos kraujagyslės liga	12 (17,9)	11 (17,2)	
Dviejų kraujagyslių liga	18 (26,9)	11 (17,2)	
Daugelio kraujagyslių liga	15 (22,4)	18 (28,1)	
Implantuotas stentų skaičius:			0,546
0	36 (53,7)	41 (65,1)	
1	18 (26,9)	13 (20,6)	
2	9 (13,4)	8 (12,7)	
3	3 (4,5)	1 (1,6)	
4	1 (1,5)	0	
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas* (mm Hg)	150,6 ± 27,12	154,35 ± 22,18	0,127
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas* (mm Hg)	79,56 ± 12,71	78,28 ± 9,25	0,978
ŠSD* (k./min.)	72,51 ± 12,17	72,23 ± 13,75	0,799
Vaistai			
Nitroglicerino naudojimas per PVAI	16 (55,2)	22 (73,3)	0,144
Antiagregantų/Antikuagulantų naudojimas prieš PVAA	26 (38,2)	33 (50,8)	0,145
Tikagreloras	3 (4,4)	6 (9,2)	0,594
Klopidogrelis	5 (7,4)	3 (4,6)	
Aspirinas	12 (17,6)	16 (24,6)	
Aspirinas ir klopidogrelis	2 (2,9)	3 (4,6)	
Antikuagulantai	4 (5,9)	5 (7,7)	

PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; MISSTP – su ST segmento pakilimu miokardo infarktas; MIBSTP – be ST segmento pakilimo miokardo infarktas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; * rodikliai matuoti prieš stipinės arterijos punkciją.

4.2.2. Skausmo valdymas

Tiriamosios grupės pacientai buvo gydomi pagal sudarytą protokolą, o kontrolinės – „pagal poreikį“. KG pacientų „pagal poreikį“ režimas buvo toks: procedūros metu 0,9 proc. (n = 1) vartojo stiprų opioidą (morfiną į veną), iškart po PVAI 1,5 proc. (n = 2) gavo NVNU (ketoprofeno į veną) ir stiprų opioidą (morfiną į veną). Po 2 val. po PVAI intervencijos 6,8 proc. (n = 9) vartojo NVNU (n = 7) ir stiprius opioidus (n = 2). Po PVAI praėjus 12 val. 6 proc. pacientų buvo paskirti tik NVNU (ketoprofenas į veną), o po 24 val. skausmą malšinančių vaistų nebuvo skirta. Stebėjimo laikotarpiu nepastebėta jokio paskirtų NVNU (nei KG, nei TG) šalutinio poveikio. Svarbu paminėti, kad pacientai jautė pykinimą ir vėmimą, kai buvo vartojami stiprūs opioidai.

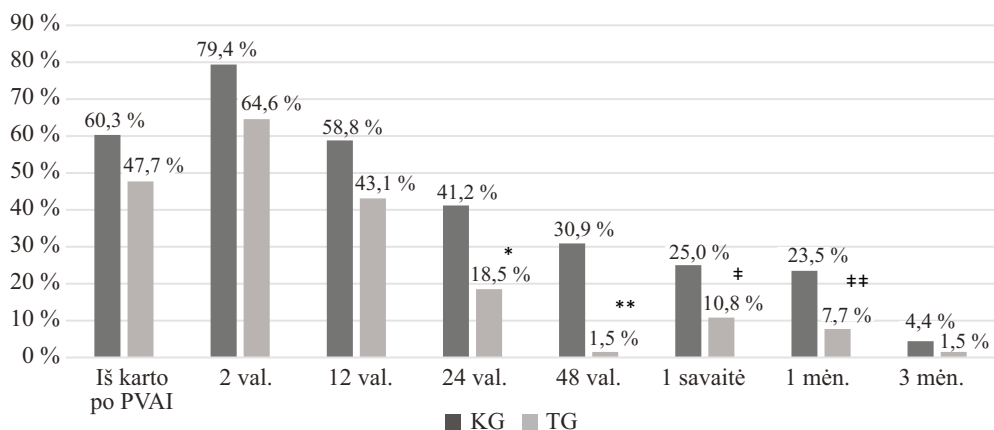
Skausmui malšinti ir vietinei komplikacijai (hematomai) gydyti abiejų grupių pacientams pagal poreikį buvo taikytos vietinės priemonės (ledas, heparino natrio druskos gelis). Bendrai vietinės priemonės buvo taikytos 20 pacientų; iš jų KG – 45,0 proc., o TG – 55,0 proc. ($p = 0,552$). Tikslī informacija pateikta 4.2.2.1 lentelėje.

Lentelė 4.2.2.1. Vietinių priemonių panaudojimas po PVAA prieigos vietos srityje

Vietinės priemonės	Kontrolinė grupė % (n)	Tiriamoji grupė % (n)	p
Šaltis (ledas)	4,4 (3)	4,6 (3)	0,724
Heparino natrio druskos gelis	5,9 (4)	10,8 (7)	
Taikytos abi priemonės	2,9 (2)	1,5 (1)	

4.2.3. Prieigos vietos skausmo pasiskirstymas grupėse

Prieigos vietos skausmo plitimas per 3 mėnesių stebėjimo laikotarpį mažėjo. Didžiausias skausmo taškas buvo iškart po procedūros (KG – 60 proc., TG – 48 proc.), po 2 val. (KG – 79 proc., TG – 65 proc.) ir po 12 val. (KG – 59 proc., TG – 43 proc.). Mažiausias taškas per stebėjimo laikotarpį buvo po 3 mėnesių (KG – 4,4 proc., TG – 1,5 proc.). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo praėjus 24 val., 48 val., 1 savaitei ir 1 mėnesiui po procedūros. Prieigos vietos skausmo paplitimas tarp grupių pavaizduotas 4.2.3.1 paveiksle.



4.2.3.1 pav. Vietos prieigos skausmo pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių stebėjimo laikotarpiu

PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; KG – kontrolinė grupė; TG – tiriamoji grupė. * $p = 0,005$; ** $p \leq 0,001$; ‡ $p = 0,042$; ‡‡ $p = 0,017$.

Skausmo pobūdis grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.2.3.1 lentelė). Per pirmas 24 valandas vyraujantys pacientų vartoti skausmažodžiai buvo: maudžiantis, deginantis, duriantis, veržiantis, dilgčiojantis. Nuo 48 valandos atsiranda tokie skausmo apibūdinimai: nemalonas, šaudantis skausmas. Po trijų mėnesių vyraavo tik maudžiantis ir dilgčiojantis skausmas.

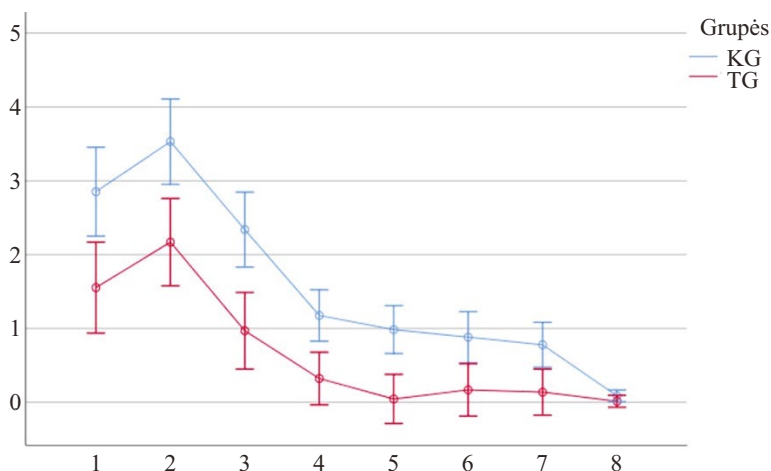
4.2.3.1 lentelė. Skausmo pobūdžio pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupės

Sekimo periodas	Skausmo pobūdis (skausmažodžiai)	Kontrolinė grupė % (n)	Tiriamoji grupė % (n)	p
2 val.	Maudžiantis	51,9 (28)	58,1 (25)	0,780
	Deginantis	7,4 (4)	11,6 (5)	
	Duriantis	1,9 (1)	2,3 (1)	
	Veržiantis	9,3 (5)	4,7 (2)	
	Dilgčiojantis	29,6 (16)	23,3 (10)	
12 val.	Maudžiantis	65,0 (26)	71,4 (20)	0,510
	Deginantis	2,5 (1)	0 (0)	
	Duriantis	2,5 (1)	0 (0)	
	Veržiantis	2,5 (0)	0 (0)	
	Dilgčiojantis	27,5 (11)	28,6 (8)	
24 val.	Maudžiantis	78,6 (22)	50,0 (6)	0,043
	Deginantis	7,1 (2)	0 (0)	
	Duriantis	-	-	
	Veržiantis	-	-	
	Dilgčiojantis	14,3 (4)	50,0 (6)	

4.2.3.1 lentelės tęsinys

Sekimo periodas	Skausmo pobūdis (skausmažodžiai)	Kontrolinė grupė % (n)	Tiriamoji grupė % (n)	<i>p</i>
48 val.	Maudžiantis	71,4 (15)	0 (0)	0,372
	Deginantis	-	-	
	Duriantis	4,8 (1)	0 (0)	
	<i>Nemalonus</i>	4,8 (1)	0 (0)	
	Dilgčiojantis	19,0 (4)	0 (0)	
1 savaitė	Maudžiantis	70,6 (12)	42,9 (3)	0,245
	Deginantis	5,9 (1)	0 (0)	
	Duriantis	5,9 (1)	0 (0)	
	<i>Nemalonus</i>	5,9 (1)	14,3 (1)	
	Dilgčiojantis	5,9 (1)	42,9 (3)	
	<i>Šaudantis</i>	5,9 (1)	0 (0)	
1 mėnesis	Maudžiantis	68,8 (11)	100,0 (5)	0,204
	Deginantis	6,3 (1)	0 (0)	
	Duriantis	-	-	
	Veržiantis	-	-	
	Dilgčiojantis	25,0 (4)	0 (0)	
3 mėnesiai	Maudžiantis	66,7 (2)	100,0 (1)	0,410
	Deginantis	-	-	
	Duriantis	-	-	
	Veržiantis	-	-	
	Dilgčiojantis	33,3 (1)	0 (0)	

Per stebėjimo laikotarpį prieigos vietoje skausmo intensyvumo skalės vidutiniai balai buvo statistiškai reikšmingai didesni kontrolinėje grupėje (Wilks' $\lambda = 0,84$ $F(7,125) = 3,37$, $p = 0,002$). Didžiausias skausmo intensyvumo taškas buvo po 2 val. (TG – $2,17 \pm 2,07$; KG – $3,53 \pm 2,69$) po PVAI procedūros, o mažiausias – po 3 mėnesių (TG – $0,02 \pm 0,12$; KG – $0,09 \pm 0,45$). Skausmo intensyvumo kitimas per laiką ir skirtumas tarp grupių pa-vaizduotas 4.2.3.2 paveiksle.



4.2.3.2 pav. Daugiamatės dispersinės analizės palyginimas, rodantis skausmo intensyvumo matavimų vidurkius tarp grupių (kontrolinės ir tiriamosios) per 3 mėnesių laikotarpį

X ašis (1 faktorius) rodo laiką, kada buvo matuojamas skausmo intensyvumas (SAS 0–10) (1 – po procedūros, 2 – po 2 val., 3 – po 12 val., 4 – po 24 val., 5 – po 48 val., 6 – po vienos savaitės, 7 – po vieno mėnesio, 8 – po 3 mėnesių). Y ašis rodo skausmo intensyvumo vidutinius taškus. Wilks’ λ = 0,84 F (7,125) = 3,37, p = 0,002. TG – tiriamoji grupė; KG – kontrolinė grupė; SAS – skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė.

Siekiant nustatyti kliniškai reikšmingą prieigos vietos skausmo paplitimo skirtumą tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, skausmo intensyvumas buvo suskirstytas į pogrupius (SAS): $\leq 4/10$ balų ir $> 4/10$. Tiriamojoje grupėje prieigos vietos skausmo paplitimas buvo mažesnis skausmo intensyvumo $> 4/10$ balų pogrupyje. Todėl po 12 val. tiriamojoje grupėje niekam nepasireiškė skausmo intensyvumas $> 4/10$ balų (4.2.3.2 lentelė).

4.2.3.2. lentelė. Prieigos vietos skausmo intensyvumo paplitimas tarp grupių, kai skausmo intensyvumo pogrupiai: $\leq 4/10$, $> 4/10$

Tyrimo sekimo periodas \ Skausmo intensyvumas (SAS)	≤ 4/10		> 4/10		<i>p</i>
	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	
n (%)					
Po PVAI	51 (75,0)	56 (86,2)	17 (25,0)	9 (13,8)	0,105
2 val.	46 (67,6)	58 (89,2)	22 (32,4)	7 (10,8)	0,003
12 val.	55 (80,9)	65 (100)	13 (19,1)	0	< 0,001
24 val.	64 (94,1)	65 (100)	4 (5,9)	0	0,047*
48 val.	65 (95,6)	65 (100)	3 (4,4)	0	0,087
1 savaitė	62 (91,2)	65 (100)	6 (8,8)	0	0,028
1 mėnesis	64 (94,1)	65 (100)	4 (5,9)	0	0,047**
3 mėnesiai	68 (100)	65 (100)	0	0	-

SAS – skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; C – kontingencijos koeficientas. *C – 0,170, **C – 0,170.

Per vieno mėnesio stebėjimo laikotarpį prieigos vietos skausmo intensyvumo $> 4/10$ balų paplitimas kontrolinėje grupėje buvo 32,4–4,4 proc. Didžiausias $> 4/10$ pogrupyje skausmo intensyvumo paplitimo taškas buvo po 2 val. (32,4 proc.) po PVAI, o mažiausias – po 48 val. (4,4 proc). Prieigos vietos skausmo intensyvumas po 3 mėnesių abiejose grupėse buvo $\leq 4/10$.

4.2.4. Prieigos vietos komplikacijos po PVAI

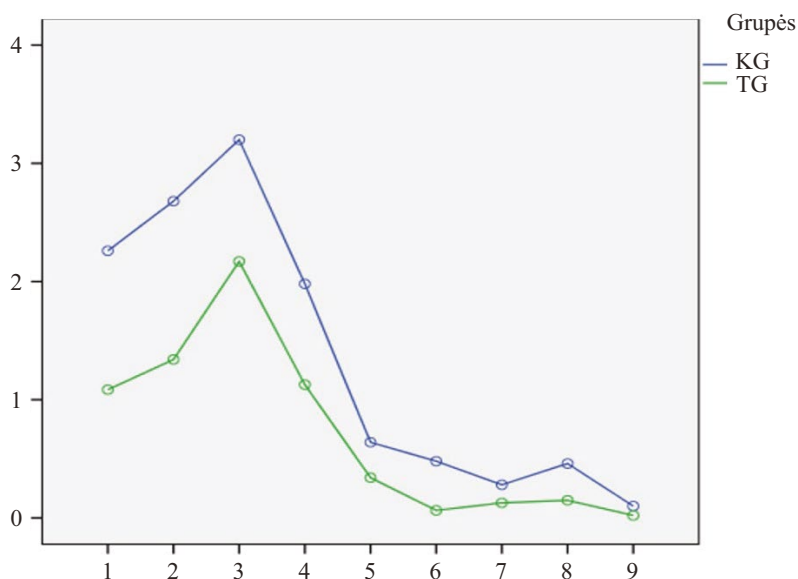
Su prieigos vieta susijusios komplikacijos po PVAI yra pateiktos 4.2.4.1 lentelėje. Komplikacijų paplitimas tarp grupių nesiskyrė. Rankos patinimas po hemostazės buvo išimtinai statistiškai reikšmingai didesnis tiriamojoje grupėje (KG – 50 proc. (n = 34); TG – 72,3 proc. (n = 47), $p = 0,008$). Patinimo išnykimo laikas (val.) buvo trumpesnis tiriamojoje grupėje: atitinkamai $46,7 \pm 39,1$ ir $29,0 \pm 16,6$ ($p = 0,045$; $\tau_c = 0,251$). Dažniausia prieigos vietos komplikacija po PVAI buvo hematoma: 26 proc. (n = 16) TG ir 13 proc. (n = 9) KG.

4.2.4.1 lentelė. Prieigos vietos komplikacijų pasiskirstymas tarp grupių

Prieigos vietos komplikacijos	Kontrolinė grupė n = 68	Tiriamoji grupė n = 65	p
	n (%) ar vidurkis ±SD		
Susijusios su hemostaze:			
Hemostazės laikas (val.)	6,5 ± 2,9	7,1 ± 4,2	0,445
Rankos patinimas	34 (50,0)	47 (72,3)	0,008
Patinimo išnykimas (val.)	4,69 ± 39,1	29,02 ±16,6	0,045
Purpurinis bėrimas dėl hemostazės	24 (35,8)	28 (43,1)	0,394
Purpuros išnykimo laikas (val.)	78,55 ± 51,8	58,56 ± 33,9	0,204
Procedūros metu:			
Vazospazmas	3 (4,4)	4 (6,2)	0,736
Po procedūros			
Arterinis kraujavimas	3 (4,4)	2 (3,1)	0,686
Hematoma	9 (13,2)	16 (24,6)	0,093
Pseudoaneurizma	1 (1,5)	0	0,326
Infekcija	0	0	-
Trombozė	0	0	-
Arterio-veno fistulė	0	0	-
Hematomos (EASY) klasifikacija (laipsniais):			0,596
1	3 (37,5)	8 (57,1)	
2	3 (37,5)	5 (35,7)	
3	2 (25,0)	1 (7,1)	
4	0	0	

EASY (angl. *Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries Study*) – prieigos vietos hematomos klasifikacija.

Pagal EASY klasifikaciją hematoma buvo 1–2 vertinimo skalės. Prieigos vietoje išsivysčius hematoma, skausmo intensyvumas nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis tiriamojoje grupėje (Wilks'λ = 0,812 F (8,110) = 3,187, p = 0,003) (4.2.4.1 pav.). Paminėtina, kad kontrolinėje grupėje esant hematomos 3 dydžiui pagal EASY vertinimo skalę ir praėjus vienam mėnesiui po PVAI, visi pacientai (n = 2) jautė skausmą > 4/10 balų (p = 0,038). Tiriamojoje grupėje vieno paciento hematoma buvo 3 dydžio pagal EASY klasifikaciją, o SAS buvo ≤ 4/10 balų. Kituose laiko vertinimo taškuose reikšmingo skirtumo nenustatyta.



4.2.4.1 pav. Hematomos dydžio ir skausmo intensyvumo pokyčiai tarp TG ir KG trijų mėnesių sekimo laikotarpyje

X ašis (1 faktorius) rodo skausmo intensyvumo stebėjimo taškus (2 – iškart po procedūros, 3 – po 2 val., 4 – po 12 val., 5 – po 24 val., 6 – po 48 val., 7 – po vienos savaitės, 8 – po vieno mėnesio, 9 – po 3 mėnesių). Y ašis – skausmo intensyvumą pagal SAS, Wilks' $\lambda = 0,812$ F (8,110) = 3,187, $p = 0,003$. TG – tiriamoji grupė; KG – kontrolinė grupė; SAS – skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė

Kontrolinės grupės pacientams, kuriems išsivystė prieigos vietos komplikacijos, skausmo intensyvumo balai buvo statistiškai reikšmingai didesni skausmo intensyvumo pogrupyje $> 4/10$ po PVAI per 1 mėnesio stebėjimo laikotarpį (4.2.4.2 lentelė). Per pirmas 2 valandas po procedūros tiriamosios grupės pacientams, kuriems pasireiškė prieigos vietos komplikacijos, skausmo intensyvumas buvo $> 4/10$ balų, o po 12, 24, 48 val., po 1 savaitės, po 1 mėnesio ir po 3 mėnesių prieigos vietos skausmo intensyvumas buvo $\leq 4/10$ balų.

4.2.4.2 lentelė. Prieigos vietos komplikacijų po PVAI pasiskirstymas pagal skausmo intensyvumo pogrupius ($\leq 4/10$ ir $> 4/10$) per stebėjimo laikotarpį tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių

Sekimo periodas	Vietos prieigos komplikacijos	Kontrolinė grupė		p	Tiriamoji grupė		p
		≤ 4/10	>4/10		≤ 4/10	> 4/10	
		% (n)			% (n)		
Iš karto po PVAI	Hematoma	9,8 (5)	23,5 (4)	0,148	23,2 (13)	33,3 (3)	0,513
	Arterinis kraujavimas	5,9 (3)	0	0,306	3,6 (2)	0	0,565
	Rankos patinimas dėl hemostazės	45,1 (23)	64,7 (11)	0,161	73,2 (41)	67,7 (6)	0,684
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	32,0 (16)	47,1 (8)	0,263	42,9 (24)	44,4 (4)	0,929
2 val.	Hematoma	0	40,9 (9)	< 0,001	20,7 (12)	57,1 (4)	0,034
	Arterinis kraujavimas	2,2 (1)	9,1 (2)	0,194	3,4 (2)	0	0,618
	Rankos patinimas dėl hemostazės	34,8 (16)	81,8 (18)	< 0,001	72,4 (42)	71,4 (5)	0,956
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	24,4 (11)	59,1 (13)	0,005	43,1 (25)	42,9 (3)	0,990
12 val.	Hematoma	7,3 (4)	38,5 (5)	0,003	24,6 (16)	0	-
	Arterinis kraujavimas	1,8 (1)	15,4 (2)	0,032	3,1 (2)	0	
	Rankos patinimas dėl hemostazės	40,0 (22)	92,3 (12)	0,001	72,3 (47)	0	
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	29,6 (16)	61,5 (8)	0,031	43,1 (28)	0	
24 val.	Hematoma	7,8 (5)	100 (4)	< 0,001	24,7 (16)	0	-
	Arterinis kraujavimas	3,1 (2)	25,0 (1)	0,039	3,1 (2)	0	
	Rankos patinimas dėl hemostazės	34,8 (34)	0	0,039	72,3 (47)	0	
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	31,7 (20)	100 (4)	0,006	43,1 (28)	0	
48 val.	Hematoma	9,2 (6)	100 (3)	< 0,001	24,6 (16)	0	-
	Arterinis kraujavimas	4,6 (3)	0	0,704	3,1 (2)	0	
	Rankos patinimas dėl hemostazės	47,7 (31)	100 (3)	0,076	72,3 (47)	0	
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	24,4 (21)	100 (3)	0,018	43,1 (28)	0	
1 savaitė	Hematoma	6,5 (4)	83,3 (5)	0,001	24,6 (16)	0	-
	Arterinis kraujavimas	4,8 (3)	0	0,582	3,1 (2)	0	
	Rankos patinimas dėl hemostazės	45,2 (28)	100 (6)	0,010	72,4 (47)	0	
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	31,1 (19)	83,3 (5)	0,011	43,1 (28)	0	
1 mėnė-sis	Hematoma	9,4 (6)	75,0 (3)	< 0,001	24,6 (16)	0	-
	Arterinis kraujavimas	4,7 (3)	0	0,658	3,1 (2)	0	
	Rankos patinimas dėl hemostazės	46,8 (30)	100 (4)	0,039	72,3 (47)	0	
	Bėrimas (purpura) dėl hemostazės	33,3 (21)	75,0 (3)	0,092	43,1 (28)	0	

SAS – skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija

4.2.5. Prieigos vietos neuropatinis skausmo komponentas po PVAI

DN4 ($n = 135$) hemostazės metu bendras vidurkis buvo $2,79 \pm 1,779$ (KG – $3,01 \pm 1,94$, TG – $2,56 \pm 1,57$ ($p = 0,173$)). Norint rasti kliniškai reikšmingą skirtumą tarp grupių, DN4 klausimyno rezultatai buvo suskirstyti į 2 pogrupius: 1) $DN4 \geq 4$, kai yra neuropatinio skausmo komponento buvimas ir 2) $DN4 < 4$, kai neuropatinio komponento buvimas neįtariamasis. Tiriamojame grupėje pastebėtas statistiškai mažesnis galimo neuropatinio skausmo komponento paplitimas, atitinkamai: TG – 14,1 proc., KG – 35,2 proc., $p = 0,004$. 4.2.5.1 lentelėje pavaizduotas DN4 balų pasiskirstymas tarp grupių.

4.2.5.1 lentelė. DN4 po 2 val. po PVAI su prieigos vietoje esančiu spaudžiamuoju tvarsčiu

DN4 užspaudimo metu	KG % (n)	TG % (n)	<i>p</i>
< 4	64,8 (46)	85,9 (55)	0,004
≥ 4	35,2 (25)	14,1 (9)	

Su nervo pažeidimu susiję skausmažodžiai – deginantis, dilgčiojantis – nustatyti dažniau $DN4 \geq 4$ pogrupyje. Skausmo pobūdis statistiškai reikšmingas buvo $DN4 \geq 4$ pogrupyje kontrolinėje grupėje po 2 val., 24val. ir po 1 mėnesio, o tiriamojame grupėje – po 12 val. (4.2.5.2 lentelė).

4.2.5.2 lentelė. Skausmo pobūdžio pasiskirstymas per laiką tarp tiriamųjų DN4 (užspaudimo metu, 2 val. po PVAI) pogrupiuose

Sekimo periodas	Skausmo pobūdis (skausmažodžiai)	Kontrolinė grupė % (n)		<i>p</i>	Tiriamoji grupė % (n)		<i>p</i>
		DN4 < 4	DN4 ≥ 4		DN4 < 4	DN4 ≥ 4	
2 val.	Maudžiantis	77,4(24)	17,4(4)	< 0,001	63,9(23)	28,6(2)	0,256
	Deginantis	0(0)	17,4(4)		8,3(3)	28,6(2)	
	Duriantis	0(0)	4,3(1)		2,8(1)	0(0)	
	Veržiantis	6,5(2)	13,0(3)		5,6(2)	0(0)	
	Dilgčiojantis	16,1(5)	47,8(11)		19,4(7)	42,9(3)	
12 val.	Maudžiantis	78,9(15)	52,4(11)	0,239	77,8(35)	47,8(11)	0,020
	Deginantis	0(0)	4,8(1)		0(0)	4,3(1)	
	Duriantis	0(0)	4,8(1)		0(0)	4,3(1)	
	Veržiantis	0(0)	4,8(1)		0(0)	4,3(1)	
	Dilgčiojantis	21,1(4)	33,3(7)		22,2(10)	39,1(9)	
24 val.	Maudžiantis	100,0(11)	64,7(11)	0,030	54,5(6)	0(0)	0,224
	Deginantis	0,0(0)	11,8(2)		0(0)	0(0)	
	Dilgčiojantis	0,0(0)	23,5(4)		45,5(5)	100,0(1)	

4.2.5.2 lentelės tęsinys

Sekimo periodas	Skausmo pobūdis (skausmažodžiai)	Kontrolinė grupė % (n)		p	Tiriamoji grupė % (n)		p
		DN4 < 4	DN4 ≥ 4		DN4 < 4	DN4 ≥ 4	
48 val.	Maudžiantis	87,5 (7)	61,5(8)	0,066	-	-	-
	Deginantis	-	-		-	-	
	Duriantis	0,0(0)	7,7(1)		-	-	
	<i>Nemalonus</i>	12,5(1)	0,0(0)		-	-	
	Dilgčiojantis	0,0(0)	30,8(4)		100,0(1)	-	
1 savaitė	Maudžiantis	83,3(5)	63,6(7)	0,329	50,0(3)	0,0(0)	0,057
	Deginantis	0,0(1)	9,1(1)		-	-	
	Duriantis	0,0(1)	9,1(1)		-	-	
	<i>Nemalonus</i>	16,7(1)	0,0(0)		0,0(0)	100,0(1)	
	Dilgčiojantis	0,0(0)	9,1(1)		50,0(3)	0,0(0)	
	<i>Šaudantis</i>	0,0(0)	9,1(1)		-	-	
1 mėnesis	Maudžiantis	9,1(1)	90,9(10)	0,033	100,0 (4)	100,0(1)	0,171
	Deginantis	0,0(0)	8,3(1)		-	-	
	Dilgčiojantis	75,0(3)	8,3(1)		-	-	
3 mėnesiai	Maudžiantis	-	66,7(2)		100,0(1)	--	-
	Dilgčiojantis	-	33,3(1)		-	-	

Skausmo intensyvumas statistiškai reikšmingas buvo didesnio pasiskirstymo kontrolinės grupės DN4 ≥ pogrupyje lyginant su tiriamąja grupe. Tiriamosios grupės skausmo intensyvumas reikšmingai labiau pasiskirstė DN4 < 4 pogrupyje lyginant su kontroline grupe tirtuose laiko taškuose: po 12 val., 24 val., 48 val., po 1 savaitės, po 1 ir po 3 mėnesių (4.2.5.3 lentelė).

4.2.5.3 lentelė. Tiriamųjų grupių skausmo pasireiškimas DN4 pogrupiuose (< 4; ≥ 4) per tiriamąjį laikotarpį – pradedant 2 val. ir baigiant 3 mėn. po PVAI

Skausmo paplitimas sekimo laikotarpiu po PVAI	DN4 < 4		DN4 ≥ 4		p
	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	
	% (n)				
2 val.	56,9 (41)	69,2(45)	43,1(31)	30,8 (20)	0,136
12 val.	69,4 (50)	93,8 (61)	30,6 (22)	6,2 (4)	< 0,001
24 val.	90,1(64)	98,5 (64)	9,9 (7)	1,5 (1)	0,029
48 val.	91,5 (65)	100,0 (65)	8,5 (6)	0 (0)	0,005
1 savaitė	89,7 (61)	100,0 (65)	10,3 (7)	0 (0)	0,002
1 mėnesis	91,2 (62)	100,0 (65)	8,8 (6)	0 (0)	0,004
3 mėnesiai	100,0 (68)	100,0 (65)	0 (0)	0 (0)	0,004

Norėdami išsiaiškinti, ar DN4 buvimas skirtingais stebėjimo momentais turi prognozavimo potencialą skausmo intensyvumui ateityje, apskaičiavome koreliacijos matricą (4.2.5.4 lentelė). Rezultatai rodo, kad kontrolinėje grupėje per visą tyrimo laikotarpį DN4 koreliacijos skirtingais laiko momentais buvo vidutinės (0,368 ir didesnės). Tačiau buvo tendencija, kad gretimų laiko momentų koreliacijos buvo stipresnės (0,643). DN4 silpniausiai koreliavo su skausmo intensyvumu praėjus 3 mėnesiams po procedūros (tai yra = 0,297). Tiriamojoje grupėje koreliacija tarp DN4 ir skausmo intensyvumo per stebėjimo laikotarpį po PVAI nenustatyta.

4.2.5.4 lentelė. DN4 sąsaja su prieigos vietos skausmo intensyvumu per stebėjimo laikotarpį po PVAI: Spearmano koreliacija

Skausmo intensyvumas per stebėjimo laikotarpį	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė
2 val.	0,643 $p < 0,001$	0,196 $p = 0,121$
12 val.	0,488 $p < 0,001$	0,051 $p = 0,686$
24val.	0,493 $p < 0,001$	0,110 $p = 0,386$
48 val.	0,385 $p = 0,001$	0,085 $p = 0,504$
1 savaitė	0,368 $p = 0,002$	0,132 $p = 0,297$
1 mėnuo	0,417 $p < 0,001$	0,113 $p = 0,373$
3 mėnesiai	0,297 $p = 0,015$	0,085 $p = 0,504$

Atlikus vienfaktorinę dispersinę analizę DN4 įvertinti kaip prognoziniam skausmo intensyvumo rodikliui grupėse, nustatyta, kad DN4 padidėjus vienu skaitmeniniu rodikliu, skausmo intensyvumas padidėja 0,45 balo tiriamojoje grupėje (PI (0,140–0,768), $p = 0,005$; $F(1,62) = 8,348$, $R = 0,344$ ($R^2 = 0,119$), $p = 0,005$) praėjus 2 valandoms po PVAI intervencijos. Kontrolinėje grupėje DN4 padidėjus vienu skaitmeniniu rodikliu, skausmo intensyvumas padidėja 0,921 balo kontrolinėje grupėje (PI (0,669–1,174), $p < 0,001$; $F(1,65) = 53,070$, $R = 0,670$ ($R^2 = 0,449$), $p < 0,001$) praėjus 2 valandoms po PVAI. Taip pat nustatyta sąsaja po 24 valandų po PVAI: DN4 padidėjus vienu skaitmeniniu rodikliu, skausmo intensyvumas padidėja 0,55 balo (PI (0,333–0,758), $p < 0,001$; $F(1,68) = 26,304$, $R = 0,528$ ($R^2 = 0,279$), $p < 0,001$), tačiau tiriamojoje grupėje ši sąsaja nebuvo nustatyta. Analizuojant prieigos vietos komplikacijų po PVAI paplitimą DN4 pogrupiuose, nustatytas $DN4 \geq 4$

pogrupyje statistiškai reikšmingai didesnis paplitimas tiems pacientams, kurie patyrė prieigos vietos komplikacijas KG lyginant su DN4 < 4 pogrupiu; atitinkamai DN4 ≥ 4–37,5 proc. (n = 9), DN4 < 4–2,3 proc. (n = 1), $p < 0,001$. Tačiau tiriamojame grupėje daugiau nustatyta DN4 < 4 pogrupyje; atitinkamai DN4 ≥ 4–42,9 % (n = 6), DN4 < 4–57,1 proc. (n = 8), $p < 0,001$. Abiejose tiriamųjų grupėse išsivysčius hematoma prieigos vietoje po PVAI procedūros, nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis tiriamųjų pasiskirstymas DN4 ≥ 4 pogrupyje (4.2.5.5 lentelė).

4.2.5.5 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas DN4 pogrupiuose išsivysčius komplikacijoms prieigos vietoje po PVAI

Vietos prieigos komplikacijos		Kontrolinė grupė DN4		p	Tiriamoji grupė DN4		p
		< 4	≥ 4		< 4	≥ 4	
		% (n)			% (n)		
Visos komplikacijų po PVAA	ne	97,7 (42)	62,5 (15)	< 0,001	85,5 (47)	33,3 (3)	< 0,001
	taip	2,3 (1)	37,5 (9)		57,1 (8)	42,9 (6)	
Hematoma	ne	97,7 9 (42)	66,7 (16)	< 0,001	83,6 (46)	33,3 (3)	0,002
	taip	2,3 (1)	33,3 (8)		16,4 (9)	66,7 (6)	

Atliekant šį klinikinį tyrimą ir tiriant nervo pažeidimo įsitraukimą į skausmo mechanizmą, 12-kai tiriamųjų buvo nustatyta hipoestezija/hiperalgezija, apimanti *n. medianus* ir *r. n. radialis superficialis*; 9 iš jų objektyviai nustatytas *r. n. radialis superficialis* dermatomos įtraukimas, o 3 pacientams – abu. Dermatomos įsitraukimas statistiškai reikšmingai pasireiškė pacientams, kuriems DN4 ≥ 4 ir kontrolinėje (DN4 < 4: 0 proc. (n = 0); DN4 ≥ 4: 34,8 proc. (n = 8), $p < 0,001$), ir tiriamojame (DN4 < 4: 0 proc. (n = 0); DN4 ≥ 4: 33,3 proc. (n = 3), $p < 0,001$) grupėse. Per ankstyvą laikotarpį po PVAI (2–12 val.) buvo nustatytas didesnio intensyvumo skausmas (SAS > 4/10) kontrolinėje grupėje, jei buvo nustatytas dermatomos įsitraukimas prieigos vietoje po PVAI. Atitinkamai, po 2 val., SAS > 4b KG – 88,9 (n = 8) proc., TG – 33,3 (n = 1) proc., $p = 0,01$; po 12 val.: KG – 62,5 (n = 5) proc., TG – 0 (n = 0) proc., $p = 0,032$.

Norint įvertinti nervo pažeidimo skausmo paplitimą grupėse, buvo vertintas tikėtinas neuropatinis skausmas, jei: DN4(≥ 4) (hemostazės metu), apžiūros metu buvo skausmo plitimas pagal dermatomą, o SAS > 4/10. Statistiškai reikšmingai kontrolinėje grupėje tikėtino neuropatinio skausmo būta dažniau lyginant su tiriamąja grupe; atitinkamai KG – 51,5 proc. (n = 35), TG – 24,6 proc. (n = 16), $p = 0,001$. Tikėtino neuropatinio skausmo pasireiškimas nustatytas statistiškai patikimai dažnesnis abiejose grupėse po įvykusių prieigos vietos komplikacijų po PVAI procedūros (4.2.5.6 lentelė).

4.2.5.6 lentelė. *Neuropatinio skausmo pasireiškimas grupėse po įvykusių prieigos vietos komplikacijų po PVAI*

Prieigos vietos komplikacijos po PVAI	Tikėtinas neuropatinis skausmas	Kontrolinė grupė, % (n)	<i>p</i>	Tiriamoji grupė, (n)	<i>p</i>
Komplikacijos po PVAI	Ne Taip	0 (0) 31,4 (11)	< 0,001	16,3 (8) 50,0 (8)	0,009
Arterinis kraujavimas	Ne Taip	0 (0) 8,6 (3)	0,042	4,1 (2) 0 (0)	0,283
Hematoma	Ne Taip	0 (0) 25,7 (9)	< 0,001	16,3 (8) 50,0 (8)	0,009
Rankos patinimas	Ne Taip	33,3 (11) 65,7 (23)	0,007	71,4 (35) 75,0 (12)	0,780

Logistinės regresijos duomenys parodė prognozinis veiksniai, kurie galėtų padėti nuspėti tikėtino neuropatinio skausmo komponento pasireiškimą prieigos vietoje po PVAI. Kontrolinėje grupėje pagrindiniai prognoziniai veiksniai buvo: spaudžiamojo tvarščio buvimas, rankos patinimas dėl hemostazės bei prieigos vietos komplikacijų pasireiškimas po PVAI (4.2.5.7 lentelė). Apibendrinę atliktos logistinės regresijos duomenis abiem grupėms, nustatėme, kad priklausymas kontrolinei grupei (taikant standartinį skausmo valdymą) tikėtino neuropatinio skausmo riziką padidina 5 kartus ($\text{Exp(B)} = 5,28$; 95 proc. PI (2,16–12,94), $p < 0,001$), moteriška lytis – 2,6 kartus ($\text{Exp(B)} = 2,56$; 95 proc. PI (1,02–6,39), $p = 0,045$), o komplikacijų pasireiškimas prieigos vietoje po PVAI – net aštuonis kartus ($\text{Exp(B)} = 8,07$; 95 proc. PI (2,70–24,14), $p < 0,001$), 75,9 proc., R^2 (Nagelkerke) = 0,34.

4.2.5.7 lentelė. *Prognoziniai veiksniai, nuspėjantys tikėtino neuropatinio skausmo buvimą*

Veiksnys	Įvertis	ŠS	95% PI	<i>p</i>
Tiriamoji grupė				
Lytis	moteris	2,75	0,75–0,17	0,129
Amžius	metai	0,97	0,928–1,02	0,235
Prieigos vietos komplikacijos	yra	5,00	1,45–17,27	0,011
Hematoma	yra	5,67	1,58–20,39	0,008
Patinimas	yra	1,24	0,34–4,56	0,745
Kraujosruvos	yra	1,77	0,54–5,81	0,350
Spaudžiamasis tvarstis	val.	1,07	0,44–1,21	0,305
Kontrolinė grupė				
Lytis	moteris	3,81	1,21–11,99	0,022
Amžius	metai	1,04	0,99–1,09	0,235
Prieigos vietos komplikacijos	yra	5,27	2,09–13,30	< 0,001
Patinimas	yra	3,52	1,27–9,78	0,016
Kraujosruvos	yra	2,28	0,79–6,61	0,129
Spaudžiamasis tvarstis	valandos	1,73	1,24–2,40	0,001

4.2.6. Katastrofizavimo vaidmuo prognozuojant su procedūra susijusį skausmą

Iš viso į statistinę analizę buvo įtraukti 109 pacientų anketiniai duomenys: 73 vyrai (67 proc.) ir 36 moterys (33 proc.). Dėl trūkstamų duomenų buvo pašalinti 28 pacientai, nes nepilnai užpildė SKS klausimyną. Klausimynas buvo pildytas prieš PVAI procedūrą. Reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės grupės ir tiriamosios grupės nerasta (4.2.6.1 lentelė).

4.2.6.1 lentelė. Katastrofizavimo skalės balų pasiskirstymas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių

Teiginių potėmės	KG SKS balų mediana (IQR)	TG SKS balų mediana (IQR)	<i>p</i>
Bendra balų suma	14,5 (9–20)	17 (7–22)	0,822
Bejėgiškumas (<i>Helplessness</i>)	6 (3–9)	6 (2,5–9,5)	0,937
Padidininimas (<i>Magnification</i>)	3 (2–5)	4 (2–6)	0,244
Apmąstymas (<i>Rumination</i>)	4,5 (2–8)	6 (1,5–9)	0,951

KG – kontrolinė grupė; TG – tiriamoji grupė; IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *interquartile range*).

Bendras priešprocedūrinis SKS balas buvo 15,0 [8,0–22,0]. Moterų mediana buvo 18,0 [10,0–29,5], o vyrų – 14,0 [6,5–20,0]. Bendri moterų SKS balai buvo statistiškai reikšmingai didesni nei vyrų ($p = 0,030$). Be to, moterų SKS padidininimo (*magnification*) balas buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu vyrų ($p = 0,018$). SKS balai statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp amžiaus grupių: didžiausias balas (20,0 [14,50–30,50]) buvo ≥ 75 metų grupėje, o mažiausias (9,0 [7,00–22,00]) – tarp jaunesnių nei 55 metai pacientų ($p = 0,04$). Apmąstymo (*rumination*) balas taip pat buvo didesnis tarp pacientų, vyresnių nei 75 metai ($p = 0,006$). SKS vertės pateiktos 4.2.6.2 lentelėje. Tirtų pacientų vidutinis skausmo intensyvumo balas procedūros metu buvo 1,0 [0,0–4,0].

4.2.6.2 lentelė. SKS demografiniai populiacijos ($n = 109$) skirtumai

Charakteristikos	SKS balų suma mediana (IQR)	Apmąstymas (<i>Rumination</i>) mediana (IQR)	Padidinimas (<i>Magnification</i>) mediana (IQR)	Bejėgiškumas (<i>Helplessness</i>) mediana (IQR)
Lytis				
Vyrai	14,0 (6,5–20,0)	4,0 (1,0–8,0)	3,0 (1,0–5,0)	5,0 (2,0–9,0)
Moterys	18,0 (10,0–29,5)	6,0 (2,5–10,5)	5,0 (2,0–8,0)	7,0 (4,0–11,0)
<i>p</i>	0,030	0,056	0,018	0,051
Amžiaus grupės (metai)				
< 55	9,0 (7,0–22,0)	3,0 (1,0–5,0)	2,0 (1,0–4,5)	5,0 (3,0–9,5)
55–59	17,0 (8,0–20,0)	5,0 (2,0–8,0)	3,0 (1,5–5,5)	6,0 (2,5–9,0)
60–64	14,5 (8,0–22,0)	5,0 (2,0–10,0)	4,0 (2,0–7,0)	7,0 (2,0–10,0)
65–69	10,0 (5,0–18,0)	2,0 (1,0–5,0)	2,0 (1,0–4,0)	4,0 (2,0–6,0)
70–74	18,5 (11,0–27,0)	6,5 (6,0–11,0)	3,5 (1,5–6,5)	8,0 (5,0–10,5)
≥75	20,0 (14,5–30,5)	8,0 (5,0–12,0)	5,0 (3,0–8,0)	7,0 (4,5–9,5)
<i>p</i>	0,04	0,006	0,122	0,286

IQ – tarpkvartilinis plotis (angl. *interquartile range*), SKS – skausmo katastrofizavimo skalė.

Pearsono koreliacijos analizė parodė, kad nebuvo reikšmingo ryšio tarp SKS ir skausmo (SAS) balų procedūros metu ar bet kuriame stebėjimo etape, taip pat tarp SKS ir paciento amžiaus. Tiesinės regresijos analizė parodė, kad SKS balas neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos skausmo intensyvumui po procedūros. Vienmatės regresijos analizė neparodė jokių statistiškai reikšmingų rezultatų, susijusių su didesniais katastrofiško skausmo balais ir ūminio skausmo atsiradimu (po 2–48 val. stebėjimo) prieigos vietoje. Tačiau skausmo pogrupiuose ($\leq 4/10$, $> 4/10$) iškart po PVAI bendra SKS balų suma ir apmąstymo (*Rumination*) balai buvo nustatyti statistiškai reikšmingai didesni, kai SAS yra $> 4/10$ balų abiejose – tiriamojoje ir kontrolinėje – grupėse (3.2.6.3 lentelė). Kontrolinėje grupėje skausmo intensyvumo pogrupyje $> 4/10$ balų buvo nustatyti reikšmingai didesni bejėgiškumo (*Helplessness*) balai; atitinkamai: 7 [6,0–10,0] ir 5 [2,0–9,0]. Tačiau tiriamojoje grupėje didesnio skausmo intensyvumo pogrupyje buvo nustatyti reikšmingai didesni padidinimo (*Magnification*) balai (8 [5,0–9,0] ir 3,5 [1,0–6,0]).

4.2.6.3 lentelė. SKS balų pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių prieigos vietos skausmo intensyvumo pogrupiuose ($\leq 4/10$, $> 4/10$) iškart po PVAI

SKS teiginių potemės	KG		<i>p</i>	TG		<i>p</i>
	SKS balų mediana (IQR)			SKS balų mediana (IQR)		
	SAS ≤4/10	SAS >4/10		SAS ≤4/10	SAS >4/10	
Bendra balų suma	12 (8–20)	16 (15–20)	0,015	13 (6–20)	22 (20–25)	0,025
Bejėgiškumas (<i>Helplessness</i>)	4 (2–7)	7 (6–10)	0,015	4 (1–9)	7 (6–10)	0,043
Padidinimas (<i>Magnification</i>)	3 (1–5)	3 (2–6)	0,232	3,5 (1–6)	8 (5–9)	0,036
Apmąstymas (<i>Rumination</i>)	5 (2–9)	7 (6–10)	0,032	5 (2–9)	7 (4–10)	0,293

KG – kontrolinė grupė; TG – tiriamoji grupė; IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *interquartile range*); SAS – skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Perspektyvus stebimasis tyrimas: poprocedūrinio prieigos vietos skausmo paplitimo ir rizikos veiksnių vertinimas

Transradialinės prieigos naudojimas PVAI labai sumažino su procedūra susijusias komplikacijas lyginant su transfemoroline prieiga. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose per metus atliekama daugiau kaip 2500 planinių PVAI per transradialinę prieigą. Prieigos vietos skausmą po PVAI gali sukelti kraujagyslių komplikacijos (išemija, trombozė, spazmas), tiesioginis ar netiesioginis nervų pažeidimas ir po procedūros atliekama žaizdos priežiūra (hemostazė).

Zwaan ir kt. aprašė po PVAI viršutinės galūnės disfunkciją, kurios paplitimas siekė iki 9,6 proc., ir nurodė, kad stiprus ūminis skausmas yra vienas iš galimų neigiamų simptomų, susijusių su šia procedūra [23]. Cheng ir kt. tyrime buvo vertintas su procedūra susijęs skausmas po 3 ir 24 valandų. Jie nustatė, kad skausmo intensyvumas po 3 valandų buvo 0–71 (diapazonas 0–100), o mediana – 9. Po 24 valandų skausmo intensyvumas mažėjo iki 0–40 (diapazonas 0–100), tačiau daugiau nei 50 proc. pacientų jautė lengvą vidutinio stiprumo skausmą [158]. Dharma ir kt. retrospektyvinio tyrimo išvada – stipraus prieigos vietos skausmo paplitimas yra apie 4,5 proc. Skausmas buvo įvertintas praėjus 1 dienai po PVAI procedūros. Autoriai pabrėžė, kad pradinis duomenų rinkimo protokolas nebuvo sudarytas prieigos vietos skausmui vertinti ir tirti [3]. Mūsų tyrimo stebėjimo laikotarpis buvo ilgesnis nei 3 mėnesiai. Nustatėme, kad ūminio skausmo paplitimas per 48 valandų laikotarpį keitėsi. Aukščiausias taškas buvo per pirmas 2 valandas, o po to jis mažėjo, tačiau intensyvumas išliko vidutinis per visą stebėjimo laikotarpį.

Ūminį skausmą galima apibūdinti kaip bet kokios traumos, operacijos, ligos ar medicininių procedūrų priežastį, trunkančią trumpą laiką ir išnykstančią, kai išgydoma pagrindinė priežastis. Žinoma, kad ūminis skausmas gali sukelti su stresu susijusią fizinę reakciją, galinčią paveikti širdies ir plaučių, medžiagų apykaitos bei kitas sistemas [159]. Skirtingi tyrimai nurodo skirtingus prieigos vietos ūminio skausmo išsivystymo po PVAI rizikos veiksnius. Šie rizikos veiksniai yra: mažas KMI, siauras riešas, lytis (moterys), hemostazė, stipininės arterijos trombozė, hematoma, prieigos bandymų skaičius ir radialinės arterijos skersmuo [3, 16]. Mūsų tyrime pagrindiniai prieigos vietos ūminio skausmo prognozavimo veiksniai buvo: baimė prieš PVAI, rankos patinimas po hemostazės ir prieigos vietos komplikacijos po procedūros (arterinis kraujavimas ir hematoma). Nustatyta, kad hematoma buvo pagrindinis prognozuojantis veiksnys per visą stebėjimo laikotarpį. Rankos patinimo po hemostazės mechanizmas gali būti susijęs su spaudžiamuoju tvarsčiu. Priei-

gos vietoje stabdant kraujavimą ir uždedant spaudžiamąjį tvarstį, dėl stipresnio veržimo gali būti sutrikdytas veninio kraujo grįžimas; tyrimo metu patinimas išliko 6–24 valandas po tvarsčio nuėmimo.

Skausmo valdymas pacientams, sergantiems IŠL, yra labai svarbus. Ne visi mūsų tyrimo pacientai vartojo skausmą malšinančius vaistus. Tai gali būti susiję ir su gydytojų įsitikinimais dėl skausmo po šios procedūros, ir su kultūriniais aspektais. Dauguma lietuvių linkę neatskleisti nerimo, depresijos ar skausmo (160, 161). Tarp pacientų vyrauja nuomonė, kad po procedūros ar operacijos skausmo galima tikėtis. Dėl to dažnai pacientai nurodo jaučiantys skausmą tik tada, jei tas skausmas yra nepakeliamas. Mūsų tyrime dauguma skirtų vaistų buvo NVNU ir tik keli atvejai, kai buvo vartojami stiprūs opioidai. NVNU daro didesnę neigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, o netinkamas opioidų vartojimas gali sukelti priklausomybę. Remiantis literatūra ir klinicine praktika, žinoma, jog geriausia skausmo valdymo strategija yra daugiamodalinis požiūris, galintis pagerinti paciento priežiūrą po procedūros ir užkirsti kelią lėtinio poprocedūrinio skausmo vystymuisi [22, 162].

Skausmas, trunkantis ilgiau nei įprastas gijimo laikotarpis po operacijos ar procedūros, yra nepageidaujamas reiškinys. Tarptautinės ligų klasifikacijos vienuoliktoji redakcija (TLK-11) apibrėžia lėtinį pooperacinį skausmą kaip skausmą, atsiradusį po chirurginės procedūros ir išliekantį po gijimo proceso mažiausiai 3 mėnesius po pažaidos [163]. Šiandien dauguma operacijų pereina nuo atvirų iki minimaliai invazinių procedūrų tikintis, kad pacientai patirs mažesnes pooperacines komplikacijas ir jaus mažesnio intensyvumo skausmą per ūmų ir lėtinį periodą. Tačiau literatūroje nurodoma, jog net ir po šių minimaliai invazinių procedūrų gali pasireikšti lėtinis skausmas [164–167]. Net ir minimali invazinė procedūra – pvz., PVAI, kuri dažniausiai laikoma neskausminga – reikalauja didesnės medicininės priežiūros, o norint išvengti ūminio skausmo išsivystymo, reikalinga daugiamodalinė analgezija. Nustatėme, kad prieigos vietos lėtinio skausmo išsivystymo tikimybė po PVAI yra 3,7 proc. Prognozuojantys veiksniai, lemiantys prieigos vietos lėtinio skausmo išsivystymą, buvo: diabetas, plaštakos neuropatija, hematoma ir nuolatinis skausmas po 12, 24 ir 48 valandų bei skausmo intensyvumas per 48 valandas po PVAI.

Van De Kerkhof ir kt. teigia, kad priešoperacinės gretutinės ligos ir negalia yra rizikos veiksniai, lemiantys kompleksinio regioninio skausmo sindromo išsivystymą [168]. Stebint mūsų tyrimo pacientus, nustatyta, jog diabetas buvo prognozuojantis veiksnys, lemiantis prieigos vietos lėtinio skausmo išsivystymą po PVAI. Krein ir kt. atkreipė dėmesį į tai, jog daugėjant sergančiųjų diabetu, potencialiai blogi skausmo valdymo rezultatai atsiranda dėl netinkamos cukrinio diabeto kontrolės ir savipriežiūros. Autoriai pažymi, kad kartu pasireiškiantis lėtinis skausmas taip pat blogina diabeto eigą, mažina aktyvumą ir sutrikdo savipriežiūrą [169]. Dėl to pastangos užkirsti kelią lėti-

nio skausmo atsiradimui po PVAI prisidėtų prie tinkamo diabeto valdymo, ir atvirkščiai.

Kiti labai svarbūs prognozuojantys veiksniai, kuriuos nustatėme prieigos vietos skausmo chroniškumui atsirasti, buvo nuolatinis skausmas per 12–48 valandas po PVAI ir skausmo intensyvumas 2–48 valandų stebėjimo taškuose. Todėl nustatėme koreliaciją tarp skausmo intensyvumo ir stebėjimo laiko: 2, 12, 24 ir 48 valandos bei 3 mėnesiai po PVAI. Pooperacinio skausmo tyrimai patvirtina, kad pagrindinis rizikos veiksnys, tiksliai prognozuojantis lėtinio skausmo atsiradimą po operacijos, yra ūminio pooperacinio skausmo stiprumas per pirmas dienas po operacijos [170–171]. Tačiau kiekvienoje populiacijoje prognozuojantys veiksniai gali skirtis. Nors buvo taikyti skirtingi hemostazės metodai ir negalėjome tiksliai įvertinti prieigos vietos dūrių bandymų, visgi ūminio skausmo stadijoje susidūrėme su pažįstamais prognozavimo veiksniais. Mūsų duomenys rodo, kad skausmo chroniškumo išsivystymą galima numatyti remiantis periprocedūriniais įvykiais: nuolatinio skausmu per ūminį laikotarpį ir komplikacijų bei gretutinių ligų (pvz., cukrinis diabetas) buvimu. Neuropatinis skausmas po operacijos yra pagrindinis veiksnys, lemiantis didesnę skausmo intensyvumą ir lėtinio skausmo išsivystymą [172]. Mūsų tyrime plaštakos neuropatija buvo diagnozuota per ūminį laikotarpį ir tai yra prieigos vietos lėtinio skausmo išsivystymo po PVAI prognozinis veiksnys. Šiame tyrime detaliau jis nebuvo tirtas, tačiau neuropatinį skausmą išsamiau tyrėme antroje darbo dalyje. Tikėtina, kad neuropatinio skausmo mechanizmu gali būti ilgalaikis stipininės arterijos punkcijos vietoje užspaudimas ir dėl to pažeista ar sužalota stipininio nervo sensorinė šaka, sukelianti neuropatinį skausmą ar rankos disfunkciją. Stipininės arterijos užspaudimas (hemostazė) gali sumažinti kraujotaką į aplinkinius audinius (pvz., raumenis), o išeminio raumens išskiriamas laktatas gali sukelti išeminį skausmą veikdamas sensorinius neuronus, inervuojančius raumenis [173]. Kita nervinių struktūrų pažeidimo priežastis gali būti hematoma, kuri gali dirginti arba spausti aplinkinius nervus [44].

Nustatytas prieigos vietos lėtinio skausmo paplitimas yra 3,7 proc. Skausmas per ūminį laikotarpį keitėsi, o dauguma prognozuojamų veiksnių buvo susiję su periprocedūrinėmis prieigos vietos komplikacijomis. Remdamiesi šiais duomenimis, atlikome atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą siekdami patikrinti hipotezę – daugimodalinis skausmo valdymas sumažins skausmo paplitimą ir skausmo intensyvumą ūminėje fazėje ir padės užkirsti kelią lėtiniam skausmui vystytis.

5.2. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas: daugimodalinis prieigos vietos skausmo valdymas

Prieigos vietos skausmas po PVAI minimas keliuose straipsniuose, kai problema nustatoma per ūminį laikotarpį, o stipraus skausmo paplitimas juose siekia iki 9,8 proc. [24, 146–148]. Šį poprocedūrinį skausmą dažniausiai apibūdina kaip su PVAI procedūra susijusią komplikaciją. Tačiau šis skausminis sindromas apima daugiau nei tik su komplikacija susijusį skausmą. Prieigos vietos skausmo mechanizmas apima visą periprocedūrinį laikotarpį ir yra susijęs su gretutinėmis paciento ligomis. Jis gali atsirasti procedūros metu (pvz., kraujagyslių spazmas), poprocedūriniu laikotarpiu (kraujavimas, hematomos susidarymas) ir gali būti su hemostaze susijęs prieigos vietos skausmas, priklausantis nuo taikytos hemostazės būdo, kuris kiekviename medicinos centre gali būti skirtingas. Priklausomai nuo skausmo fenotipo, skausmas gali būti nocicepcinis arba mišrus su neuropatinio skausmo komponentu [27]. Netinkamai valdomas ūminis skausmas gali progresuoti iki lėtinės būklės, dėl kurios pacientas gali tapti neįgalus. Lėtinis skausmas yra susijęs su gausiu analgetikų vartojimu ir linkęs sutrikdyti širdies ir kraujagyslių sistemos reguliaciją [174].

Lėtinio skausmo atsiradimą gali sukelti daugelis veiksnių, tačiau svarbiausia yra: stiprus skausmas per pirmas 24 valandas po intervencijos ir paciento juntamo skausmo trukmė [174, 175, 176]. Įvertinę pirminius savo darbo ir literatūros duomenis, šią problemą nagrinėjome taikydami DMSV metodą. DMSV turėtų būti pritaikytas konkrečiai procedūrai [177]. Pasirinkome DMSV modelį, skirtą ūminio nocicepcinio arba mišraus prieigos vietos skausmo sindromo valdymui po PVAI. Labai svarbu pasirinkti tinkamus NVNU, siekiant užtikrinti kuo stipresnį priešuždegiminį poveikį ir kuo mažesnę medikamentų nepageidaujamų reiškinių riziką pacientams, sergantiems IŠL. DMSV modelis turi būti ne tik veiksmingas, bet ir saugus. Šiuo atveju, svarbi tiek širdies ir kraujagyslių, tiek inkstų funkcija.

Tiriamajoje grupėje ibuprofenas (< 1200 mg) buvo pasirinktas kaip NVNU. Žinoma, kad ibuprofeno derinys su paracetamoliu yra veiksmingiausias malšinantis nocicepcinį skausmą ūminiu pooperaciniu laikotarpiu [178] ir rekomenduojamas mažomis dozėmis bei trumpalaikiam vartojimui pacientams, sergantiems nesunkia širdies ir kraujagyslių liga [179]. Standartinis kontrolinės grupės gydymas buvo ketoprofenas (NVNU) vienas ir/arba su morfinu. Nepaisant neigiamo morfino poveikio, jis atlieka skausmo malšinimo funkciją pacientams, sergantiems ūminiu vainikinių arterijų sindromu (ŪVAS) siekiant išvengti tolesnių išeminių pažeidimų. A. Cheno tyrimų išvados rekomenduoja nekeisti gairių ir nedaryti įtakos gydytojų praktikai, kol nėra atlikta daugiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, skirtų parodyti

neigiamus morfino vartojimo ūminio skausmo malšinimui rezultatus pacientams, sergantiems ŪVAS [180]. Schjerning Olsen ir kt. tyrimo duomenys rodo, kad didelės rizikos grupei po MI priskiriami vyresnio amžiaus žmonės, dažnai gydomi NVNU, taip pat pacientai, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Todėl, jei įmanoma, per ūminio skausmo malšinimo laikotarpį reikėtų vengti vartoti NVNU [181]. Širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra kintama ir priklauso nuo NVNU pasirinkimo ir dozės. Rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą NVNU dozę, o gydymas turėtų būti kuo trumpesnis. 2016 m. Europos kardiologų draugija pranešė, kad paracetamolis laikomas pirmos eilės pasirinkimo vaistu skausmui valdyti. Naproksenas arba maža ibuprofeno dozė (< 1200 mg) yra tinkamesni, jei pacientui reikia NVNU ir yra vidutinė arba didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika [182]. Visi NVNU veikia trombocitus, o didelės dozės gali padidinti kraujavimo riziką po operacijos ir sumažinti aspirino poveikį [183]. Žinoma, kad ibuprofenas gali trukdyti aspirinui patekti prie trombocitų ir gali panaikinti apsauginį aspirino poveikį [185]. Tolesni tyrimai rodo, kad tam tikras slopinimo laipsnis gali pasireikšti vartojant daugumą NVNU ir net kai kuriuos COX-2 inhibitorius. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija (FDA) teigė, kad ibuprofeną „reikia vartoti bent 8 valandas prieš arba bent 30 minučių po greito atpalaidavimo aspirino“ [185]. Tyrimo metu buvo laikytasi vaistų skyrimo gairių ir rekomendacijų.

NVNU poveikis sveikų asmenų inkstų funkcijai yra minimalus. Nepageidaujamos inkstų reakcijos pasireiškia 1–5 proc. visų pacientų, vartojančių NVNU. Tačiau pacientams, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija su kontrastine medžiaga, yra didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Be kraujo tūrio pokyčių, kontrastinės medžiagos naudojimas, kraujavimas ir nefrotoksiniai vaistai taip pat gali prisidėti prie inkstų pažeidimo išsivystymo po PVAI [186]. Inkstų funkcijos sutrikimas po PVAI ir lėtinė inkstų liga yra susiję su bloga prognoze. Ūminis inkstų pažeidimas (ŪIP) po PVAI yra svarbus rodmuo siekiant numatyti ilgalaikį mirtingumą ir gydymo rezultatus [187]. Visgi nė vienas iš mūsų pacientų prieš PVAI procedūrą neturėjo inkstų funkcijos sutrikimo, o po procedūros tam nebuvo nustatyta jokie neigiamo poveikio naudojant pasirinktą NVNU kaip DMSV dalį. Tačiau reikia daugiau stebėjimo ir atsitiktinių imčių, kontroliuojamų su ŪIP susijusių tyrimų po PVAI ir NVNU vartojimo.

Nefarmakologiniai metodai yra dar viena labai svarbi DMSV metodo dalis. Su procedūra susijusios prieigos vietos komplikacijos (hematomų susidarymas, rankos patinimas dėl hemostazės) ne tik sukelia prieigos vietos skausmą, bet ir laikinai apriboja viršutinės galūnės funkciją. Sudarytas pratimų po procedūros planas, parengtas kartu su kineziterapeutu, sumažina patinimą ir pagreitina hematomos išnykimą. Remiantis mūsų duomenimis, patinimas po

procedūros sudarė 60 proc., kiti literatūros šaltiniai taip pat nurodo patinimo išsivystymo galimybę [188]. Tiriamosios grupės pacientams, mūsų duomenimis, patinimas buvo dažnesnis nei kontrolinės grupės, tačiau patinimo išnykimo laikas tiriamojoje grupėje buvo trumpesnis, o tai rodo teigiamą fizinių pratimų rezultatą. Deja, buvo sunku įvertinti hematomos išnykimo laiką, nes stebėjimas vyko per nuotolį – telefonu, o pacientams buvo sunku savarankiškai nustatyti hematomos pokyčius. Prieigos vietos komplikacijos po procedūros gali sukelti skausmą, diskomfortą ar net viršutinės galūnės disfunkciją priklausomai nuo susidariusios hematomos dydžio. Mūsų tyrime skirtumo tarp grupių, vertinant prieigos vietos poprocedūrinės komplikacijas, nebuvo nustatyta. Hemostazės taikymo laikas tarp grupių taip pat nesiskyrė. Vyravo I–II tipo (pagal EASY klasifikaciją) hematomos, tačiau kontrolinės grupės pacientai per visą stebėjimo laikotarpį patyrė didesnius skausmo intensyvumo balus ($> 4/10$) lyginant su tiriamąja grupe. Tokie patys rezultatai nustatyti ir esant kitoms komplikacijoms. DMSV metodas davė teigiamų rezultatų kontroliuojant skausmą per ūminį laikotarpį po procedūros lyginant su „pagal poreikį“ režimu, kai buvo vartojami net stiprūs opioidai. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad skausmo paplitimas ir intensyvumas tiriamojoje grupėje buvo mažesnis lyginant su kontroline grupe. Statistinis ir klinikinis reikšmingumas ypač pastebimas praėjus 12 valandų nuo gydymo pradžios, o piką pasiekia po 48 valandų ir tęsiasi iki vieno mėnesio.

Neuropatinio skausmo komponentas yra vienas svarbiausių skausmo rizikos veiksnių ankstyvame ir vėlyvame periprocedūriniame etape. Literatūros duomenimis neuropatinio skausmo paplitimas po chirurginių intervencijų sudaro iki 40 proc. atvejų, o didžiausią riziką turi pacientai, kuriems buvo pažeista nervinė struktūra ar išsivystė komplikacijos [189]. Pastebėta, jog per procedūrą, kai naudojama kraujagyslinė prieiga, dažniausiai pažeidžiama jutiminė nervų struktūra. Dėl to atsiranda didelio intensyvumo skausmas, sukeliantis inervuojamos vietos funkcijos sutrikimą, sunkiai pasiduodantį gydymui įprastais medikamentais nuo skausmo [190]. Intensyvus skausmas su prieigos vietos dermatomos atsiradimu buvo nustatytas tik tiems pacientams, kurių DN4 balų suma buvo ≥ 4 . Dermatoma atspindėjo *n. medianus* ar *n. radialis superficialis* įsitraukimą į skausmo mechanizmą kliniškai nustatant hipoesteziją ar hiperalgeziją. Mūsų tyrimo metu tikėtinas neuropatinis skausmas dažniau pasireiškė kontrolinėje grupėje ir tiems pacientams, kurie patyrė su procedūra susijusias komplikacijas nepriklausomai nuo to, kuriai grupei jie buvo priskirti. Žinoma, kad neuropatinis skausmas ypač stiprina pooperacinio skausmo intensyvumą ir yra vienas iš rizikos veiksnių vystantis lėtiniam skausmui [47]. Tyrimų, susijusių su periprocedūrinio neuropatinio skausmo komponento paplitimu ir stebėjimu po PVAI, nėra. Literatūroje aprašyti tik pavieniai klinikiniai atvejai, kai yra pažeista nervinė struktūra po PVAI ir

dėl to vystosi neuropatinis skausmas [190, 191]. Nustatėme, kad tikėtino neuropatinio skausmo komponento paplitimas didesnis kontrolinėje grupėje, kai pacientų skausmo valdymas yra „pagal poreikį“, o tiriamojoje grupėje, skiriant DMSV modelį, jo pasireiškimas žymiai mažesnis; jam pasireiškus, skausmo intensyvumas siekia $\leq 4/10$ balų pagal SAS. Nustatyta DN4 balų koreliacija su skausmo intensyvumu kontrolinėje grupėje per visą atsitiktinių imčių tyrimo stebėjimo laikotarpį. Stebimuoju tyrimu nustatyta, kad patiriamas skausmas per ūmų laikotarpį gali prognozuoti vėliau išliekančią skausmą. Skausmo paplitimas ir jo intensyvumas per pirmas 48 val. yra nepriklausomas rizikos veiksnys išsivystyti lėtiniam skausmui po PVAI prieigos vietoje. Turint tyrimų rezultatus, galima kelti hipotezę – DN4 klausimyno duomenys ankstyvuoju laikotarpiu gali būti reikšmingas prognozinis veiksnys, padedantis identifikuoti padidėjusios rizikos pacientus, kuriems reikėtų taikyti DMSV modelį periprocedūrinio metu. Be abejo, tam reikėtų didesnės apimties atsitiktinių imčių tyrimų prieigos vietos lėtinio skausmo paieškai po PVAI.

Mūsų SKS rezultatai nebuvo informatyvūs dėl išliekančio subjektyvumo ir pacientų motyvacijos stokos pildant SKS anketą. Tyrime buvo įvertinti lyčių skirtumai, susiję su SKS balais ir skausmo intensyvumo balais intervencijos metu. Nustatėme, kad moterų SKS balas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų. Lyčių skirtumai, susiję su skausmu ir katastrofizavimu, buvo nagrinėjami ankstesniuose tyrimuose, kuriuose dažnai buvo pranešama apie moterų didesnę skausmo ir katastrofizavimo vertinimą [192]. Literatūroje nurodoma, jog moterys gali būti jautresnės ir mažiau toleruoti skausmingus dirgiklius dėl lytinių hormonų ir imuniteto skirtumų [193–194]. Atsižvelgdami į amžių ir SKS balus, nustatėme, kad SKS balai statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp amžiaus grupių ir buvo didžiausi tarp vyresnių nei 75 metų asmenų. Vyresnio amžiaus pacientai dažnai kenčia nuo gretutinių ligų, negalios, depresijos ir nerimo bei blogėjančios gyvenimo kokybės. Visi šie veiksniai gali turėti įtakos skausmo katastrofizavimui būdingoms mintims [195, 196]. Suren ir kt. nerado jokių SKS skirtumų tarp skirtingo amžiaus grupių, tačiau Park ir kt. nustatė, kad katastrofizavimo rizika didėja su amžiumi; nors rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi [196, 197]. Svarbu pažymėti, kad Suren ir kt. tyrime vyriausias pacientas buvo 69 metų amžiaus, o mūsų tyrimas parodė, kad didžiausi SKS balai nustatyti vyresniems nei 75 metų pacientams. Tyrimo metu norėjome nustatyti, ar SKS susijęs su ūminiu skausmu po PVAI ir ar SKS gali būti naudojama prognozuojant ūminį skausmą po PVAI procedūros. Deja, neradome reikšmingo ryšio tarp SKS balo ir skausmo intensyvumo nei procedūros metu, nei po jos. Dauguma pooperacinio skausmo tyrimų atliekami pacientams po didelės apimties operacijų, o duomenų apie SKS ir poprocedūrinį skausmą yra nedaug [198, 199]. Nors izoliuoto ūminio skausmo lygis tarp tokių operacijų ir nedidelių procedūrų gali būti

panašus, tačiau audinių traumos mastas yra žymiai didesnis lyginant su tuo, kurį patiria pacientai po transradialinės PVAI. Kai kurie tyrimai rodo, kad skausmo katastrofizavimas gali būti susijęs su lėtiniu skausmu, ilgesniu atsigavimu ir didesniu neįgalumo lygiu [200, 201]. Autoriai teigia, kad skausmo katastrofizavimas gali prisidėti prie jautrumo skausmui per centrinės nervų sistemos atliekamą su skausmu susijusios informacijos apdorojimą, tačiau aiškūs mechanizmai dar nėra nustatyti [201]. Nedaug tyrimų nagrinėja ryšį tarp skausmo katastrofizavimo ir ūminio skausmo. Khan ir kt. tyrė pacientus, kuriems buvo numatyta atvira širdies operacija, siekdami nustatyti ryšį tarp katastrofizavimo ir pooperacinio skausmo intensyvumo. Jų rezultatai parodė, kad pacientai, kuriems priešoperacinio SKS balai buvo didesni, buvo linkę pranešti apie didesnę pooperacinio skausmo intensyvumą [115]. Sommer ir kt. tyrė ryšį tarp priešoperacinio katastrofizavimo ir ūminio skausmo po ausų, nosies bei gerklės operacijos ir priėjo prie išvados, kad katastrofizavimas yra geras pooperacinio skausmo prognozavimo veiksnys [202]. Viena iš priežasčių, kodėl mūsų rezultatai nerodo reikšmingo ryšio tarp skausmo katastrofizavimo balų ir skausmo po procedūros gali būti ta, kad PVAI per stipininę arteriją yra mažiau skausminga procedūra nei didesnės apimties operacijos, todėl pacientai nurodė mažesnius skausmo balus. Tačiau suskirsčius pacientus į skausmo intensyvumo pogrupius, kai skausmas yra > 4 ir mažesnis ar lygus 4, statistiniai skirtumai randami – nustatomi didesni SKS balai grupėje, kurios intensyvumas yra > 4 balų.

Šiame tyrime nustatėme, kad DMSV intervencija sumažina prieigos vietos skausmo paplitimą ir skausmo intensyvumą per ūminį laikotarpį po PVAI. Dažna su hemostaze susijusi komplikacija buvo rankos patinimas ir komplikacija, susijusi su hematomos išsivystymu po procedūros. TG skausmo pogrupyje $> 4/10$ balų parodė prieigos vietos skausmo susijusio su komplikacijomis po PVAI, sumažėjimą. Su hemostaze susijęs patinimo išnykimo laikas tiriamojoje grupėje taip pat buvo trumpesnis. Kontrolinėje grupėje nustatytas dažnesnis galimo neuropatinio skausmo paplitimas, o galimo neuropatinio skausmo prognoziniai veiksniai yra: spaudžiamojo tvarsčio buvimas, rankos patinimas dėl hemostazės bei prieigos vietos komplikacijos po PVAI. Katastrofizavimo balai tarp grupių nesiskyrė ir nebuvo nustatyta ryšio tarp skausmo intensyvumo ir katastrofizavimo balų. Tačiau skausmo intensyvumo pogrupiuose ankstyvuoju laikotarpiu po PVAI buvo nustatytas reikšmingai didesnis bendras SKS balas abiejose grupėse.

Remiantis pirma stebimąja studija ir atsitiktinių imčių studija, galima kelti naują hipotezę – gera prieigos vietos skausmo intensyvumo ir paplitimo kontrolė per ūminį laikotarpį gali padėti išvengti lėtinio skausmo atsiradimo po PVAI. Šis tyrimas yra pirmas tokio pobūdžio poprocedūrinio ar su procedūra susijusio skausmo valdymo tyrimas. Todėl reikėtų atlikti daugiau atsitiktinių

imčių kontroliuojamų tyrimų su kitais galimais skausmo valdymo modeliais ir nustatyti saugiausią ir geriausią DMSV modelį, analizuojantį lėtinio skausmo prevenciją poprocedūriniu laikotarpiu.

TYRIMO TRŪKUMAI

Tyrimo trūkumai yra šie: jis yra vieno centro, sudarytas iš dviejų imčių (prospektinis stebimasis ir atsitiktinių imčių), atsitiktinių imčių tyrimui nebuvo taikytas aklasis metodas, o esant hemostazei, buvo naudojamas vienas specifinis prieigos vietos užspaudimo metodas. Skausmą malšinančius vaistus kontrolinėje grupėje individualiai taikė paciento gydytojas, todėl tyrėjai jų paskyrimams įtakos neturėjo. Be to, šiame tyrime skausmui vertinti buvo naudojamos žodinė skausmo intensyvumo vertinimo skalė ir skaitmeninė skausmo intensyvumo vertinimo skalė, pagrįstos subjektyvia skale. Atsitiktinių imčių tyrimui taikyta analizė pagal protokolą (*as per-protocol*). Nors mūsų komanda buvo labai griežta duomenų rinkimo klausimu, vis dėlto negalima atmesti metodologijos šališkumo. Be to, negalėjome stebėti pacientų namuose ir nežinome, ar jie atliko pratimus taip, kaip buvo išmokyti. Todėl per visą stebėjimo laikotarpį turėjome pasitenkinti jų atsakymais telefonu.

SKS yra subjektyvus klausimynas, kurį pildant buvo svarbus pacientų atvirumas ir noras bendradarbiauti, tačiau to negalėjome užtikrinti. Anketa buvo pildyta tik prieš procedūrą, todėl nebuvo duomenų, leidžiančių ištirti galimą skausmo ir SKS koreliaciją visais laiko momentais.

Neuropatinio skausmo vertinimą atliko tyrėjai, kurie pagal profesiją buvo gydytojai anesteziologai ar skausmo medicinos gydytojai. Išsamesniam pacientų ištyrimui nebuvo gydytojo neurologo. Visi duomenys pagrįsti neurologiniu ištyrimu skausmo medicinos gydytojo (gyd. anesteziologo), kuris buvo išlaikęs Europos skausmo medicinos egzaminą ir turėjo 5 metų šio darbo patirtį.

IŠVADOS

1. Per ūminį laikotarpį skausmas keitėsi; Vidutinio intensyvumo skausmą jautė 50 procentų pacientų per pirmas 2 valandas po procedūros. Prieigos vietos skausmas po 3 mėnesių išliko 3,7 proc. (6/161) atvejų.
2. Dauguma rizikos veiksnių buvo susiję su prieigos vietos periprocedūrinėmis komplikacijomis. Hematoma buvo pagrindinis prognozinis rizikos veiksnys per visą stebėjimo laikotarpį. *Tikėtino* neuropatinio skausmo pasireiškimas nustatytas statistiškai patikimai dažnesnis po įvykusių prieigos vietos komplikacijų po PVAI procedūros. *Tikėtino* neuropatinio skausmo pagrindiniai prognoziniai veiksniai buvo šie: spaudžiamasis tvarstis, rankos patinimas dėl hemostazės ir komplikacijų po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos pasireiškimas prieigos vietoje.
3. Prieigos vietos skausmo išlikimo po 3 mėnesių prognozuojantys veiksniai: diabetas, viršutinės galūnės periferinė su prieigos vieta susijusi neuropatija, hematoma, išliekantis skausmas ir skausmo intensyvumas (didinantis tikimybę 3 kartus, už kiekvieną papildomą intensyvumo vieneto padidėjimą) per pirmas 48 valandas po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos.
4. Daugiamodalinio skausmo valdymo modelis sumažino prieigos vietos skausmo pasireiškimą ir skausmo intensyvumą (po 12 val. tiriamojoje grupėje niekam nepasireiškė skausmas ir skausmo intensyvumas buvo < 4/10 balų trijų mėnesių laikotarpyje) bei *tikėtiną* neuropatinio skausmo atsiradimą ankstyvuoju laikotarpiu po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos.

REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos šiai populiacijai yra:

1. Norint laiku nustatyti pasireiškianti skausmą pacientams po PVAI, tikslinga skausmą vertinti procedūros metu, 2 val., 12 val. po procedūros ir 1 kartą per parą pacientui gulint stacionare. Galima naudoti žodinę skausmo intensyvumo vertinimo skalę (ŽAS) ir skaitmeninę skausmo intensyvumo vertinimo skalę (SAS).
2. Tyrimo metu nustatyti rizikos veiksniai veda link rekomenduotino paciento stebėjimo ūmiu po procedūriniu metu. Dienos stacionaro atveju išleidžiant pacientą į namus, rekomenduoti prieigos vietos skausmo stebėjimą ir skausmo valdymą paskirti šeimos gydytojo priežiūrai.
3. Stebėjimo ir prieigos vietos galimo skausmo gydymo rekomendacijos stacionare pavaizduotos priede Nr. 6. Nustačius prieš procedūrinius rizikos veiksnius (diabetas, procedūros baimė) ir SAS > 4 balų, gali būti pradėtas DMSV toliau stebint pacientą stacionare po procedūros ir vertinant SAS vieną kartą per parą.
4. Stebėti pacientą dėl galimų prieigos vietos komplikacijų išsivystymo; joms pasireiškus, pradėti DMSV (jei nebuvo pradėtas) ir DN4 vertinimą, kuriam esant ≥ 4 balams, rekomenduojama gydytojo neurologo ar skausmo specialisto konsultacija.

SUMMARY

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) has become the dominant revascularization technique in Europe over the past decade and is considered the gold standard for the treatment of ischemic heart disease (IHD). Radial artery (trans-radial) access is increasingly replacing the femoral artery as the first-line approach. Trans-radial access has been shown to reduce the risk of vascular complications and is associated with shorter hospital stays, earlier mobilization, and higher patient satisfaction. Despite the advantages of the trans-radial approach, complications at the access site are possible during the procedure, including vasospasm, bleeding, and damage to the surrounding upper limb structures, which may require surgical treatment. Local complications at the access site can lead to adverse outcomes such as acute pain, upper limb dysfunction after PCI, and the complex regional pain syndrome. Improper management of acute pain at the local access site can lead to the development of chronic pain, which can significantly impair the patient's quality of life and may become a cause of disability.

Despite the intervention being minimally invasive, high-intensity pain can be felt at the access site, which can become a chronic condition. The multimodal pain management (MPM) model may reduce the incidence and intensity of local access site pain after PCI in patients with IHD. No prospective clinical studies have been conducted to examine the impact of multimodal acute pain management on post-procedural pain management outcomes in this patient population. We hypothesize that the MPM model will reduce the intensity and occurrence of access site pain in patients with CHD after PCI.

Aim

To determine the prevalence of radial artery access site pain and the impact of multimodal pain management on access site pain after percutaneous coronary intervention.

Objectives

1. To investigate the prevalence and intensity of access site pain after percutaneous coronary intervention.
2. To assess potential factors influencing the development of access site pain after percutaneous coronary intervention.
3. To identify potential prognostic risk factors for the transition of access site pain to a chronic process.

4. To assess the impact of multimodal pain management on access site pain (occurrence, intensity and complications after percutaneous coronary intervention).

Scientific novelty of the work

This study evaluates for the first time the pain syndrome associated with a minimal invasive procedure and its transition from the acute phase to the chronic phase in patients after percutaneous coronary intervention during a 3-month follow-up period. During the study, demographic, clinical, procedural and psychological factors that may affect the intensity of pain and its persistence were comprehensively analyzed. A safe multimodal pain management model has been developed and looked over in a randomized trial. In addition, this is the first randomized trial to examine the effect of multimodal pain management in patients after PCI, when pharmacological and non-pharmacological pain management approach were used.

It is expected that the periprocedural recovery period will be improved by implementing recommendations for monitoring and managing acute post-procedural pain in patients with IHD after PCI. It is likely that the risk of developing chronic access site pain and complications will decrease after PCI, and the need for additional testing and interventions will decrease. Also, serious conditions requiring urgent decisions or consultations (e.g., a neurologist with a neuropathic pain component) will be detected in a timely manner. Increased patient satisfaction and optimized resource use will help improve the quality of health care, and updated knowledge will be integrated into medical education programs.

METHODS AND STUDY DESIGN

The study consisted of two main parts. The first part was a prospective observational study, the aim of which was to determine the occurrence of acute access site pain and its transition to a chronic process, as well as possible prognostic factors. The second part consisted of a randomized study, in which, based on the results of the first part of the study, we created a MPM model. In it, the patient sample was divided into control and study groups. The control group was assigned standard access site pain treatment after PCI, and the study group was assigned to MPM.

Ethical aspects

The study was approved by the Regional Ethics Committee. The randomized trial was registered with the Australian and New Zealand Clinical Trials

Registry, ID number: ACTRN12618001699257 (<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12618001699257>). All patients were properly informed before the procedure and gave written consent to participate in both studies.

Prospective observational study: assessment of the prevalence and risk factors for procedure-related access site pain

Study design and sample size

This is a prospective observational study. Data from patients (n = 161) who underwent elective (non-urgent) percutaneous coronary intervention using trans-radial access were collected. Patients who underwent percutaneous coronary intervention and completed the follow-up period were consecutively enrolled. Some patients were lost to follow-up because we could not contact them (incorrect phone number was provided). The study design is presented in Figure 1.

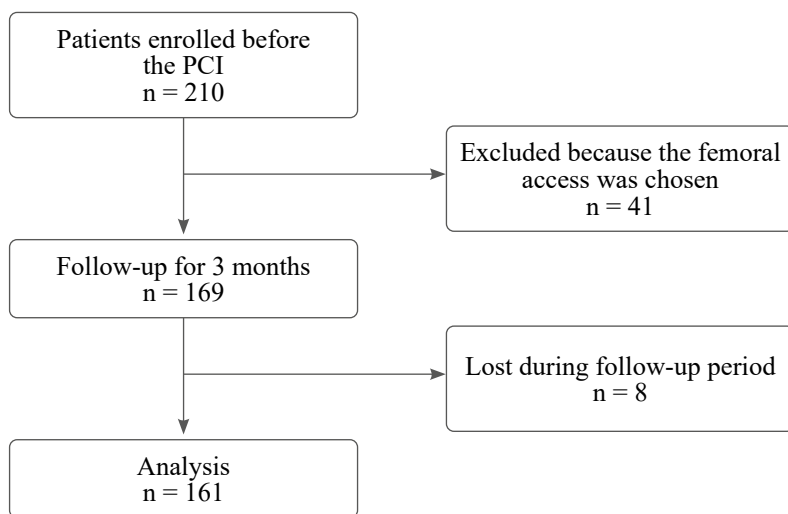


Fig. 1. Study flow chart

PCI – percutaneous cardiac intervention.

The study enrolled adult patients (≥ 18 years) with ischemic disease undergoing elective percutaneous coronary angiography. Patients younger than 18 years of age, those with limited self-expression, severe mental illness, or an acute coronary syndrome (unstable angina and ST or non-ST elevation myocardial infarction) as well as NYHA class III-IV patients were not included in the study.

The sample size was calculated based on the prevalence of access site pain after PCI determined in studies. With 95% confidence level, α 0.05, the minimal sample size required was $n = 157$.

In order to determine the prevalence of access site pain and the prognosis of chronicity after PCI, the following factors were analyzed.

Demographic factors:

1. patients' age,
2. sex,
3. body mass index > 25 ,
4. fear before the procedure (Yes/No).

Comorbidities:

1. arterial hypertension,
2. diabetes,
3. dyslipidemia,
4. depression,
5. rheumatoid arthritis,
6. carpal tunnel syndrome and other comorbidities.

Peri-procedural factors:

1. pain intensity,
2. duration of intervention,
3. arterial bleeding from the puncture site,
4. swelling of the hand after hemostasis,
5. time of pressure on the interventional wound after PCI,
6. hematoma at the puncture site,
7. pseudoaneurysm,
8. arterial thrombosis,
9. arteriovenous fistula,
10. neuropathy of the access site (hand),
11. infection of the intervention site,
12. acute access site pain after the procedure

Measurements

Pain intensity was assessed using a verbal pain rating scale (VRS): no pain – 0, mild – 1, moderate – 2, severe – 3, very severe – 4, and worst possible pain – 5 points.

The nature of the pain was left to the patient to assess, with several pain-describing words provided as help (“stabbing”, “stinging”, “burning”) and the option to record a description of the pain experienced, as well as the option “other”. The prevalence and intensity of pain were monitored at the

following points: immediately after the procedure, after 2 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, and 3 months after the PCI in the hospital or after discharge home. Evaluations were conducted via telephone interview. In this manner, all stages of pain – acute, subacute, and chronic – were covered. Patients who agreed to continue participating in our study and provided their contact details were interviewed by telephone. Patients who were recommended for surgical treatment after PCI during the same hospitalization (aortic-coronary artery bypass grafting) were excluded from further interviews. Chronic access site pain was defined as pain lasting longer than 3 months after the PCI.

Randomized controlled trial: multimodality access site pain management

Sample size and study participants

The sample size was calculated based on the prevalence of acute pain after PCI with a 4% margin of error, 95% confidence level, and $\alpha = 0.05$. After calculations using the formula, we estimated that the minimum sample size should be at least 39 participants for both groups (in total, 78). Patients scheduled for a PCI procedure at the Department of Cardiology of the Kaunas Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences were included in this single-center randomized controlled trial. Figure 2 shows the patient enrollment scheme. The first enrollment took place on December 1, 2018, and the last one was on December 31, 2021.

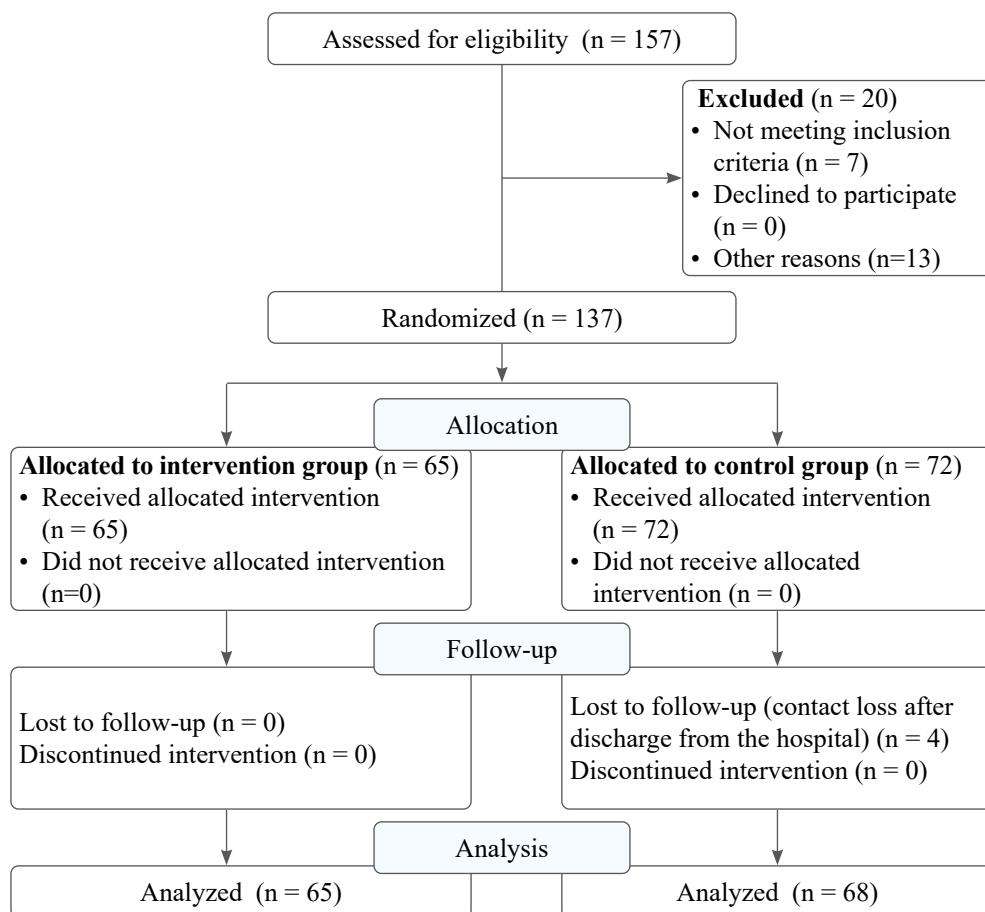


Fig. 2. Study flow chart

Inclusion criteria for the study:

1. Adults (≥ 18 years);
2. Patients with ischemic heart disease;
3. Class I–II (Killip/NYHA) heart failure;
4. Those who gave a written consent, and
5. Individuals who had no allergies or other known contraindications to the use of painkillers.

Exclusion criteria:

1. Patient refusal to participate in the study;
2. Class III-IV (Killip/NYHA) heart failure, liver, kidney, or other known diseases;
3. Allergy to drugs that will be used during the study;

4. Patients who took painkillers for other pain conditions before the study;
5. Local access site pain before the procedure;
6. Pregnancy or breastfeeding.

Standard care and interventional treatment

The intervention group (IG) was given multimodal pain relief: a combination of paracetamol with NSAIDs (2 drugs that act synergistically) and physiotherapy. During the PCI procedure, patients were given 1 g of paracetamol intravenously and 600 mg of ibuprofen per day orally for the first 24 hours after the procedure. The treatment regimen was prepared in accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of acute postoperative pain set by the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences (LSMUL) Kaunas Clinics.

A physiotherapist individually trained the patients to exercise the limb. After assessing the possible risk of bleeding, the exercises were started 24 hours after the procedure. The patient repeated the exercises 2–3 times a day for one week. No target heart rate was set. If the pain increased during the exercise, the patient stopped the exercises and informed the investigator.

The control group (CG) received pain medication provided by the cardiologist who cared for the patient after the PCI procedure. The pain medication was administered according to the pain management practice of the Department of Cardiology of the LSMUL Kaunas Clinics. For pain management after PCI, ketoprofen was administered intravenously “as needed” up to the maximal daily dose; if pain persisted, tramadol 50 mg orally or intramuscularly or strong opioids (morphine orally or intramuscularly) in “as needed” regimen was used. For pain relief, local measures (ice and heparin sodium gel) were applied in patients of both groups as needed.

Randomization

The study was designed as a randomized controlled prospective parallel group study. During the study, patients were allocated in a 1:1 ratio. The randomization list (simple randomization protocol) was generated using the Research Randomizer (<https://www.randomizer.org/>). A sealed envelope was used to conceal the assignment, which was opened on the day of the procedure by a separate investigator who enrolled the patient in the study.

Outcomes

Demographic and baseline data were collected before the PCI procedure. Primary endpoints were assessed during the procedure and at 2, 12, 24, and

48 hours, 1 week, and 1 and 3 months after the procedure. The primary outcome measure was the prevalence, nature, and intensity of site pain during the follow-up period. The numerical pain rating scale (NRS, 0–10) was chosen to assess pain intensity. The nature of the pain was left to the patient to assess, providing several pain-describing words for assistance (e.g., “stabbing”, “stinging”, or “burning”) and giving the option to record a self-reported description as well as the option “other”.

Secondary outcomes were site complications and neuropathic pain assessed using the DN4 questionnaire (Appendix 2). The DN4 questionnaire evaluation was performed with the pressure dressing applied 2 hours after the PCI and 1 hour after the dressing was removed. The catastrophizing scale was assessed as follows.

The presence of neuropathic pain was assessed based on the diagnostic criteria for neuropathic pain (prepared by the IASP Neuropathic Pain Interest Group experts):

1. Pain consistent with the topographic neuroanatomical innervation area.
2. History suggesting damage to a part of the peripheral or central somatosensory nervous system.
3. At least one neurological examination confirming neuroanatomical damage.
4. Examination demonstrating the presence of a disease or nervous system damage causing neuropathic pain.

True neuropathic pain was diagnosed in the presence of criteria 1, 2, 3, and/or 4. Probable neuropathic pain was diagnosed in the presence of criteria 1, 2, and 3 or 4. Possible neuropathic pain was diagnosed when criteria 1 and 2 were present. It should be noted that a prerequisite for the diagnosis of neuropathic pain is the presence of direct and indirect signs of sensory neuropathy. In our study, neuropathic pain was considered probable when DN4 was > 4 and pain was observed along the dermatome of the involved nerve on clinically objective examination.

The neuropathic pain component was assessed using the DN4 scale and a clinical examination at the bedside. The first assessment was conducted during hemostasis, the second – 2 h after PCI, and then the examination was repeated after the removal of the pressure dressing.

Access to the PCI site by introducing a catheter through the radial artery

The access method, catheter size, the parameters of the guiding catheter, drug therapy, and other materials were left to the discretion of the interventional

cardiologist. In the trans-radial site access method, the artery was identified according to anatomical landmarks. Before the cover was placed, a local anesthetic (0.5–1 mL of 1% lidocaine) was injected subcutaneously. After the PCI, hemostasis was ensured by applying a pressure bandage to the wrist at the puncture site, which was started to be loosened 4 hours after the procedure and was gradually loosened until it was safe to completely remove it.

All complications were monitored clinically and were confirmed by specialist and/or instrumental examination. A hematoma was defined as a palpable mass greater than 3 cm in diameter, measured with a tape measure using the EASY (Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries Study) hematoma grading scale. According to that scale, grade 1 is a superficial hematoma 5 cm in length from the puncture (access) site. Grade 2 is a 10-cm hematoma with moderate muscle infiltration. Grade 3 is defined as a forearm hematoma with muscle infiltration below the elbow. Grade 4 involves the extension of the hematoma above the elbow. Grade 5 requires urgent surgical treatment and is called a compression syndrome. Thus, based on the degree of the hematoma, the patients were prescribed treatment according to the local protocol of the hospital's Department of Cardiology at that time. Hand purpura (ecchymosis) is a discoloration of the skin of the hand after hemostasis following a PCI procedure. Hand swelling is defined as swelling of the hand after hemostasis.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS statistical software v. 20.0 IBM and Microsoft Office Excel 2010.

The following statistical characteristics were used to describe the data. Normally distributed continuous variables (n) were presented as mean $\pm$ SD and were compared using Student's t test. Categorical data were presented as median, interquartile range, minimum and maximum values, and percentage, and were statistically tested using the Chi-square (χ^2) or Fisher and Mann-Whitney test, where appropriate.

Univariate linear logistic regression analysis was used to identify prognostic factors and prognostic models for access site pain.

The relationship between variables was assessed by Spearman's rank correlation analysis. All differences were considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

Multivariate analysis of variance (MANOVA) was used in the case-control study to determine whether there were any differences between independent groups in terms of pain intensity during the follow-up period. The analysis of case-control data was performed per-protocol. All differences were considered

to be statistically significant when $p < 0.05$. Risk units were calculated based on the strength of the association. Nominal variables were assessed using the contingency coefficient, and the ordinal scale was Kendall tau-c.

STUDY RESULTS

A prospective observational study: assessing the prevalence and risk factors for access site pain

General characteristics of the subjects

A total of 210 patients were enrolled in the study before the PCI. Of those, 19% ($n = 41$) were excluded from the study because the femoral artery access was chosen. Additionally, 8 patients were lost to follow-up ($n = 169$) because they could not be contacted by telephone. All patients had ischemic heart disease (IHD) with a mean duration of 10 years. The majority of the patients were male. Diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia constituted the largest proportion of comorbidities. The mean age of the subjects was 66 years.

Development of pain and predictors of chronic pain

The prevalence of pain immediately after the procedure was 29%, then jumped to 54% within 2 hours and decreased to 3.7% (in 6 patients) 3 months after PCI. These 6 patients also reported persistent pain during the first 2 days after the intervention, except for two patients who did not report pain 48 hours after the PCI. However, after 3 months, all 6 patients experienced local access site pain.

The patients were asked to describe their pain. They used the following pain-describing words: stabbing, stinging, burning, dull, or unpleasant. The most frequently used word was dull (60–80%); the patients noted that they felt stabbing pain during all follow-up assessments, while descriptions of pain as burning or unpleasant were less common.

To identify potential predictors of acute pain after PCI, demographic and procedure-related factors were analyzed. The main consistent predictors of acute pain were access site complications after PCI, hematoma, and the total number of predictors. These factors were associated with a 2- to 8-fold increased likelihood of acute pain within 2 to 48 hours after the PCI ($p < 0.05$). In addition, in the very early stages after the PCI (2 to 12 hours), arterial bleeding from the access site and swelling of the hands after hemostasis were also strongly associated with the presence of acute pain. It is noteworthy that the pressure dressing was kept firmly at the puncture site for 6.74 ($\pm$

1.77) hours after the intervention. Fear of the PCI procedure also had some predictive value for acute pain, but only 12 hours after the procedure.

To investigate whether the presence of pain at different observation times had a predictive potential for the persistence of pain in the future, we calculated a correlation matrix. The results showed that the correlations of pain intensity at different time points were moderate throughout the study period (0.32 or higher). However, there was a tendency for the correlations at adjacent time points to be stronger (0.6–0.7). Chronic pain most strongly correlated with pain intensity 24 hours after the procedure (0.47), $p < 0.001$.

We also analyzed potential predictors of the development of chronic pain at the local access site. Here, we included factors such as the demographic profile, comorbidities, procedure-related indicators, and acute pain characteristics. The results of the study showed that acute pain after the PCI procedure – starting from pain immediately after the procedure and ending 48 hours after it – was the strongest and most consistent predictor of the development of chronic pain. The presence of acute pain was a stronger predictor of chronic pain when measured 24 and 48 hours after the procedure (odds ratio 48.7 and 23.5, respectively), although previous acute pain after the procedure was also significantly associated with the development of chronic pain at 3 months ($p < 0.05$). The intensity of acute pain was also a consistent predictor of chronic pain, increasing the odds by 2.56 - 3.58 times ($p < 0.05$) for each additional point increase in intensity (range 0 to 5). In addition to pain-related measures, three other factors were significantly predictive of chronic pain. These were the development of hand neuropathy at the local access site (OR = 19.93), hematoma (OR = 6.48), and diabetes (OR = 5.77). It should be noted that access site complications after PCI reached borderline significance for chronic pain with HR = 5.66 ($p = 0.057$). All other analyzed parameters were not significantly associated with the development of chronic pain 3 months after the PCI.

Pain control

Pain relief was prescribed by the treating physician when the patient complained of local access site pain. The physician's prescription sheet indicated that the medication was prescribed "as needed." At various points in time, pain relief was prescribed in 9–24% of all patients who underwent PCI. NSAIDs (ketoprofen and ibuprofen) were used in most cases, and strong opioids (10 mg of morphine intravenously) were prescribed in a few cases. The use of a pharmacological pain relief was effective in most patients, ranging from 50 to 100% of all patients receiving pain relief.

Randomized controlled trial: multimodal access site pain management

General characteristics of the subjects

A total of 157 patients were included in the study; 13% ($n = 20$) of the patients were excluded from the study due to non-compliance with the criteria ($n = 7$), planned surgical treatment after PCI ($n = 4$), or a different access chosen for the intervention ($n = 9$). Thus, all in all, 137 patients participated in the randomization, but 4 participants were lost to follow-up during the study period (for unknown reasons, it was not possible to contact them by phone).

The study sample consisted of 66% of men and 34% of women. The mean age of the patients in the control (CG) group was 64.1 (± 10.5) years, and in the intervention (IG) group, it was 64.6 (± 12.3) years. Patients in the CG group had ischemic heart disease (IHD) for a mean period of 3 years, and in the IG group – 4 years. PCI was performed in 60% of cases due to stable angina. In 80% of cases, the procedure was performed by a senior cardiologist, and in 40% of cases, the procedure was performed for the first time.

Pain control

Patients in the intervention group were treated according to the established protocol, and in the control group – “as needed”. The “as needed” regimen in the control group was as follows: during the procedure, 0.9% ($n = 1$) of the patients received a strong opioid (morphine, intravenously), and immediately after the PCI, 1.5% ($n = 2$) of the patients received NSAIDs (ketoprofen, intravenously) and strong opioids (morphine, intravenously). Two hours after the PCI intervention, 6.8% ($n = 9$) of the patients received NSAIDs ($n = 7$) and strong opioids ($n = 2$). At 12 hours after the PCI, 6% of the patients were administered only NSAIDs (ketoprofen, intravenously), and after 24 hours, no painkillers were given. No side effects of the prescribed NSAIDs (in either the CG or the IG) were recorded during the observation period. It is important to note that patients reported nausea and vomiting when strong opiates were used.

For pain relief and treatment of local complications (hematomas), in both groups, local measures (ice and heparin sodium gel) were applied according to the procedure. In total, local measures were applied in 20 patients, of which in the CG – in 45.0% of cases, and in the IG – in 55.0% of cases ($p = 0.552$).

Prevalence of local access site pain

The prevalence of local access site pain decreased during the 3-month observation period. The highest pain point was observed immediately after the procedure (CG – 60%, IG – 48%), after 2 hours (CG – 79%, IG – 65%), and after 12 hours (CG – 59%, IG – 43%). The lowest point during the observation period was after 3 months (CG – 4.4%, IG – 1.5%). A statistically significant difference between the groups was found after 24 hours, after 48 hours, after 1 week, and after 1 month following the procedure.

The nature of the pain did not differ statistically significantly between the groups. During the first 24 hours, the predominant pain-describing words used by the patients were “stinging”, “burning”, “stabbing”, “tightening”, and “tingling”. From the 48th hour onwards, such descriptions of pain as “unpleasant” or “shooting” pain appeared. After three months, only throbbing and tingling pain was observed.

During the observation period, the mean scores of the pain intensity scale for the access site were statistically significantly higher in the control group (Wilks’s $\lambda = 0.84$ $F(7.125) = 3.37$, $p = 0.002$). The highest point of pain intensity was 2 hours after the PCI procedure (IG – 2.17 ± 2.07 ; CG – 3.53 ± 2.69), and the lowest point was 3 months later (IG – 0.02 ± 0.12 ; CG – 0.09 ± 0.45). In order to determine a clinically significant difference in the prevalence of access site pain between the study and the control groups, pain intensity was divided into subgroups (NRS): $\leq 4/10$ points and $> 4/10$ points. In the intervention group, the prevalence of access site pain was lower in the subgroup with pain intensity $> 4/10$ points. After 12 hours, no one in the intervention group experienced pain intensity $> 4/10$ points.

During the one-month follow-up period, the prevalence of access site pain intensity $> 4/10$ points in the control group was 32.4–4.4%. The highest point in the prevalence of pain intensity in the $> 4/10$ -point subgroup was after 2 hours (32.4%) after the PCI, and the lowest point was after 48 hours (4.4%). Access site pain intensity after 3 months was $\leq 4/10$ points in both groups.

The prevalence of access site-related complications after the PCI did not differ between the groups, only the prevalence of hand swelling after hemostasis was statistically significantly higher in the intervention group (CG – 50% ($n = 34$); IG – 72.3% ($n = 47$), $p = 0.008$). The resolution of the swelling after the PCI was also faster in the intervention group, 46.7 ± 39.1 and 29.0 ± 16.6 hours, respectively ($p = 0.045$; $\tau_c = 0.251$). Hematoma was the most common access site complication after the PCI: it occurred in 26% ($n = 16$) of cases in the intervention group and in 13% ($n = 9$) of cases in the control group. According to the EASY classification, hematoma grades on the assessment scale were I-II. In cases of hematoma developing at the access

site, pain intensity was statistically significantly lower in the intervention group (Wilks's $\lambda = 0.812$ $F(8.110) = 3.187$, $p = 0.003$). It is noteworthy that in the control group, in the presence of grade III hematoma according to the EASY assessment scale, all patients ($n = 2$) experienced pain $> 4/10$ points ($p = 0.038$) ($p = 0.038$). In the intervention group, one patient had a grade III hematoma according to the EASY classification, and the NRS was $\leq 4/10$ points. No significant differences were observed at other time points.

In the control group, patients who developed access site complications had statistically significantly higher pain intensity scores in the pain intensity subgroup ($> 4/10$ points) after the PCI at the 1-month follow-up evaluation. During the first 2 hours after the procedure, patients in the intervention group who developed access site complications had pain intensity of $> 4/10$ points, and after 12, 24, and 48 hours, 1 week, 1 month, and 3 months, access site pain intensity was $\leq 4/10$ points.

During hemostasis, in patients who filled out the DN4 questionnaire ($n = 135$), the overall mean score was 2.79 ± 1.779 points. In the CG, it was 3.01 ± 1.94 points, and in the IG - 2.56 ± 1.57 points ($p = 0.173$). In order to find a clinically significant difference between the groups, the results of the DN4 questionnaire were divided into 2 subgroups: $DN4 \geq 4$ points when the presence of a neuropathic pain component was likely, and $DN4 < 4$ points when the presence of a neuropathic component was not suspected. A statistically lower prevalence of a possible neuropathic pain component was observed in the intervention group (14.1%) than in the control group (35.2%), $p = 0.004$. Pain-describing words related to nerve damage, such as "burning" or "tingling", were more commonly observed in the subgroup of $DN4 \geq 4$ points. Such character of pain was statistically significantly more frequently observed in the $DN4 \geq 4$ points subgroup of the control group after 2 hours, 24 hours, and 1 month, and in the intervention group – after 12 hours. At the studied time points after the PCI (after 12 hours, 24 hours, 48 hours, 1 week, and 1 and 3 months), pain intensity was statistically significantly more distributed in the $DN4 \geq 4$ points subgroup of the control group compared to the intervention group, while in the intervention group, pain intensity was significantly more distributed in the $DN4 < 4$ points subgroup compared to the control group.

In order to determine whether the DN4 score at different observation times had a predictive potential for pain intensity in the future, we calculated a correlation matrix. The results showed that in the control group, DN4 score correlations with pain intensity at different time points were average (0.368 or higher) throughout the study period. However, there was a tendency for the correlations of adjacent time points to be stronger (0.643). DN4 scores had the weakest correlation with pain intensity 3 months after the procedure

(0.297). In the intervention group, no correlation between the DN4 score and pain intensity during the observation period after the PCI was detected.

A univariate analysis of variance was performed to evaluate DN4 score as a prognostic indicator of pain intensity in the groups. The results of the analysis showed that an increase in the DN4 score by one digit increased pain intensity by 0.45 points in the intervention group (CI (0.140-0.768), $p = 0.005$; $F(1.62) = 8.348$, $R = 0.344$ ($R^2 = 0.119$), $p = 0.005$) 2 hours after the PCI intervention. In the control group, a one-digit increase in the DN4 score increased pain intensity by 0.921 points in the control group (CI (0.669-1.174), $p < 0.001$; $F(1.65) = 53.070$, $R = 0.670$ ($R^2 = 0.449$), $p < 0.001$) 2 hours after the PCI. A relationship was also found 24 hours after the PCI: a one-digit increase in the DN4 score increased pain intensity by 0.55 points (CI (0.333-0.758), $p < 0.001$; $F(1.68) = 26.304$, $R = 0.528$ ($R^2 = 0.279$), $p < 0.001$), but this relationship was not observed in the intervention group.

When analyzing the prevalence of access site complications after PCI in DN4 subgroups, a statistically significantly higher prevalence was found in the $DN4 \geq 4$ points subgroup of the control group, where CG patients significantly more often experienced access site complications compared to the $DN4 < 4$ points subgroup (respectively, 37.5% ($n = 9$) and 2.3% ($n = 1$), $p < 0.001$). Meanwhile, in the intervention group, more access site complications were observed in the $DN4 < 4$ points subgroup than in the $DN4 \geq 4$ points subgroup (respectively, 57.1% ($n = 8$) and 42.9% ($n = 6$), $p < 0.001$). When hematomas developed in the access site after the PCI procedure, in both the control and the intervention groups of subjects, they were statistically significantly more common in the $DN4 \geq 4$ points subgroups.

During this clinical study, when investigating the involvement of nerve damage in the pain mechanism, we found that 12 subjects had hypoesthesia/hyperalgesia involving *n. medianus* or *r. n. radialis superficialis*; of these, 9 patients had objectively observed involvement of the *r. n. radialis superficialis* dermatome, and 3 patients had both of the above.

In order to assess the prevalence of nerve damage pain in the groups, we considered that possible neuropathic pain would be diagnosed if $DN4 \geq 4$ points (during hemostasis), pain spread along the dermatome during the examination, and NRS $> 4/10$ points. Statistically significant, possible neuropathic pain was observed more often in the control group than in the intervention group: respectively, 51.5% ($n = 35$) and 24.6% ($n = 16$), $p = 0.001$. The occurrence of possible neuropathic pain was observed statistically significantly more often in both groups after local access complications following the PCI procedure.

Logistic regression data showed prognostic factors that could help predict the occurrence of a possible neuropathic pain component after PCI at the access site. The main prognostic factors in the control group were the presence of a

pressure bandage, swelling of the hand due to hemostasis, and the occurrence of local complications after PCI at the access site. After summarizing the data from the performed logistic regression for both groups, we found that belonging to the control group (using standard pain management) increased the risk of a possible neuropathic pain component by 5 times ($\text{Exp(B)} = 5.28$; 95% CI (2.16-12.94), $p < 0.001$), female sex – by 2.6 times ($\text{Exp(B)} = 2.56$; 95% CI (1.02-6.39), $p = 0.045$), and the occurrence of complications at the access site after the PCI – by as much as 8 times ($\text{Exp(B)} = 8.07$; 95% CI (2.70-24.14), $p < 0.001$), 75.9%, $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.34$).

The role of catastrophizing in predicting acute procedure-related pain

A total of 109 patients were included in the statistical analysis: 73 men (67%) and 36 women (33%). Of these, 28 patients were excluded due to missing data because they did not complete the Pain Catastrophizing Scale (PCS). The questionnaire was completed before the PCI procedure. No significant difference was found between the control and the intervention groups.

The preprocedural total PCS score was 15.0 [8.0–22.0]. The median for women was 18.0 [10.0–29.5] and for men, 14.0 [6.5–20.0]. The total PCS scores were statistically significantly higher in women than in men ($p = 0.030$). In addition, the PCS magnification score was statistically significantly higher in women than in men ($p = 0.018$). The PCS scores differed statistically significantly between age groups: the highest score (20.0 [14.50-30.50]) was observed in the age group of ≥ 75 years, and the lowest (9.0 [7.00-22.00]) was found in patients younger than 55 years ($p = 0.04$). The rumination score was also higher in patients older than 75 years ($p = 0.006$).

Pearson's correlation analysis showed that there was no significant relationship between PCS and pain (NRS) scores during the procedure or at any follow-up stage or between the PCS score and the patients' age. Linear regression analysis showed that the PCS score had no statistically significant effect on post-procedural pain intensity. Univariate regression analysis showed no statistically significant association between higher pain catastrophizing scores and the occurrence of acute pain (2-48-hour follow-up stages) at the access site. However, in the pain subgroups ($\leq 4/10$ and $> 4/10$ points), immediately after the PCI, the total PCS score and rumination scores were statistically significantly higher when the NRS was $> 4/10$ points in both the intervention and the control groups. In the control group, significantly higher Helplessness scores were observed in the pain intensity subgroup of $> 4/10$ points, compared to the subgroups of $\leq 4/10$ points: respectively, 7 [6.0 – 10.0] and 5 [2.0 – 9.0]. Meanwhile, in the intervention group, higher

Magnification scores were observed in the subgroup with higher pain intensity (8 [5.0 – 9.0] vs. 3.5 [1.0 – 6.0]).

CONCLUSIONS

1. Pain varied during the acute period; Moderate pain was experienced by 50 percent of patients within the first 2 hours after the procedure. Access site pain persisted in 3.7 percent (6/161) of cases at 3 months.
2. Most risk factors were related to periprocedural complications at the access site. Hematoma was the main prognostic risk factor throughout the follow-up period. The occurrence of probable neuropathic pain was found to be statistically significantly more frequent after the occurrence of access site complications after the PCI procedure. The main prognostic factors for probable neuropathic pain were: pressure dressing, swelling of the arm due to hemostasis, and occurrence of complications after percutaneous coronary intervention at the access site.
3. Predictors of persistent access site pain at 3 months: diabetes, peripheral neuropathy related to the access site of the upper limb, hematoma, persistent pain and pain intensity (increasing the probability 3-fold for each additional unit increase in intensity) during the first 48 hours after percutaneous coronary intervention.
4. The multimodal pain management model reduced the occurrence of access site pain and pain intensity (after 12 hours, no one in the study group experienced pain and pain intensity was < 4/10 points over a three-month period) and the occurrence of probable neuropathic pain in the early period after percutaneous coronary angiography intervention.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016 Jan;133(4):48.
2. Mattea V, Salomon C, Menck N, Lauten P, Malur FM, Schade A, Steinborn F, Costello-Boerrigter L, Neumeister A, Lapp H. Low rate of access site complications after transradial coronary catheterization: A prospective ultrasound study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016 Dec 29;14:46-52.
3. Dharma S, Kedev S, Patel T, Gilchrist IC, Rao SV. The Predictors of Post-Procedural Arm Pain after Transradial Approach in 1706 Patients Underwent Transradial Catheterization. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Aug;20(8):674-677.
4. Urbonaitė A, Brogiene L, Macas, A., Zemgulyte, G. Complex Regional Pain Syndrome Type 2 after percutaneous coronary intervention: A case report. *Anesthesia and Clinical Research*, 2020, 11: 945
5. Žemgulytė G, Brogien L, Laučkaitė K. Skausmo medicina : Pain in the Baltics - 2017: The 6th International symposium : 28-29th April, 2017, Kaunas, Lithuania / Skausmo klinikų asociacija. Kaunas : UAB Medicinos spaudos namai, 2017, Nr. 2(41)., 2017-04-28, p. [30-31].
6. Martinez V, Lehman T, Lavand'homme P, Harkouk H, Kalso E, Pogatzki-Zahn EM, Komann M, Meissner W, Weinmann C, Fletcher D. Chronic postsurgical pain: A European survey. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 May 1;41(5):351-362.
7. Moutzouros V, Jildeh TR, Khalil LS, Schwartz K, Hasan L, Matar RN, Okoroha KR. A Multimodal Protocol to Diminish Pain Following Common Orthopedic Sports Procedures: Can We Eliminate Postoperative Opioids? *Arthroscopy*. 2020 Aug;36(8):2249-2257. doi: 10.1016/j.arthro.2020.04.018. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32353620.
8. Dort JC, Farwell DG, Findlay M, Huber GF, Kerr P, Shea-Budgell MA, Simon C, Uppington J, Zygun D, Ljungqvist O, Harris J. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar 1;143(3):292-303. doi: 10.1001/jamaoto.2016.2981. PMID: 27737447.
9. The top 10 causes of death n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed April 30, 2023)
10. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul;70(1):1–25
11. Barauskas M, Unikis R, Tamulenaite E, Unikaite R. The impact of clinical and angiographic factors on percutaneous coronary angioplasty outcomes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016 Dec 30;1(1):e150-e157.
12. Šerpytis R, Puodžiukaitė L, Petrauskas S, Misonis N, Kurminas M, Laucevičius A, Šerpytis P. Outcomes of a percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting octogenarians. *Acta Med Litu*. 2018;25(3):132-139.
13. Malik TF, Tivakaran VS. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30571038
14. Tomassini F, Tarantino F, Cerrato E, Quadri G, Rolfo C, Varbella F. Choice of vascular access in primary PCI. *Minerva Cardioangiol*. 2018 Aug;66(4):400-410.

15. Gladden JD, Gulati R, Sandoval Y. Contemporary Techniques for Femoral and Radial Arterial Access in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Sep 14;23(9):316.
16. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jul 25;9(14):1419-34.
17. Riangwiwat T, Blankenship JC. Vascular Complications of Transradial Access for Cardiac Catheterization. *US Cardiol*. 2021 Mar 8;15:e04.
18. Sandoval Y, Bell MR, Gulati R. Transradial Artery Access Complications. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Nov;12(11):e007386.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320110.
20. Riangwiwat T, Mumtaz T, Blankenship JC. Barriers to use of radial access for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Aug;96(2):268-273.
21. Parviz Y, Rowe R, Vijayan S, Iqbal J, Morton AC, Grech ED, Hall I, Gunn J. Percutaneous brachial artery access for coronary artery procedures: Feasible and safe in the current era. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015 Dec;16(8):447-9.
22. Czarnecki ML, Turner HN, Collins PM, Doellman D, Wrona S, Reynolds J. Procedural pain management: a position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs*. 2011 Jun;12(2):95-111.
23. Zwaan EM, Koopman AG, Holtzer CA, Zijlstra F, Ritt MJ, Amoroso G, Moerman E, Kofflard MJ, IJsselmuiden AA. Revealing the impact of local access-site complications and upper extremity dysfunction post transradial percutaneous coronary procedures. *Neth Heart J*. 2015 Nov;23(11):514-24.
24. Tharmaratnam D, Webber S, Owens P. Adverse local reactions to the use of hydrophilic sheaths for radial artery cannulation. *Int J Cardiol*. 2010 Jul 23;142(3):296-8.
25. Papadimos TJ, Hofmann JP. Radial artery thrombosis, palmar arch systolic blood velocities, and chronic regional pain syndrome I following transradial cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Dec;57(4):537-40.
26. Sasano N, Tsuda T, Sasano H, Ito S, Sobue K, Katsuya H. A case of complex regional pain syndrome type II after transradial coronary intervention. *J Anesth*. 2004;18(4):310-2.
27. Jang HJ, Kim JY, Han JD, Lee HJ, Kim JS, Park JS, Choi RK, Choi YJ, Shim WH, Kwon SW, Kim TH. Numbness after Transradial Cardiac Catheterization: the Results from a Nerve Conduction Study of the Superficial Radial Nerve. *Korean Circ J*. 2016 Mar;46(2):161-8.
28. Archbold RA, Robinson NM, Schilling RJ. Radial artery access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *BMJ*. 2004 Aug 21;329(7463):443-6.
29. Jang AY, Yu J, Oh PC, Lee K, Kang WC, Han SH, Ahn T, Suh SY, Yang J. Radial Motor Nerve Palsy Following Transradial Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Nov;11(11):e007203.

30. Patel, M, Roy, S, Jovin, I. RADIAL NERVE PALSY AFTER TRANSRADIAL CORONARY CATHETERIZATION - A LONG ROAD TO RECOVERY. JACC. 2021 May, 77 (18_Supplement_1) 2380.
31. Yachao Li, Zengming Xue and He Ma et al. Pseudoaneurysm with Median Nerve Injury Caused by Right Radial Artery Puncture: A Case Report. CVIA. 2021. Vol. 5(3):219-224.
32. Cho EJ, Yang JH, Song YB. Type II complex regional pain syndrome of the hand resulting from repeated arterial punctures during transradial coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Oct 1;82(4):E465-8. doi: 10.1002/ccd.24853. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23378264
33. Valmantas Budrys. Klinikinė neurologija. Antras pataisytas leidimas. UAB "Vaistų žinios". 2009, Vilnius. 192-206 (990psl.).
34. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. J Neurophysiol. 2002 Feb;87(2):721-31.
35. Spofford CM, Brennan TJ. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. Anesthesiology. 2012 Jul;117(1):161-72.
36. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. J Pain. 2008 Jul;9(7):650-7.
37. Nakabayashi K, Ando H. Hand vasospasm, mimicking acute upper limb ischaemia. BMJ Case Rep. 2020 Jul 22;13(7):e235462.
38. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. Dtsch Arztebl Int. 2008 Mar;105(12):214-9.
39. Pain, IASP Taxonomy. Galima prieiga: <https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/10/What-is-Neuropathic-Pain.pdf>
40. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaute E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36.
41. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
42. Ibor PJ, Sánchez-Magro I, Villoria J, Leal A, Esquivias A. Mixed Pain Can Be Discerned in the Primary Care and Orthopedics Settings in Spain: A Large Cross-Sectional Study. Clin J Pain. 2017 Dec;33(12):1100-1108.
43. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider "mixed pain"? The right questions can make a difference! Curr Med Res Opin. 2020 Dec;36(12):2037-2046
44. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. Pain. 2013 Jan;154(1):95-102.
45. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. Pain. 2019 Jan;160(1):45-52.
46. Pogatzki-Zahn EM, Forget P. ICD-11: a major step forward towards the prediction and prevention of chronic postsurgical pain. Eur J Anaesthesiol. 2024 Jun 1;41(6):399-401.
47. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. Pain Rep. 2017 Mar 15;2(2):e588.

48. Banik RK, Subieta AR, Wu C, Brennan TJ. Increased nerve growth factor after rat plantar incision contributes to guarding behavior and heat hyperalgesia. *Pain*. 2005 Sep;117(1-2):68-76.
49. Kang S, Brennan TJ. Chemosensitivity and mechanosensitivity of nociceptors from incised rat hindpaw skin. *Anesthesiology*. 2009 Jul;111(1):155-64.
50. Sugiyama D, Kang S, Brennan TJ. Muscle Reactive Oxygen Species (ROS) Contribute to Post-Incisional Guarding via the TRPA1 Receptor. *PLoS One*. 2017 Jan 19;12(1):e0170410.
51. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2013;29:355-84.
52. Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L, Viktrup L, Tive L. Nerve Growth Factor Signaling and Its Contribution to Pain. *J Pain Res*. 2020 May 26;13:1223-1241.
53. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002 Sep 26;36(1):57-68.
54. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Apr;4(4):299-309.
55. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, Clark DJ. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain*. 2009 Oct;145(3):341-349.
56. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J*. 2005 Dec 21;24(24):4211-23.
57. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jul;13(7):533-48.
58. Renthal W, Tochitsky I, Yang L, Cheng YC, Li E, Kawaguchi R, Geschwind DH, Woolf CJ. Transcriptional Reprogramming of Distinct Peripheral Sensory Neuron Subtypes after Axonal Injury. *Neuron*. 2020 Oct 14;108(1):128-144.e9.
59. Tassou A, Thouaye M, Gilabert D, Jouvenel A, Leyris JP, Sonrier C, Diouloufet L, Mechaly I, Mallié S, Bertin J, Chentouf M, Neiveyans M, Pugnère M, Martineau P, Robert B, Capdevila X, Valmier J, Rivat C. Activation of neuronal FLT3 promotes exaggerated sensorial and emotional pain-related behaviors facilitating the transition from acute to chronic pain. *Prog Neurobiol*. 2023 Mar;222:102405.
60. Mitsui K, Hishiyama S, Jain A, Kotoda Y, Abe M, Matsukawa T, Kotoda M. Role of macrophage autophagy in postoperative pain and inflammation in mice. *J Neuroinflammation*. 2023 May 2;20(1):102.
61. Yu X, Liu H, Hamel KA, Morvan MG, Yu S, Leff J, Guan Z, Braz JM, Basbaum AI. Dorsal root ganglion macrophages contribute to both the initiation and persistence of neuropathic pain. *Nat Commun*. 2020 Jan 14;11(1):264.
62. Shu B, Xu F, Zheng X, Zhang Y, Liu Q, Li S, Chen J, Chen Y, Huang H, Duan G. Change in perioperative neutrophil-lymphocyte ratio as a potential predictive biomarker for chronic postsurgical pain and quality of life: an ambispective observational cohort study. *Front Immunol*. 2023 Apr 12;14:1177285.
63. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983 Dec 15-21;306(5944):686-8.
64. Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*. 2000 Jun;61(2):169-203.
65. Toth C, Moulin DE. *Neuropathic pain: causes, management, and understanding*. Cambridge university press, 2013. UK.
66. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science*. 2003 Feb 21;299(5610):1237-40.

67. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765-9.
68. Luo C, Seeburg PH, Sprengel R, Kuner R. Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain*. 2008 Nov 30;140(2):358-367.
69. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003 Dec;26(12):696-705.
70. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002 Apr;66(6):355-474.
71. Maixner W. Interactions between cardiovascular and pain modulatory systems: physiological and pathophysiological implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991;2:S3–S12.
72. Derjean D, Bertrand S, Le Masson G, Landry M, Morisset V, Nagy F. Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. *Nat Neurosci*. 2003 Mar;6(3):274-81
73. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci*. 2002 Aug 1;22(15):6724-31.
74. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci*. 2002 Jun;25(6):319-25.
75. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000 Oct;88(1):69-78.
76. Bruehl S, McCubbin JA, Harden RN. Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(6):877-90.
77. Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain*. 1999 Mar;80(1-2):127-41.
78. Zhang W, Gardell S, Zhang D, Xie JY, Agnes RS, Badghisi H, Hrubby VJ, Rance N, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):778-87.
79. Wei F, Guo W, Zou S, Ren K, Dubner R. Supraspinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *J Neurosci*. 2008 Oct 15;28(42):10482-95.
80. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res*. 2000;122:245-53.
81. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):214-25.
82. Descartes R. The passions of the soul [originally published 1649]. Indianapolis: Hackett, 1989.
83. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
84. Pike AC, Serfaty JR, Robinson OJ. The development and psychometric properties of a self-report Catastrophizing Questionnaire. *R Soc Open Sci*. 2021 Jan 13;8(1):201362.
85. Pike AC, Alves Anet Á, Peleg N, Robinson OJ. Catastrophizing and Risk-Taking. *Comput Psychiatr*. 2023 Jan 17;7(1):1-13.
86. Galambos A, Szabó E, Nagy Z, Édes AE, Kocsel N, Juhász G, Kökönyei G. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain Res*. 2019 Apr 11;12:1155-1178.
87. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, Ickmans K. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017 May;21(5):769-786.

88. Seminowicz DA, Shpaner M, Keaser ML, Krauthamer GM, Mantegna J, Dumas JA, Newhouse PA, Filippi CG, Keefe FJ, Naylor MR. Cognitive-behavioral therapy increases prefrontal cortex gray matter in patients with chronic pain. *J Pain*. 2013 Dec;14(12):1573-84.
89. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*. 2009 May;9(5):745-58.
90. Wolff B, Burns JW, Quartana PJ, Lofland K, Bruehl S, Chung OY. Pain catastrophizing, physiological indexes, and chronic pain severity: tests of mediation and moderation models. *J Behav Med*. 2008 Apr;31(2):105-14.
91. Burns JW. Arousal of negative emotions and symptom-specific reactivity in chronic low back pain patients. *Emotion*. 2006b;6:309-319.
92. Hirsh AT, George SZ, Riley JL. An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the coping strategies questionnaire. *European Journal of Pain*. 2007;11:75-81.
93. Prkachin KM, Williams-Avery RM, Zwaal C, Mills DE. Cardiovascular changes during induced emotion: An application of Lang's theory of emotional imagery. *Journal of Psychosomatic Research*. 1999;47:255-267.
94. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: An updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuro-science and Biobehavioral Reviews*. 2004;28:395-414.
95. Edwards L, Ring C, McIntyre D, Carroll D. Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle. *Psychophysiology*. 2001;38:712-718.
96. Sullivan MJL, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2001;17:52-64.
97. Johansson AC, Gunnarsson LG, Linton SJ, Bergvist L, Stridsberg M, Nilsson O, Cornefjord M. Pain, disability and coping reflected in the diurnal cortisol variability in patients scheduled for lumbar disc surgery. *Eur J Pain*. 2008;12:633-640.
98. Quartana PJ, Buenaver LF, Edwards RR, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Pain catastrophizing and salivary cortisol responses to laboratory pain testing in temporomandibular disorder and healthy participants. *J Pain*. 2010 Feb;11(2):186-94.
99. Horjales-Araujo E, Demontis D, Lund EK, Finnerup NB, Brglum AD, Jensen TS. Polymorphism in serotonin receptor 3B is associated with pain catastrophizing. *PLoS ONE* 2013, 8, e78889.
100. Soriano A, Allen A, Malykhina AP, Andy U, Harvie H, Arya L. Relationship of Pain Catastrophizing with Urinary Biomarkers in Women with Bladder Pain Syndrome. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg*. 2021, 27, 746-752.
101. Giordano R, Capriotti C, Gerra MC, Kappel A, Stgaard SE, Dallabona C, Arendt-Nielsen L, Petersen KS. A potential link between inflammatory profiles, clinical pain, pain catastrophizing and long-term outcomes after total knee arthroplasty surgery. *Eur. J. Pain* 2024, 1-11.
102. Cook AD, Pobjoy J, Sarros S, Steidl S, Dürr M, Lacey DC, Hamilton JA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in inflammatory and arthritic pain. *Ann. Rheum. Dis*. 2013, 72, 265-270.
103. Simic K, Savic B, Knezevic NN. Pain Catastrophizing: How Far Have We Come. *Neurol Int*. 2024 Apr 26;16(3):483-501.
104. Edwards RR, Kronfli T, Haythornthwaite JA, Smith MT, McGuire L, Page GG. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain*. 2008;140:135-144.
105. Leung L. Pain catastrophizing: an updated review. *Indian J Psychol Med*. 2012 Jul;34(3):204-17.

106. Chaves JF, Brown JM. Spontaneous cognitive strategies for the control of clinical pain and stress. *J Behav Med.* 1987 Jun;10(3):263-76.
107. Spanos NP, Radtke-Bodorik HL, Ferguson JD, Jones B. The effects of hypnotic susceptibility, suggestions for analgesia, and the utilization of cognitive strategies on the reduction of pain. *J Abnorm Psychol.* 1979 Jun;88(3):282-92.
108. Sullivan MJL, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–32.
109. Jacobsen PB, Butler RW. Relation of cognitive coping and catastrophizing to acute pain and analgesic use following breast cancer surgery. *J Behav Med.* 1996 Feb;19(1):17-29.
110. Ramo, Brandon A. MD1,2,a; Collins-Jones, Teresa L. PhD3; Thornberg, David BS1; Klinkerman, Lydia BS1; Rathjen, Karl MD1,2; Jo, Chan-Hee PhD1. Pain Catastrophizing Influences Preoperative and Postoperative Patient-Reported Outcomes in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 104(21):p 1859-1868, November 2, 2022
111. Sullivan MJ, Stanish W, Sullivan ME, Tripp D. Differential predictors of pain and disability in patients with whiplash injuries. *Pain Res Manag.* 2002 Summer;7(2):68-74.
112. Mosegaard SB, Stilling M, Hansen TB. Pain Catastrophizing Scale as a predictor of low postoperative satisfaction after hand surgery. *J Orthop.* 2020 Mar 25;21:245-248.
113. Lefebvre JC, Lester N, Keefe FJ. Pain in young adults. II: The use and perceived effectiveness of pain-coping strategies. *Clin J Pain.* 1995 Mar;11(1):36-44.
114. Rodrigues HF, Furuya RK, Dantas RAS, Rodrigues AJ, Dessotte CAM. Association of preoperative anxiety and depression symptoms with postoperative complications of cardiac surgeries. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018 Nov 29;26:e3107.
115. Khan RS, Skapinakis P, Ahmed K, Stefanou DC, Ashrafian H, Darzi A, Athanasiou T. The association between preoperative pain catastrophizing and postoperative pain intensity in cardiac surgery patients. *Pain Med.* 2012 Jun;13(6):820-7.
116. Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *Clin J Pain.* 2005 Jan-Feb;21(1):83-90.
117. Delgado-Gallén S, Soler MD, Cabello-Toscano M, Abelláneda-Pérez K, Solana-Sánchez J, España-Irla G, Roca-Ventura A, Bartrés-Faz D, Tormos JM, Pascual-Leone A, Cattaneo G. Brain system segregation and pain catastrophizing in chronic pain progression. *Front Neurosci.* 2023 Mar 16;17:1148176.
118. Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine JJ. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain.* 2010 Aug;150(2):268-274.
119. Merskey, H. and Bogduk, N. Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 1994 IASP Press, Seattle. <http://www.iasppain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>
120. Horowitz, S. H. Venipuncture-Induced Nerve Injury: A Review. *Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation.* 2005; 1(1), 109–114.
121. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ.* 2015;351:h2730.
122. Criscuolo C, Nepper G, Buchalter S. Reflex sympathetic dystrophy following arterial blood gas sampling in the intensive care setting. *Chest.* 1995;108(2):578-580
123. de Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, van Eijls F, van Kleef M, Bauer MC, van Hilten JJ, Marinus J. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain.* 2010 May;14(5):510-3.
124. Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, Raber P, Pieper JO, Hain HS, Belknap JK, Hubert L, Elmer GI, Chung JM, Devor M. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain.* 1999 Mar;80(1-2):67-82.

125. Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol*. 2009 Jun;65(6):629-38.
126. Hir Y, Ratner A, Raja SN, Campbell JN, Seltzer Z. Neuropathic pain following partial nerve injury in rats is suppressed by dietary soy. *Neurosci Lett*. 1998 Jan 9;240(2):73-6.
127. Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 May 5;352(18):1925-7.
128. de Mos M, Huygen FJPM, Dieleman JP, Koopman JSHA, Stricker CBH, Sturkenboom MCJM. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):458-466.
129. Chang C, McDonnell P, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome - False hopes and miscommunications. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):270-278.
130. Liu QR, Dai YC, Ji MH, Liu PM, Dong YY, Yang JJ. Risk Factors for Acute Postsurgical Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2024 May 20;17:1793-1804.
131. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):339-354.
132. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain*. 2017 Apr;18(4):359.e1-359.e38.
133. Pagé MG, Kudrina I, Zomahoun HTV, Croteau J, Ziegler D, Ngangue P, Martin E, Fortier M, Boisvert EE, Beaulieu P, Charbonneau C, Cogan J, Daoust R, Martel MO, Neron A, Richebé P, Clarke H. A Systematic Review of the Relative Frequency and Risk Factors for Prolonged Opioid Prescription Following Surgery and Trauma Among Adults. *Ann Surg*. 2020 May;271(5):845-854.
134. Giusti EM, Lacerenza M, Manzoni GM, Castelnovo G. Psychological and psychosocial predictors of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *PAIN*. 2021 Jan 162(1):p 10-30.
135. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1537-1546.
136. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *PAIN*. 2017 April 158p S50-S54.
137. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. *PAIN Reports* July/August 2020;5(4):p e831.
138. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep*. 2017 Oct 31;2(6):e627.
139. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022 May;22(5):190-196.
140. Weinrib AZ, Azam MA, Birnie KA, Burns LC, Clarke H, Katz J. The psychology of chronic post-surgical pain: new frontiers in risk factor identification, prevention and management. *Br J Pain*. 2017 Nov;11(4):169-177.
141. Chunduri A, Aggarwal AK. Multimodal Pain Management in Orthopedic Surgery. *J Clin Med*. 2022 Oct 28;11(21):6386. doi: 10.3390/jcm11216386.
142. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022 Sep;40(3):455-468. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002. Epub 2022 Aug 2.
143. Brown F, Guinta M, Swindler J, Allison D, Selander C, Raynor B. Implementation of a Post-Surgical, Multimodal Analgesia Pain Management Order Set in Opioid-Naive Patients. *Perm J*. 2020 Dec;25:1-3.
144. Xu J, Liu X, Zhao J, Zhao J, Li H, Ye H, Ai S. Comprehensive Review on Personalized Pain Assessment and Multimodal Interventions for Postoperative Recovery Optimization. *J Pain Res*. 2025 Jun 5;18:2791-2804.

145. Di Martino A, Brunello M, Pederiva D, Schilardi F, Rossomando V, Cataldi P, D'Agostino C, Genco R, Faldini C. Fast Track Protocols and Early Rehabilitation after Surgery in Total Hip Arthroplasty: A Narrative Review. *Clin Pract.* 2023 Apr 25;13(3):569-582.
146. Benit E, Missault L, Eeman T, Carlier M, Muyldermans L, Materne P, Lafontaine P, De Keyser J, Decoster O, Pourbaix S, Castadot M, Boland J. Brachial, radial, or femoral approach for elective Palmaz-Schatz stent implantation: a randomized comparison. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997 Jun;41(2):124-30.
147. Hildick-Smith DJ, Walsh JT, Lowe MD, Shapiro LM, Petch MC. Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an analysis of 500 cases. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Jan;61(1):60-6.
148. Sciahbasi A, Fischetti D, Picciolo A, Patrizi R, Sperduti I, Colonna G, Summaria F, Montinaro A, Lioy E. Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures. *Int J Cardiol.* 2009 Nov 12;137(3):199-205.
149. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J.* 2006 Jan;15 Suppl 1(Suppl 1):S17-24.
150. Au E, Loprinzi CL, Dhodapkar M, Nelson T, Novotny P, Hammack J, O'Fallon J. Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2751-5.
151. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol (Stockh).* 1953 May;39(5):368-76.
152. Pancholy SB, Sanghvi KA, Patel TM. Radial artery access technique evaluation trial: randomized comparison of Seldinger versus modified Seldinger technique for arterial access for transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Aug 1;80(2):288-91.
153. Rodrigues DJT, Teixeira C, Parola V, Marques P. Radial artery haemostasis after coronary angiography: A scoping review. *J Vasc Access.* 2024 Nov 14;11297298241290567.
154. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Sep 1;72(3):335-340.
155. Evans JD. Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences. *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 91, No. 436 (Dec., 1996), pp. 1750-1751.
156. Bertrand OF. Acute forearm muscle swelling post transradial catheterization and compartment syndrome: prevention is better than treatment! *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Feb 15;75(3):366-8.
157. Dandekar VK, Vidovich MI, Shroff AR. Complications of transradial catheterization. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012 Jan-Feb;13(1):39-50.
158. Cheng KY, Chair SY, Choi KC. Access site complications and puncture site pain following transradial coronary procedures: a correlational study. *Int J Nurs Stud.* 2013 Oct;50(10):1304-13.
159. Gatchel RJ, Reuben DB, Dagenais S, Turk DC, Chou R, Hershey AD, Hicks GE, Licciardone JC, Horn SD. Research Agenda for the Prevention of Pain and Its Impact: Report of the Work Group on the Prevention of Acute and Chronic Pain of the Federal Pain Research Strategy. *J Pain.* 2018 Aug;19(8):837-851.
160. Hanago GA, Siebeck M, Dira SJ, Tadesse T, Irnich D. Perception of Pain Expression Among Surgical Patients and Families from Three Ethnic Groups of a Nation: A Multicenter Qualitative Study. *J Pain Res.* 2024;17:241-251

161. Rogoža D, Strumila R, Klivickaitė E, Diržius E, Čėnaitė N. Depressive Symptoms, Help-Seeking, and Barriers to Mental Healthcare Among Healthcare Professionals in Lithuania. *Acta Med Lit.* 2021;28(1):59-76.
162. Anderson KO, Green CR, Payne R. Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care. *J Pain.* 2009 Dec;10(12):1187-204.
163. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015 Jun;156(6):1003-1007.
164. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM; EU Hernia Trialists Collaboration. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):CD001785.
165. Karthikesalingam A, Markar SR, Holt PJ, Praseedom RK. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg.* 2010 Jan;97(1):4-11.
166. Bignell M, Partridge G, Mahon D, Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic (transabdominal preperitoneal-TAPP) versus open (mesh) repair for bilateral and recurrent inguinal hernia: incidence of chronic groin pain and impact on quality of life: results of 10 year follow-up. *Hernia.* 2012 Dec;16(6):635-40.
167. Bruce J, Quinlan J. Chronic Post Surgical Pain. *Rev Pain.* 2011 Sep;5(3):23-9.
168. VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J. Chronic Pain After Surgery: Time for Standardization? A Framework to Establish Core Risk Factor and Outcome Domains for Epidemiological Studies. *The Clinical Journal of Pain.* 2013 January;29(1):p 2-8,.
169. Krein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, Kerr EA. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):65-70.
170. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, Arránz Becker O, Lefering R, Simanski C, Weber F, Moser KH, Joppich R, Trojan S, Gutzeit N, Neugebauer E. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain.* 2012 Jul;16(6):901-10.
171. Katz J. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2009; doi:10.1586/ERN.09.20
172. Lavand'homme PM, Grosu I, France MN, Thienpont E. Pain trajectories identify patients at risk of persistent pain after knee arthroplasty: an observational study. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 May;472(5):1409-15.
173. Immke DC, McCleskey EW. Lactate Enhances the Acid-Sensing Na⁺ Channel on Ischemia-Sensing Neurons. *Nature neuroscience* 4.9 (2001): 869–870.
174. Bruehl S, Olsen RB, Tronstad C, Sevre K, Burns JW, Schirmer H, Nielsen CS, Stubhaug A, Rosseland LA. Chronic pain-related changes in cardiovascular regulation and impact on comorbid hypertension in a general population: the Tromsø study. *Pain.* 2018 Jan;159(1):119-127.
175. Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Nov;40(11):1358-64.
176. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain.* 2006 Sep;7(9):626-34.
177. Lee B, Schug SA, Joshi GP, Kehlet H; PROSPECT Working Group. Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) - An update. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018 Jun;32(2):101-111.

178. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659.
179. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, Rosano G, Agewall S, Kaski JC, Kjeldsen K, Lewis BS, Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Apr 1;37(13):1015-23.
180. Chen A, Shariati F, Chan T, Lebowitz D. A Review of Adverse Outcomes Following Intravenous Morphine Usage for Pain Relief in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2018 Sep 4;10(9):e3246.
181. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Andersson C, Folke F, Nielsen MB, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54309.
182. Walker NJ, Jones VM, Kratky L, Chen H, Runyan CM. Hematoma Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Used in Plastic Surgery Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2019 Jun;82(6S Suppl 5):S437-S445.
183. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1589-93. Erratum in: *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2280.
184. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services. Concomitant use of ibuprofen and aspirin. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):73-4.
185. Yadav D, Sahu AK, Khanna R, Goel P K. Impact of percutaneous coronary intervention on patients with impaired baseline renal function. *Indian Heart Journal*. 2020;72(5):356–361,
186. Jiang MY. Impact of Acute Kidney Injury and Baseline Renal Impairment on Prognosis Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Cardiol Sin*. 2020 May;36(3):223-232.
187. Ul Haq MA, Rashid M, Kwok CS, Wong CW, Nolan J, Mamas MA. Hand dysfunction after transradial artery catheterization for coronary procedures. *World J Cardiol*. 2017 Jul 26;9(7):609-619.
188. Borsook D, Kussman BD, George E, Becerra LR, Burke DW. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process. *Ann Surg*. 2013 Mar;257(3):403-12.
189. Han JS, Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD, Her K, Kim TE. Ischemic monomelic neuropathy: a rare complication after vascular access formation. *Korean J Intern Med*. 2013 Mar;28(2):251-3.
190. Gibbons CP. Neurological complications of vascular access. *J Vasc Access*. 2015;16 Suppl 9:S73-7.
191. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas V, Broumas G, Palgimesi A. The role of catastrophizing in the prediction of postoperative pain. *Pain Med*. 2009 Nov;10(8):1452-9.
192. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52.

193. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res.* 2017 Jan 2;95(1-2):500-508.
194. Cederbom S, Leveille SG, Bergland A. Effects of a behavioral medicine intervention on pain, health, and behavior among community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2019 Jul 5;14:1207-1220.
195. Park SJ, Lee R, Yoon DM, Yoon KB, Kim K, Kim SH. Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(37):e4698.
196. Suren M, Kaya Z, Gokbakan M, Okan I, Arici S, Karaman S, Comlekci M, Balta MG, Dogru S. The role of pain catastrophizing score in the prediction of venipuncture pain severity. *Pain Pract.* 2014 Mar;14(3):245-51.
197. Sorel JC, Veltman ES, Honig A, Poolman RW. The influence of preoperative psychological distress on pain and function after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2019 Jan;101-B(1):7-14.
198. Sobol-Kwapinska M, Babel P, Plotek W, Stelcer B. Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2016 Nov;20(10):1573-1586.
199. Sewell M, Churilov L, Mooney S, Ma T, Maher P, Grover SR. Chronic pelvic pain - pain catastrophizing, pelvic pain and quality of life. *Scand J Pain.* 2018 Jul 26;18(3):441-448.
200. Meints SM, Mawla I, Napadow V, Kong J, Gerber J, Chan ST, Wasan AD, Kaptchuk TJ, McDonnell C, Carriere J, Rosen B, Gollub RL, Edwards RR. The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. *Pain.* 2019 Apr;160(4):833-843.
201. Sommer M, Geurts JW, Stessel B, Kessels AG, Peters ML, Patijn J, van Kleef M, Kremer B, Marcus MA. Prevalence and predictors of postoperative pain after ear, nose, and throat surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Feb;135(2):124-30.
202. Golkari S, Teunis T, Ring D, Vranceanu AM. Changes in Depression, Health Anxiety, and Pain Catastrophizing Between Enrollment and 1 Month After a Radius Fracture. *Psychosomatics.* 2015 Nov-Dec;56(6):652-7. doi: 10.1016/j.psych.2015.03.008. Epub 2015 Mar 31. PMID: 26002224.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Autoriaus skelbtų publikacijų sąrašas disertacijos tema:

1. **Brogienė, Liuda**, Bakšytė, Giedrė ir Macas, Andrius. (2020). Predictive Factors for Access-Site Pain Chronicity after Percutaneous Coronary Intervention via Radial Artery Access: research article. Pain research & management. New York, NY: Hindawi Publishing Corporation, 2020, vol. 2020., 2020, p. 1-8., ISSN 1203-6765. doi:10.1155/2020/8887499.
2. **Brogienė, Liuda**, Grygalytė, Lolita ir Macas, Andrius. (2021). Ūminio skausmo rizikos veiksniai punkcijos vietoje po perkutaninės koronarinės intervencijos. Sveikatos mokslai = Health sciences in Eastern Europe. Vilnius: Sveikatos mokslai, 2021, t. 31, Nr. 4., 2021, p. 85-89., ISSN 1392-6373. doi:10.35988/sm-hs.2021.127
3. **Brogienė, Liuda**, Grygalytė, Lolita ir Macas, Andrius. (2021). The Role of pain catastrophizing in the prediction of acute procedure related pain. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. Westchester, IL: Biomedical Research Network, 2021, vol. 35, iss. 4., 2021, p. 27819-27825., ISSN 2574-1241. doi:10.26717/BJSTR.2021.35.005726.
4. **Brogienė, Liuda**, Urbonaitė, Aistė ir Macas, Andrius. (2022). Procedure-Related Access Site Pain Multimodal Management following Percutaneous Cardiac Intervention: A Randomized Control Trial. Pain research & management. New York, NY: Hindawi Publishing Corporation, 2022, vol. 2022., 2022, p. 1-9., ISSN 1203-6765. doi:10.1155/2022/6102793.

Mokslinių konferencijų, kuriose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas:

1. **Brogienė, Liuda** ir Macas, Andrius. (2023). Procedure-Related Access Site Pain Multimodal Management following Percutaneous Cardiac Intervention: A Randomized Control Trial. Health for All: 2023 – International Conference Health for All “Rare diseases”: abstract book: Kaunas, Lithuania, 19-20th April, 2023 / [organised: Council of LSMU Doctoral Students]. Kaunas: Lithuanian University of Health Sciences, 2023., 2023, p. 80-81.
2. **Brogienė, Liuda**, Bakšytė, Giedrė ir Macas, Andrius. (2021). Predictive factors for access-site pain chronicity after percutaneous coronary

intervention via radial artery access. Health for All: 2021 - International conference: Health for all 2021: abstract book: [7-8 April 2021, Kaunas, Lithuania / virtual event] / [organised: Doctoral Student's committee of Lithuanian University of Health Sciences; Abstract reviewers: I. Ulozienė, R. Vosyliūtė, A. Giedraitienė]. Kaunas: Lithuanian University of Health Sciences, 2021., 2021, p. 12-13., ISSN 2669-1507.

3. **Brogienė, Liuda**, Bakšytė, Giedrė ir Macas, Andrius. (2019). Site pain prevalence and management following percutaneous coronary intervention via radial artery access. 49th World medical tennis society (WMTS) congress: international congress of preventive and sports medicine: 5-6 August 2019, Vilnius: book of abstracts / LSMU Sporto medicinos klinika. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2019.
4. **Brogienė, Liuda** ir Macas, Andrius. (2018). Site pain after percutaneous coronary intervention. IASP 17th world congress on pain: 12-16 September 2018, Boston, Massachusetts: poster, abstracts / International Association for the Study of Pain. Washington : IASP, 2018., 2018, p. 3943-3943, no. PSN144.

Research Article

Predictive Factors for Access-Site Pain Chronicity after Percutaneous Coronary Intervention via Radial Artery Access

Liuda Brogiene ¹, Giedre Baksyte ², Agne Klimaitė ², Martynas Paliokas ¹,
and Andrius Macas ¹

¹Department of Anaesthesiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Correspondence should be addressed to Liuda Brogiene; liuda.brogiene@lsmun.lt

Received 9 September 2020; Revised 14 October 2020; Accepted 5 November 2020; Published 17 November 2020

Academic Editor: Massimo Allegrì

Copyright © 2020 Liuda Brogiene et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objectives. The aim of this study is to assess the prevalence and predictive factors for developing chronic access-site (A-S) pain after percutaneous coronary intervention (PCI) via radial artery access. **Methods.** Data of selected patients ($n = 161$) who underwent elective PCI were collected prospectively and analysed in 2020. Verbal analogue scale was used to evaluate pain intensity after 12, 24, and 48 h and 3 months after PCI. The univariate logistic regression analysis was used. **Results.** Pain prevalence decreased from 29% straight after PCI and 54% two hours later to 3.7% following 3 months after procedure. The predictors for A-S pain chronicity are diabetes (OR = 5.77 95% CI (1.07–31.08), $p = 0.041$), hematoma (OR = 6.48, 95% CI (1.06–39.66), $p = 0.043$), A-S hand neuropathy (OR = 19.93 95% CI (1.27–312.32), $p = 0.033$), A-S pain immediately after PCI (OR = 14.60 95% CI (1.63–130.27), $p = 0.016$), after 12 h (OR = 17.2 95% CI (1.60–185.27), $p = 0.019$), 24 h (OR = 48 95% CI (4.87–487), $p = 0.01$), and 48 h (OR = 23.46 95% CI (3.81–144.17), $p = 0.001$), and pain intensity immediately after procedure (OR = 3.30 95% CI (1.65–6.60), $p = 0.001$), after 2 h (OR = 2.56 95% CI (1.15–5.73), $p = 0.022$), after 12 h (OR = 3.02 95% CI (1.70–5.39), $p < 0.001$), after 24 h (OR = 3.58 95% CI (1.90–6.74), $p < 0.001$), and after 48 h (OR = 2.89 95% CI (1.72–4.87), $p < 0.001$). Pain control was performed with Ketoprofen and Ibuprofen as most used NSAIDs. 10 mg of Morphine intravenously was the choice from strong opioids if necessary. **Conclusions.** The prevalence of chronic A-S pain is 3.7%. Main predictive factors for the A-S pain chronicity are diabetes, hematoma, and persistent pain and pain intensity during 48 h period after PCI.

1. Introduction

Ischemic heart disease (IHD) is one of the leading life-threatening diseases in the world. Percutaneous Coronary Intervention (PCI) is the gold standard diagnostic and treatment providing tool for IHD. This procedure is performed mostly through the femoral or radial artery access. The transradial (TR) approach is commonly used because of its reduced life-threatening complications, risk, mortality, hospital stay, and better earlier mobilization after the procedure [1]. Despite good care, access-site (A-S) complications, such as bleeding, hematoma, artery spasm, pseudoaneurysm, or thrombosis accompanied by pain and possibly requiring urgent intervention, can occur [2–4].

It is known that postprocedural pain can occur after any procedure that causes actual or potential tissue damage. Individuals who undergo potentially painful procedures must have optimal pain management before, during, and after the procedure [5]. Recently, numbers of clinical cases, describing precisely debilitating pain syndromes after PCI via TR approach, are growing [6, 7]. There are studies describing prevalence of acute A-S pain after PCI via radial artery. Acute postprocedural arm pain occurs approximately in 1 out of 20 patients after PCI via TR approach [8]. Several studies reported severe periprocedural pain with prevalence of 4–10% [9–14]. The development of chronic A-S pain after PCI is not described in the literature, but it is known from postoperative pain management, that when it occurs, it can

disturb the patient's everyday life and reduce ability to work, and it is hard to treat [4, 15, 16].

We hypothesize that there are periprocedural predictors which can reveal the transition from acute to chronic pain state after PCI. Previous studies analysed the pain development only up to 2 days after PCI; therefore, we wanted to investigate if this pain persists for a longer period reaching the chronic stage at 3 months. Specifically, we aimed to assess the prevalence, pain control, and prognostic factors for chronic A-S pain development after PCI via radial artery access.

2. Materials and Methods

2.1. Study and Sample. This is a prospective observational study. The data of patients ($n = 161$), who underwent elective (nonemergency) PCI procedure using TR access at the Department of Cardiology (Hospital of Lithuanian University of Health Sciences), were collected in 2017 and analysed in 2020.

All patients were informed properly before the procedure and gave their written consent to participate in the study. The protocol was approved by the local institutional bioethics committee (protocol number BEC-MF-328).

Patients who underwent a PCI procedure and finished the follow-up period were consecutively included. Some patients were lost in the follow-up period because we were unable to contact them (wrong telephone number was given). The study flowchart is shown in Figure 1.

To determine prediction for A-S pain chronicity after PCI, the following factors were analysed: (1) demographic (patient's age, gender, body mass index >25 , fear before the procedure question with possible answers Yes or No), (2) comorbid conditions (arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, depression, rheumatoid arthritis, carpal tunnel syndrome, and other comorbidities), and (3) periprocedural (pain intensity, intervention duration, arterial bleeding from puncture site, hand swelling following haemostasis, intervention wound pressure time after PCI, hematoma in puncture site, pseudoaneurysm, arterial thrombosis, arteriovenous fistula, neuropathy of the A-S area (hand), intervention site infection, and acute A-S pain after the procedure). Patients with limitation of a self-expression, severe psychiatric illness or <18 years old, and acute coronary syndrome (unstable angina and ST or non-ST elevated myocardial infarction) or III-IV NYHA class patients were excluded.

2.2. Patients and Public Involvement. Patients were involved in this study, and all of them gave written informed consent.

2.3. Measurements. Pain intensity was evaluated according to the Verbal Rating Scale (VRS): no pain—0, mild—1, moderate—2, severe—3, very severe—4, and worst possible pain—5 points. The follow-up of the pain prevalence and intensity were measured immediately after the procedure, 2 h, 12 h, 24 h, and 48 h and 3 months after PCI in hospital settings or interviewed throughout by telephone. Chronic

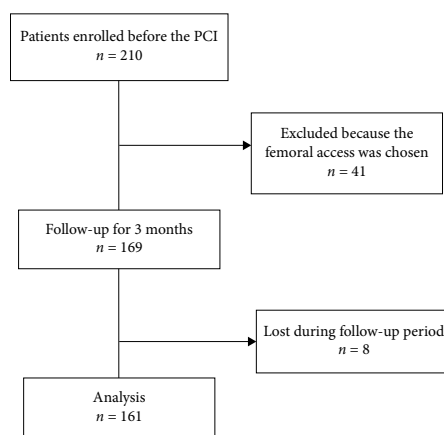


FIGURE 1: Study flowchart. PCI: percutaneous cardiac intervention.

A-S pain is described as a pain that lasts more than 3 months after PCI.

All patients were informed properly about the procedure before the PCI. An access method, a sheet size (6 F was used for all patients), shape of the guiding catheter, medical therapy, and other materials have been left to the discretion of the operator. The first step before puncture was to find the needed artery by anatomical orientations. Before sheet insertion, a local anaesthetic was injected underneath the skin (lidocaine solution 0.5–1 ml 1%). The operator has used the Seldinger technique for catheter insertion into the radial artery [17, 18]. PCI was performed by experienced interventional cardiologist. After PCI, haemostasis was provided by applying a pressure bandage (5 cm width, circular wrap) on the wrist at the puncture. It should be noted that the bandage started to loosen after 4 hours after the procedure and was continuously released until it was safe to remove completely. Hematoma is defined as the presence of a palpable mass greater than 3 cm in diameter measured by a measuring tape [19]. All complications were identified from the clinical picture and confirmed more detailedly by instrumental test methods (e.g., ultrasound) and by a specialist (neuropathy by neurologist, pseudoaneurysm by vascular specialist, etc.).

2.4. Data Analysis. The data analysis was performed with SPSS statistical software (v. 20.0 IBM). The sample size was calculated according to the prevalence of A-S pain after PCI found in the studies [9–14]. The confidence level of 95%, α is 0.05. Normally distributed continuous variables were presented as mean $\pm$ SD and compared using Student's *t*-test. Categorical data was presented as frequency and percentage and were statistically tested using Chi-square or Fisher's and Mann-Whitney test where it was appropriate. The univariate logistic regression analysis was used to identify prognostic factors for A-S pain and prognostic models. The

relationship between the variables was assessed by the Spearman coefficient analysis. The correlation between the variables were ranked as weak for absolute values between 0 and 0.29, moderate—between 0.3 and 0.69, and strong—between 0.7 and 1.0. Missing data points were not imputed. All differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Study Sample. Clinical and procedural characteristics of patients ($n = 161$) are shown in Table 1. All patients had a history of IHD with a mean of 10 years.

3.2. Pain Development and Chronic Pain Predictors. The pain transition from acute to chronic is shown in Figure 2. The pain prevalence straight after the procedure was 29%, then jumped up to 54% in 2 hours, and decreased to 3.7% (6 patients) at the 3 months line after PCI. These 6 patients also reported persistent pain during the first 2 days after intervention, except for two patients who reported no pain at 48 hours after PCI, but at 3 months all 6 patients had A-S pain.

To see the potential predictors for acute pain following PCI, we analysed demographic and procedure-related factors. It was found that for acute pain the main consistent predictors were A-S complications after PCI, hematoma, and overall number of predictors (Table 2). These factors were related with 2 to 8 times higher odds for acute pain during 2–48 hours after PCI ($p < 0.05$). In addition to that, at very early stages after PCI (2–12 hours), the arterial bleeding from A-S and hand swelling following haemostasis were also strongly associated with the presence of acute pain. Note that the pressure bandage at the puncture site was kept tight for $6.74 (\pm 1.77)$ hours after intervention. Also note that the fear before PCI procedure also had some predictive value for acute pain, but only to 12 hours after the procedure.

In order to see if the presence of pain across different follow-up points has predictive potential for pain persistence in the future, we calculated correlation matrix (Table 3). The results show that during the whole period under study, pain intensity correlations across different time points were medium (0.32 and higher). However, there was a trend that adjacent time point correlations were stronger (at levels 0.6–0.7). The chronic pain most strongly correlated with the pain intensity at 24 hours after procedure (which is = 0.47).

In this article, we also analysed the potential predictors for A-S pain chronicity. Here, we included such factors as demographic profile, comorbidities, procedure-related indicators, and acute pain characteristics. The findings revealed that the strongest and most consistent predictor of chronic pain development was acute pain after PCI procedure—starting from pain immediately after procedure to 48 hours following it (Table 4). The presence of acute pain predicted pain chronicity more strongly if measured at 24 and 48 hours after procedure (odds ratios 48.7 and 23.5, resp.), though earlier acute pain experienced after procedure was also significantly related to chronic pain development after 3 months ($p < 0.05$). The

TABLE 1: Clinical and procedural indicators.

Variable	<i>n</i> , % or mean $\pm$ SD	
<i>Clinical characteristics</i>		
Gender, female	63	39.1%
Age (years)	66.2 $\pm$ 10.59	
Diabetes mellitus	27	16.8%
Dyslipidemia	92	57.1%
Arterial hypertension	127	78.9%
Tunnel carpal syndrome before procedure	5	3.1%
Mean of IHD (years)	10.63 $\pm$ 11.07	
Depression	2	1.2%
Rheumatoid arthritis	4	2.5%
Body mass index (kg)	28.62 $\pm$ 4.77	
Smoking	50	31.1%
Fear before PCI	35	21.7%
The puncture site pain before PCI	5	3.1%
<i>Procedure</i>		
Mean of the procedure duration (minutes)	35.02 $\pm$ 24.63	
Mean time of the bandage removal (hours)	6.74 $\pm$ 1.77	
First time performed PCI	96	59.6%
PCI procedure performed more than once	65	40.4%
Access-site complications	46	28.6%
Arterial bleeding	15	9.3%
Hematoma	43	26.7%
Neuropathy	3	1.9%
Infection	0	0%
Artery thrombosis	0	0%
Pseudoaneurysm	0	0%
Arteriovenous fistula	0	0%
Hand swelling following haemostasis	107	66.5%

Note. IHD: ischemic heart disease. PCI: percutaneous cardiac intervention.

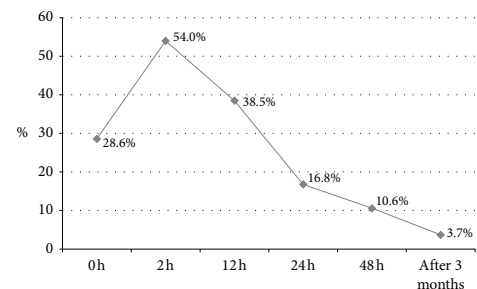


FIGURE 2: Development from acute to chronic stage after PCI: prevalence of access-site pain during 3-month follow-up.

acute pain intensity was also a consistent predictor of the development of pain chronicity, increasing the odds by a factor of 2.56–3.58 ($p < 0.05$) per one additional intensity point increase (range from 0 to 5).

In addition to pain-related indicators, there were another three factors, significantly predicting the pain chronicity. These were A-S hand neuropathy (OR = 19.93), hematoma (OR = 6.48), and diabetes (OR = 5.77). It should be noted that A-S complications after PCI reached borderline significance for chronic pain with OR = 5.66

TABLE 2: Predictors for acute access-site pain following percutaneous coronary intervention.

Predictors	Pain development											
	After 2 h			After 12 h			After 24 h			After 48 h		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.00	0.98–1.03	0.601	1.00	0.97–1.04	0.553	0.98	0.95–1.02	0.560	0.97	0.93–1.02	0.335
Gender (female)	2.50	1.23–5.08	0.011	1.67	0.83–3.36	0.147	2.33	0.93–5.83	0.070	2.64	0.86–8.08	0.088
Fear before PCI	4.53	1.84–11.14	0.001	3.63	1.66–7.93	0.001	1.33	0.51–3.47	0.556	0.75	0.20–2.79	0.673
Procedure duration	0.99	0.98–1.01	0.697	1.00	0.98–1.01	0.895	1.01	0.99–1.02	0.169	1.00	0.98–1.02	0.717
Times that performed PCI	0.79	0.42–1.50	0.485	1.23	0.64–2.35	0.525	0.85	0.361–1.99	0.709	0.79	0.27–2.27	0.667
Bandage removal duration	0.98	0.93–1.034	0.500	1.00	0.95–1.05	0.977	1.01	0.94–1.08	0.737	0.99	0.92–1.08	0.979
Access-site complications after PCI	6.68	2.80–15.89	<0.001	4.34	2.06–9.13	<0.001	6.18	2.44–15.66	<0.001	7.74	2.45–24.43	<0.001
Arterial bleeding from access-site	14.20	1.79–112.23	0.012	3.56	1.13–11.23	0.030	1.41	0.35–5.58	0.625	0.60	0.17–3.10	0.545
Hematoma	3.40	1.53–7.53	0.003	2.67	1.27–5.58	0.009	6.05	2.35–15.57	<0.001	6.85	2.17–21.60	0.001
Hand swelling following haemostasis	3.19	1.60–6.32	0.001	3.53	1.64–7.58	0.001	1.99	0.75–5.30	0.165	1.80	0.55–5.84	0.328

Note. IHD: ischemic heart disease. PCI: percutaneous cardiac intervention.

TABLE 3: Associations of access-site pain intensity after PCI during the follow-up: Spearman's correlation.

Time after PCI	0 h	2 h	12 h	24 h	48 h	3 months
0 h	—	0.47	0.37	0.37	0.40	0.30
2 h	0.47	—	0.70	0.49	0.36	0.26
12 h	0.37	0.70	—	0.58	0.43	0.32
24 h	0.37	0.49	0.58	—	0.71	0.47
48 h	0.40	0.36	0.43	0.71	—	0.38
3 months	0.30	0.26	0.32	0.47	0.38	—

PCI: percutaneous coronary intervention, all $p < 0.001$.

($p = 0.057$). All other analysed indicators were not significantly associated with the development of pain chronicity after 3 months following PCI (Table 4).

3.3. Pain Control. The pain medication was prescribed by the attending physician when the patient complained about A-S pain. The prescription in the drug chart was noted “as needed.” The summary of the pain intensity and pain management for the 3-month period is demonstrated in Table 5. At different time points, pain treatment was prescribed to 9–24% of all patients undergoing PCI. In most cases, the NSAIDs were used (Ketoprofen and Ibuprofen); several cases received strong opioids (10 mg of morphine intravenously). For the majority of the cases, the patients experienced pain relief—from 50 to 100% of all pain-treated patients (Table 5).

4. Discussion

Radial access for the PCI highly reduces vascular complications compared with femoral access. There are approximately 2500 elective PCI via radial access performed per year at the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics. The A-S pain after PCI can be caused by vascular complications (ischemia, thrombosis, and spasm), direct or indirect nerve damage, and postprocedural site care (haemostasis).

Zwaan et al. described upper extremity dysfunction after PCI with prevalence up to 9.6% and showed that strong acute pain is one of the symptoms [9]. In the study from Cheng et al., postprocedural pain was evaluated after 3 and 24 hours. They found that pain intensity after 3 hours was 0–71 (range 0–100) and the median was 9. After 24 hours, pain intensity was decreasing to 0–40 (range 0–100), but more than 50% of patients were in mild–moderate pain [20]. Dharmar et al. in the retrospective study concluded that the prevalence of strong A-S pain is 4.5%. The pain was evaluated 1 day after the procedure and the authors highlighted that initial data collection was not set to collect all the data that might interact with forearm pain [8]. The follow-up in our study was more than 3 months. We found that acute pain prevalence during the 48-hour time period was changing. The highest point was during 2 hours and after that point it was decreasing, but the intensity remained moderate throughout the whole follow-up period. Acute pain can be described as a cause of any injury, surgery, illness, trauma, or medical procedures, which lasts for a short period of time and disappears when the underlying cause is healed. It is known that acute pain can cause a stress-related physical response which can affect cardiopulmonary, metabolic, and other systems [21]. Different studies report different risk factors for acute A-S pain development after PCI. Those risk factors are low BMI, small wrist, gender (female), haemostasis, radial artery occlusion, hematoma, number of access attempts, and radial artery diameter [8, 22]. In our study, the main predictive factors for acute A-S pain were fear before the PCI, hand swelling following haemostasis, and the A-S complications after procedure (arterial bleeding and hematoma). It is notable that hematoma was a leading predictor throughout the follow-up period. Mechanism of arm swelling following haemostasis can be associated with the compression bandage. When it compresses too much, the return of venous blood is compromised. Swelling remained for 6 to 24 hours after the bandage was removed.

TABLE 4: Prognostic factors for prediction of access-site pain chronicity development.

Prognostic factors	Value	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	Years	1.00	0.93–1.09	0.825
Gender	Female	3.64	0.57–23.46	0.174
BMI	25–29.99	0.62	0.84–4.60	0.642
	30+	0.68	0.09–5.11	0.714
Smoking	Present	0.42	0.04–4.10	0.460
IHD	Present	0.60	0.34–1.07	0.085
Diabetes	Present	5.77	1.07–31.08	0.041
Hypertension	Present	1.34	0.15–11.9	0.791
Dyslipidemia	Present	0.74	0.15–3.82	0.725
Other comorbidities	Present	0.46	0.05–4.29	0.499
Fear before PCI	Present	1.83	0.32–10.49	0.493
Previous history of PCI	Yes	0.73	0.12–4.10	0.717
Procedure duration	Minutes	1.01	0.99–1.03	0.129
Bandage removal duration	Minutes	0.95	0.84–1.09	0.522
Access-site complications after PCI	Present	5.66	0.95–33.75	0.057
Arterial bleeding from access-site	Present	1.96	0.19–19.30	0.561
Hematoma	Present	6.48	1.06–39.65	0.043
Neuropathy	Present	19.93	1.27–312.32	0.033
Hand swelling following haemostasis	Present	0.99	0.18–5.64	0.991
Access-site pain				
Immediately after PCI	Present	14.60	1.63–130.27	0.016
After 2 h	Present	—	—	—
After 12 h	Present	17.21	1.59–185.27	0.019
After 24 h	Present	48.74	4.87–487.2	0.001
After 48 h	Present	23.46	3.81–144.1	0.001
Pain intensity				
Immediately after PCI	VRS	3.30	1.65–6.60	0.001
After 2 h	VRS	2.56	1.15–5.73	0.022
After 12 h	VRS	3.02	1.70–5.39	<0.001
After 24 h	VRS	3.58	1.90–6.74	<0.001
After 48 h	VRS	2.89	1.72–4.87	<0.001

BMI—body mass index; IHD— ischemic heart disease; PCI— percutaneous cardiac intervention; and VRS— Verbal Rating Scale (0—no pain, 1—mild, 2—moderate, 3—strong, 4—very strong, and 5—worst possible pain).

TABLE 5: Pain intensity and its control after PCI.

Time after PCI	Pain intensity (VRS), median (IQR)	Pain treatment, <i>n</i> (%)	Medication used	Pain relief >50%, <i>n</i> (%)
0 h	2 (2–3)	8 (17.4)	NSAIDs	5 (62.5)
2 h	2 (1–2)	8 (9.2)	NSAIDs	5 (62.5)
12 h	2 (1–3)	7 (11.3)	NSAIDs	6 (85.7)
24 h	2 (1–3)	4 (14.8)	NSAIDs, strong opioids	2 (50.0)
48 h	2 (1–4)	4 (23.5)	NSAIDs	3 (75.0)
After 3 months	1.5 (1–3)	1 (16.7)	NSAIDs	1 (100.0)

Note. PCI: percutaneous coronary intervention; VRS: Verbal Rating Scale (1—mild, 2—moderate, 3—strong, 4—very strong, and 5—worst possible pain); IQR: interquartile range; and NSAID: nonsteroid anti-inflammatory medication.

Pain management for IHD patients is very important. Not all patients from our study had pain relief medications. It can be associated with doctors' beliefs about pain after this procedure and cultural issues. Most Lithuanians tend not to disclose anxiety, depression, or pain. There is a common thought among patients that after a procedure or surgery, pain is to be expected, so in most cases, patients will only disclose that they are experiencing pain if that pain is unbearable. Our results show that most medications were NSAIDs, and strong opioids were used in several cases. NSAIDs have a larger negative impact on the cardiovascular system and incorrect use of opioids can lead to addiction.

From the literature and clinical practice, it is known that the best pain management strategy is the multimodal approach, which can lead to better patient care after a procedure with prevention of chronic postprocedural pain development [5, 23].

Pain lasting longer than the normal healing period after surgery or procedure is an unwanted adverse event. The International Classification of Diseases Eleventh Revision (ICD-11) defines chronic postsurgical pain (CPSP) as pain which has developed after a surgical procedure and persisting beyond the healing process at least 3 months after surgery [24]. Today, most surgeries are modifying from open

to minimally invasive procedures with expectation that patients will have less chronic pain and greater outcomes afterwards. In the literature, it can be found that even after those minimally invasive procedures, chronic pain can occur [25–28]. Even a minimally invasive procedure such as PCI, which is mostly considered nonpainful, requires more medical attention and multimodal analgesia is needed to prevent acute pain development. The multimodal pain management approach should be considered to reduce acute postprocedural pain prevalence. We found that A-S pain chronicity development after PCI is 3.7%. Predictive factors for the A-S pain chronicity development were diabetes, hand neuropathy, hematoma, and persistent pain after 12, 24, and 48 hours ad pain intensity during 48 hours after PCI.

The work from van De Kerkhof et al. states that the preoperative medical comorbidities and disability are risk factors to developing CPSP [29]. Diabetes in our observation was the predictive factor for the development of A-S pain chronicity after PCI. Krein et al. note that the growing number of people with diabetes and potentially particularly bad outcomes is without proper disease control and self-management. The authors note that the concomitant chronic pain also worsens the course of diabetes, reduces activity, and impairs self-care [30]. The effort to prevent the onset of chronic pain after PCI would contribute to proper diabetes management and vice versa.

Other very important predictive factors that we found for A-S pain chronicity were persistent pain during the 12–48 hours after PCI and pain intensity after 2–48 hours. Therefore, we found correlation between pain intensity and follow-up time points—2, 12, 24, and 48 hours and 3 months after PCI. The studies from postsurgical pain confirm that the main risk factor that will highly predict development of chronic pain after surgery is the severity of acute postoperative pain during the first days after surgery [31–33]. However, in each population, the predictive factors may vary; despite the fact that we used different haemostasis techniques and could not evaluate the exact number of access attempts, we were faced with familiar predictive factors in the acute pain stage. Our data indicates that the development of pain chronicity can be predicted based on periprocedural events: persistent pain in the acute period and the presence of complications and leading diseases—diabetes.

Neuropathic pain component in postoperative pain settings is the major factor to experiencing a higher pain intensity after operation, which can lead to chronic pain development after surgery [34]. In our study, hand neuropathy was diagnosed during the acute period and it is the predictor for A-S pain chronicity development after PCI. The mechanisms can be prolonged compression at the puncture site of radial artery which may result in damage or injury of the radial sensory nerve, causing neuropathic pain or hand dysfunction [35]. Radial compression may result in blood flow reduction into the surrounding tissues such as muscles and the lactate released from the ischemic muscle may cause ischemic pain by acting sensory neurons that innervates muscles [36]. In this study, we did evaluate possible nerve damage during PCI made by the interventional cardiologist which could be a direct risk factor for pain development. Other nerve injury causes can be hematoma, which can irritate or compress surrounding nerves.

Limitations of the study are that it is an observational single centre with a small-sized sample and the specific compression devices, pain management drugs, and time were individually applied and were not regulated by researchers. Also, some predictive factors (neuropathy and diabetes) were not investigated in detail, but our findings are still very important and can lead to a search for better assessment and development of the postprocedural pain assessment and management strategy in patients with IHD. Also, in this study, Verbal Rating Scale for pain evaluation was used which is based on subjective scale; thus, methodology bias cannot be ruled out. The choice by physician for analgesia was Ketoprofen and Ibuprofen, and we could not influence the choice.

In conclusion, the prevalence of chronic A-S pain is 3.7%. Pain during acute period was changing and most predictive factors were associated with periprocedural A-S complications. Hematoma was the leading predictive factor throughout the follow-up period. Predictive factors for A-S pain chronicity development were diabetes, neuropathy, hematoma, and persistent pain and pain intensity during the 48 hours after PCI. More observational studies should be carried out for IHD patient population with leading comorbidities requiring highly complex pain management. According to these findings, we have set a randomized controlled trial to check the hypothesis that multimodal pain management will reduce pain prevalence and pain intensity in acute phase with the goal being to prevent chronic pain development.

Data Availability

In order to guarantee the confidentiality and anonymity of the participants, data cannot be made publicly available. For more information, the corresponding author can be contacted.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this work.

Authors' Contributions

L. Brogiene and A. Macas designed the research; M. Paliokas and A. Klimaite performed the technical part of the research; L. Brogiene analysed the data and wrote the manuscript; G. Baksyte and A. Macas revised the research and made the final approval.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Lithuanian University of Health Sciences, Department of Cardiology, for allowing research data collection and Professor Kastytis Smigelskas and Associated Professor A. Sciupokas for data adjustment and systematization and the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics.

References

- [1] E. J. Cho, J. H. Yang, and Y. B. Song, "Type II complex regional pain syndrome of the hand resulting from repeated arterial punctures during transradial coronary intervention," *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, vol. 82, no. 4, pp. E465–E468, 2013.
- [2] E. Bazemore and J. T. Mann 3rd, "Problems and complications of the transradial approach for coronary interventions: a review," *The Journal of Invasive Cardiology*, vol. 17, no. 3, pp. 156–59, 2005.
- [3] A. Shroff, S. Siddiqui, A. Burg, and I. Singla, "Identification and management of complications of transradial procedures," *Current Cardiology Reports*, vol. 15, no. 4, p. 350, 2013.
- [4] Y. Kanei, T. Kwan, N. C. Nakra et al., "Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 78, no. 6, pp. 840–846, 2011.
- [5] M. L. Michelle, H. N. Turner, P. M. Collins, D. Doellman, S. Wrona, and J. Reynolds, "Procedural pain management: a position statement with clinical practice recommendations," *Pain Management Nursing*, vol. 12, no. 2, pp. 95–111, 2011.
- [6] T. J. Papadimos and J. P. Hofmann, "Radial artery thrombosis, palmar arch systolic blood velocities, and chronic regional pain syndrome I following transradial cardiac catheterization," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 57, no. 4, pp. 537–540, 2002.
- [7] N. Sasano, T. Tsuda, H. Sasano, S. Ito, K. Sobue, and H. Katsuya, "A case of complex regional pain syndrome type II after transradial coronary intervention," *Journal of Anesthesia*, vol. 18, no. 4, pp. 310–312, 2004.
- [8] S. Dharma, S. Kedev, T. Patel, I. C. Gilchrist, and S. V. Rao, "The predictors of post-procedural arm pain after transradial approach in 1706 patients underwent transradial catheterization," *Cardiovascular Revascularization Medicine*, vol. 20, no. 8, pp. 674–677, 2019.
- [9] E. M. Zwaan, A. G. M. M. Koopman, C. A. J. Holtzer et al., "Revealing the impact of local access-site complications and upper extremity dysfunction post transradial percutaneous coronary procedures," *Netherlands Heart Journal*, vol. 23, no. 11, pp. 514–524, 2015.
- [10] E. Benit, L. Missault, T. Eeman et al., "Brachial, radial, or femoral approach for elective Palmaz-Schatz stent implantation: a randomized comparison," *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, vol. 41, no. 2, pp. 124–130, 1997.
- [11] D. Tharmaratnam, S. Webber, and P. Owens, "Adverse local reactions to the use of hydrophilic sheaths for radial artery cannulation," *International Journal of Cardiology*, vol. 142, no. 3, pp. 296–298, 2010.
- [12] D. J. R. Hildick-Smith, J. T. Walsh, M. D. Lowe, L. M. Shapiro, and M. C. Petch, "Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an analysis of 500 cases," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 61, no. 1, pp. 60–66, 2004.
- [13] W. H. Ahmed, "Transradial coronary angiography and intervention," *Saudi Medical Journal*, vol. 24, no. 8, pp. 850–853, 2003.
- [14] A. Sciahbasi, D. Fischetti, A. Picciolo et al., "Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures," *International Journal of Cardiology*, vol. 137, no. 3, pp. 199–205, 2009.
- [15] H.-J. Jang, J.-Y. Kim, J. D. Han et al., "Numbness after transradial cardiac catheterization: the results from a nerve conduction study of the superficial radial nerve," *Korean Circulation Journal*, vol. 46, no. 2, pp. 161–168, 2016.
- [16] M. SanmartinLee, D. Cuevas, J. Goicolea, R. Ruiz-Salmerón, M. Gómez, and V. Argibay, "Complicaciones vasculares asociadas al acceso transradial para el cateterismo cardíaco," *Revista Española de Cardiología*, vol. 57, no. 6, pp. 581–584, 2004.
- [17] S. I. Seldinger, "Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique," *Acta Radiologica*, vol. 39, no. 5, pp. 368–376, 1953.
- [18] S. B. Pancholy, K. A. Sanghvi, and T. M. Patel, "Radial artery access technique evaluation trial: randomized comparison of seldinger versus modified seldinger technique for arterial access for transradial catheterization," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 80, no. 2, pp. 288–291, 2012.
- [19] S. Pancholy, J. Coppola, T. Patel, and M. Roke-Thomas, "Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 72, no. 3, pp. 335–340, 2008.
- [20] K. Y. Cheng, S. Y. Chair, and K. C. Choi, "Access site complications and puncture site pain following transradial coronary procedures: a correlational study," *International Journal of Nursing Studies*, vol. 50, no. 10, pp. 1304–1313, 2013.
- [21] R. J. Gatchel, D. B. Reuben, S. Dagenais et al., "Research agenda for the prevention of pain and its impact: report of the work group on the prevention of acute and chronic pain of the federal pain research strategy," *The Journal of Pain*, vol. 19, no. 8, pp. 837–851, 2018.
- [22] G. Ferrante, S. V. Rao, P. Jüni et al., "Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease," *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 9, no. 14, pp. 1419–1434, 2016.
- [23] K. O. Anderson, C. R. Green, and R. Payne, "Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care," *The Journal of Pain*, vol. 10, no. 12, pp. 1187–1204, 2009.
- [24] R. D. Treede, W. Rief, A. Barke et al., "A classification of chronic pain for ICD-11," *Pain*, vol. 156, pp. 1003–1007, 2015.
- [25] K. McCormack, N. W. Scott, P. M. Go, S. Ross, and A. M. Grant, "Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 1, no. 1, Article ID CD001785, 2003.
- [26] A. Karthikesalingam, S. R. Markar, P. J. Holt, and R. K. Praseedom, "Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia," *British Journal of Surgery*, vol. 97, pp. 4–11, 2010.
- [27] M. Bignell, G. Partridge, D. Mahon, and M. Rhodes, "Prospective randomized trial of laparoscopic (transabdominal preperitoneal-TAPP) versus open (mesh) repair for bilateral and recurrent inguinal hernia: incidence of chronic groin pain and impact on quality of life: results of 10 year follow-up," *Hernia*, vol. 16, no. 6, pp. 635–640, 2012.
- [28] J. Bruce and J. Quinlan, "Chronic post surgical pain," *Reviews in Pain*, vol. 5, no. 3, pp. 23–29, 2011.
- [29] E. G. VanDenKerkhof, M. L. Peters, and J. Bruce, "Chronic pain after surgery," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 29, no. 1, pp. 2–8, 2013.
- [30] S. L. Krein, M. Heisler, J. D. Piette, F. Makki, and E. A. Kerr, "The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 1, pp. 65–70, 2005.
- [31] A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Chapman et al., "Development of a risk index for the prediction of chronic

- post-surgical pain," *European Journal of Pain*, vol. 16, no. 6, pp. 901–910, 2012.
- [32] H. J. Gerbershagen, "Chronifizierung postoperativer Schmerzen," *Der Schmerz*, vol. 27, no. 1, pp. 81–96, 2013.
 - [33] J. Katz and Z. E. Seltzer, "Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 5, pp. 723–744, 2009.
 - [34] P. M. Lavand'homme, I. Grosu, M. N. France, and E. Thienpont, "Pain trajectories identify patients at risk of persistent pain after knee arthroplasty: an observational study," *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 472, no. 5, pp. 1409–1415, 2014.
 - [35] J. D. Lubahn and M. B. Cermak, "Uncommon nerve compression syndromes of the upper extremity," *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 6, no. 6, pp. 378–386, 1998.
 - [36] D. C. Immke and E. W. McCleskey, "Lactate enhances the acid-sensing Na^+ channel on ischemia-sensing neurons," *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 9, pp. 869–870, 2001.

Research Article

Procedure-Related Access Site Pain Multimodal Management following Percutaneous Cardiac Intervention: A Randomized Control Trial

Liuda Brogiene ¹, Aiste Urbonaite ¹, Giedre Baksyte ², and Andrius Macas ¹

¹Anesthesiology Department, Lithuanian University of Health Sciences, LT-50009, Kaunas, Lithuania

²Cardiology Department, Lithuanian University of Health Sciences, LT-50009, Kaunas, Lithuania

Correspondence should be addressed to Liuda Brogiene; liuda.brogiene@lsmuni.lt

Received 2 October 2021; Accepted 29 December 2021; Published 24 January 2022

Academic Editor: Giustino Varrassi

Copyright © 2022 Liuda Brogiene et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Context. Approximately 1 in 20 patients undergoing the percutaneous cardiac intervention (PCI) experience severe procedure-related access-site (A-S) pain. The multimodal pain management model (MPM) can reduce the intensity and prevalence of pain and this approach was not investigated in the postprocedural pain management area. To address this, a randomized controlled trial was conducted in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos in 2018. **Methods.** 137 patients who underwent PCI procedure via radial artery were randomly assigned (1 : 1) to the control (CG, $n = 68$) and intervention (IG, $n = 65$) groups. IG received MPM (paracetamol, ibuprofen, and the arm physiotherapy), CG received pain medication “as needed.” Outcomes were assessed immediately after, 2, 12, 24, and 48 h, 1 week, and 1 and 3 months after PCI. The primary outcome was A-S pain prevalence and pain intensity numeric rating scale (NRS) 0–10. **Results.** Results showed that A-S pain prevalence during the 3-month follow-up period was decreasing. Statistically significant difference between the groups (CG versus IG) was after 24 h (41.2% versus 18.5, $p = 0.005$), 48 h (30.9% versus 1.5%, $p \leq 0.001$), 1 week (25% versus 10.8%, $p = 0.042$), 1 month (23.5% versus 7.7%, $p = 0.017$) after the procedure. The mean of the highest pain intensity was after 2 h (IG- 2.17 ± 2.07 ; CG- 3.53 ± 2.69) and the lowest 3 months (IG- 0.02 ± 0.12 ; CG- 0.09 ± 0.45) after the procedure. A-S pain intensity mean scores were statistically significantly higher in CG during the follow-up period (Wilks’ $\lambda = 0.84$ $F(7,125) = 3.37$, $p = 0.002$). **Conclusion.** In conclusion, MPM approach can reduce A-S pain prevalence and pain intensity after PCI. More randomized control studies are needed.

1. Introduction

Ischemic heart disease (IHD) is one of the leading causes of sudden death. Percutaneous cardiac intervention (PCI) is a gold standard to treat IHD. PCI can be performed by the transfemoral or transradial (TR) approach. The TR approach is associated with lower complication rate and better early and long-term outcomes [1]. However, complications such as arterial bleeding, hematoma formation, pseudoaneurysm, or limb dysfunction have been reported in the literature [2, 3]. Complications are accompanied by acute access-site (A-S) pain syndrome. It should be noted that the mechanism of pain is not only related to A-S complications. The development of pain after PCI may be due to hemostasis, concomitant illness (e.g., diabetes, polyneuropathy) of the patient, and possible

pain catastrophization [4]. Approximately 1 in 20 patients undergoing PCI experience acute procedure-related A-S pain [5]. It is known that poorly managed acute pain can progress to a chronic condition that results in the disability of the patient. Not only is development of chronic pain associated with the use of abundant analgesics, but also chronic pain tends to impair cardiovascular regulation [6]. Development of chronic pain is associated with many factors, but the most important is severe pain intensity for 24 hours after the intervention and the duration of how long the patient was in pain [7–11]. In patients with IHD, pain management can be a real challenge due to the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the cardiovascular system. Most of them are associated with high patient mortality [12]. Inadequate opioid use leads to addiction and other

complications associated with their use [13]. Attention should be given to appropriate pain management with risk reduction in cardiovascular events and A-S pain development [14]. The best choice is multimodal pain management (MPM), which is the pain management method when pharmacological and nonpharmacological pain management techniques that act on different pain-inducing mechanisms are selected [15]. We hypothesize that the MPM model will reduce the intensity of pain, the occurrence of pain in patients with CHD after a coronary angiography procedure performed through the radial artery.

2. Materials and Methods

2.1. Trial Design. Patients who were scheduled for PCI procedure at the Cardiology Department of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos were recruited in the single-centered RCT. The Regional Ethics Committee approved the trial (approval number BE-2-7, 26th February, 2018). The study was registered at the Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ID number: ACTRN12618001699257.

2.2. Participants. All patients provided written informed consent. Figure 1 shows a flow diagram of the recruitment of the patients of the study. The first recruitment was on 1st December, 2018 and the last one was on 15th March, 2020. Inclusion criteria were as follows: adults (≥ 18 years old) with IHD, heart failure classes I-II (Killip/NYHA) who gave written consent, and those who had no allergies or other known contraindications for the use of pain relief medication. Exclusion criteria were as follows: patient refusal to participate in the trial, heart failure classes III-IV (Killip/NYHA), liver, kidney, or other known diseases, or allergies for a medication that will be used, patients who used pain medication before the trial for other pain conditions, A-S pain before the procedure, and pregnancy or breastfeeding.

2.3. PCI Procedure. All patients were informed properly about the procedure before the PCI. Access method, sheath size, shape of the guiding catheter, medical therapy, and other materials have been left to the discretion of the operator. When TR method was used, the artery was identified using anatomical landmarks. Local anesthetic (lidocaine 0.5–1 ml 1%) was injected underneath the skin before sheath insertion. After the PCI hemostasis was provided by applying a pressing bandage on the wrist at the puncture site which was started to release 4 hours after the procedure and gradually released until it was safe to remove completely, no other devices were used. All complications were observed clinically and confirmed by the specialist and/or an instrumental investigation.

Hematoma is defined as the presents of a palpable mass greater than 3 cm in diameter measured by a measuring tape and EASY (Early Discharge after Trans radial Stenting of Coronary Arteries Study) hematoma grading scale was used [16]. Hand purpura rush (ecchymosis) discoloration of the skin of the hand without a mass following hemostasis after

the PCI procedure. Hand swelling was defined as an arm swelling following hemostasis.

2.4. Standard Care and Intervention Treatment. Intervention group (IG) includes pain management with a multimodal approach: regular medication for pain management (2 medications that work synergistically) and physiotherapy. During the PCI procedure, patients get 1 g paracetamol intravenously and ibuprofen 600 mg/day orally during first 24 h after the procedure was given. Patients were trained one-on-one by the physiotherapist to exercise the limb (Supplementary material) (available here). Exercises were started 24 h after the procedure. Patient repeated the exercises 2–3 times a day for one week. There was no heart rate target. If the pain would exacerbate during the exercise, the patient would stop exercising and report to the research team.

The control group (CG) received pain relief in a 'as needed' regime and it was provided by a cardiologist who was taking care of the patient after the PCI according to the department pain management practice. For the pain management after PCI, ketoprofen intravenously 'as needed' was used up to a maximal daily dose, if the pain remained weak (tramadol 50 mg orally or intramuscular) or strong opioids (morphine orally or intramuscularly) only in 'as needed' regime were chosen.

2.5. Outcomes. Demographic and baseline data was collected before the PCI procedure. Outcomes were assessed through the procedure and 2, 12, 24, and 48 hours, 1 week, and 1 and 3 months after the procedure. The primary outcome was A-S pain prevalence and pain intensity (NRS, 0–10) during follow-up. Secondary outcomes were A-S complications.

2.6. Randomization. The randomized control prospective, parallel-group trial with allocation 1:1 was conducted. Randomization (simple randomization protocol) list was created with the Research Randomizer (<https://www.randomizer.org/>). For the allocation concealment, a sealed envelope was used, which was opened on the day of the procedure by a separate researcher after enrolling the patient.

2.7. Sample Size. The sample size was calculated according to the prevalence of acute pain after PCI with an error of 4%, confidence level of 95%, and $\alpha = 0.05$. We estimated that the minimal sample size is at least 39 participants for two queues (total 78) [3, 17].

2.8. Statistical Analysis. The data analysis was performed with SPSS statistical software (v. 20.0 IBM). Normally distributed continuous variables were presented as mean $\pm$ SD and univariately compared using Student's *t*-test. Categorical data was presented as frequency and percentage and was statistically tested using Chi-square, Fisher's, or

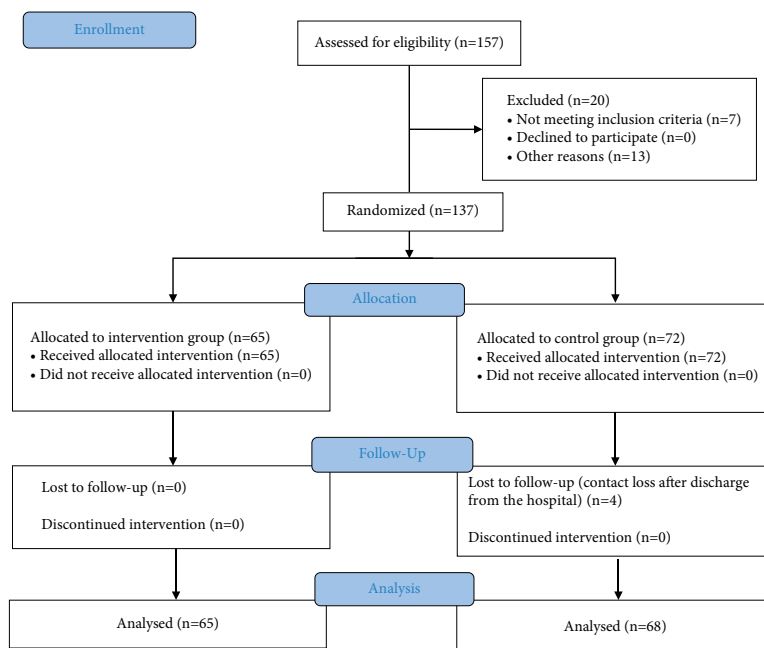


FIGURE 1: A flow diagram of the study.

Mann-Whitney U test where it was appropriate. Multivariate analysis of variance was used to determine whether there were any differences between independent groups on pain intensity means during the follow-up period. Data analysis was as per protocol. All differences were considered statistically significant at a p less than 0.05. The risk units have been calculated to have the association strength. For the nominal variables, the contingency coefficient was used, and for ordinal scale, the Kendall tau-c was used.

3. Results

The study sample comprised 66% males and 34% females. Patients' mean age in groups was CG 64.1 (± 10.5) and IG 64.6 (± 12.3) years. Patients in CG had a history of IHD with a mean of 3 years and in IG, 4 years. PCI was performed for stable angina in 60% of cases and the procedure was performed by a senior cardiologist in 80% of cases, and for 40% of cases, the procedure was performed for the first time. Clinical and procedural characteristics of patients are shown in Table 1. The IG got treatment as per protocol and CG "as needed" regime. The "as needed" regime in CG was as follows: during the procedure, 0.9% ($n=1$) received a strong opioid (morphine, i/v), immediately after 1.5% ($n=2$) NSAIDs (ketoprofen, i/v) and strong opioids (morphine, i/v); after 2 h, 6.8% ($n=9$) received NSAIDs ($n=7$) and strong opioids ($n=2$); after 12 h, 6% of patients

received only NSAIDs (ketoprofen, i/v); after 24 h, no one received pain killers. Also, no side effects of prescribed NSAIDs (in both CG and IG) were observed during the follow-up period. It is important to mention that patients reported nausea and vomiting when strong opiates were given.

A-S pain prevalence is shown in Figure 2. A-S prevalence during the 3-month follow-up period was decreasing. The highest point of A-S pain was immediately after (CG-60%, IG-48%), after 2 h (CG-79%, IG-65%), and 12 h (CG-59%, IG-43%) after the procedure. The lowest point during the follow-up period was after 3 months (CG-4.4%, IG-1.5%). The statistically significant difference between the groups was after 24 h, after 48 h, after 1 week, and 1 month after the procedure. The A-S pain intensity mean scores were statistically significantly higher in CG during the follow-up period (Wilks's $\lambda = 0.84$ $F(7,125) = 3.37$, $p = 0.002$). The mean of the pain intensity highest point was after 2 h (IG- 2.17 ± 2.07 ; CG- 3.53 ± 2.69) after the procedure and the lowest after 3 months (IG- 0.02 ± 0.12 ; CG- 0.09 ± 0.45); see Figure 3.

In order, to see the clinically relevant difference in A-S pain prevalence between IG and CG, the A-S pain intensity was divided into subgroups (NRS): $\leq 4/10$ and $> 4/10$. The intervention group had lower A-S pain prevalence in the subgroup of pain intensity $> 4/10$. Therefore, after 12 h in IG, no one had A-S pain intensity $> 4/10$ (Table 2).

TABLE 1: Patients demographic and clinical characteristics of control and intervention groups.

Clinical characteristics	Control group <i>n</i> = 68 <i>n</i> (%) or mean $\pm$ SD	Intervention group <i>n</i> = 65 <i>n</i> (%) or mean $\pm$ SD	<i>p</i>
Gender (female)	23 (33.8)	22 (33.8)	0.988
Mean of body mass index (kg/m ²)	28.89 $\pm$ 6.05	29.19 $\pm$ 4.49	0.241
Mean of age (yrs.)	64.10 $\pm$ 10.50	64.63 $\pm$ 12.25	0.301
Mean time of IHD (yrs.)	3.28 $\pm$ 5.20	4.39 $\pm$ 5.58	0.127
Arterial hypertension	61 (89.7)	59 (90.8)	0.836
Diabetes	9 (13.2)	11 (16.9)	0.552
Carpal tunnel syndrome (no use of NSAIDs)	0	1 (1.5)	0.305
Smoking	20 (29.4)	20 (30.8)	0.865
Dyslipidemia	41 (60.3)	38 (58.5)	0.836
Depression	1 (1.5)	1 (1.5)	0.974
Rheumatoid arthritis (remission, no use of NSAIDs)	2 (2.9)	2 (3.1)	0.963
Other comorbidities	22 (32.4)	30 (46.2)	0.079
Coronary findings before the procedure			
Unknown	46 (67.6)	38 (58.5)	
Zero-vessel disease	1 (1.5)	2 (3.0)	
Single-vessel disease	7 (10.3)	5 (7.7)	0.219
Double-vessel disease	4 (5.9)	12 (18.5)	
Multivessel disease	10 (14.7)	8 (12.3)	
Procedure			
Diagnostic	5 (7.4)	3 (4.6)	
Stable angina	46 (67.6)	40 (61.5)	
Unstable angina	11 (16.2)	13 (20.0)	0.347
STEMI	4 (5.9)	2 (3.1)	
NSTEMI	2 (2.9)	7 (10.8)	
Procedure performed by			
Senior cardiologist	55 (80.9)	53 (81.5)	
Senior resident	13 (19.1)	12 (18.5)	0.923
Procedure performed			
First time	44 (64.7)	35 (53.8)	
Second time and more	24 (35.3)	30 (46.2)	0.221
Procedure time (min)	34.57 $\pm$ 20.33	34.80 $\pm$ 20.74	0.826
Coronary findings after the procedure			
Zero-vessel disease	22 (32.8)	24 (37.5)	
Single-vessel disease	12 (17.9)	11 (17.2)	
Double-vessel disease	18 (26.9)	11 (17.2)	0.567
Multivessel disease	15 (22.4)	18 (28.1)	
Number of stents implanted			
0	36 (53.7)	41 (65.1)	
1	18 (26.9)	13 (20.6)	
2	9 (13.4)	8 (12.7)	0.546
3	3 (4.5)	1 (1.6)	
4	1 (1.5)	0	
Systolic blood pressure (mmHg)	150.6 $\pm$ 27.12	154.35 $\pm$ 22.18	0.127
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.56 $\pm$ 12.71	78.28 $\pm$ 9.25	0.978
Heart rate (bpm)	72.51 $\pm$ 12.17	72.23 $\pm$ 13.75	0.799
Medications			
Nitroglycerin use during PCI	16 (55.2)	22 (73.3)	0.144
Antiplatelet/Anticoagulants (before PCI)	26 (38.2)	33 (50.8)	0.145
Ticagrelor	3 (4.4)	6 (9.2)	
Clopidogrel	5 (7.4)	3 (4.6)	
Aspirin	12 (17.6)	16 (24.6)	0.594
Aspirin and clopidogrel	2 (2.9)	3 (4.6)	
Anticoagulants	4 (5.9)	5 (7.7)	

IHD: ischemic heart disease; PCI: percutaneous cardiac intervention; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction.

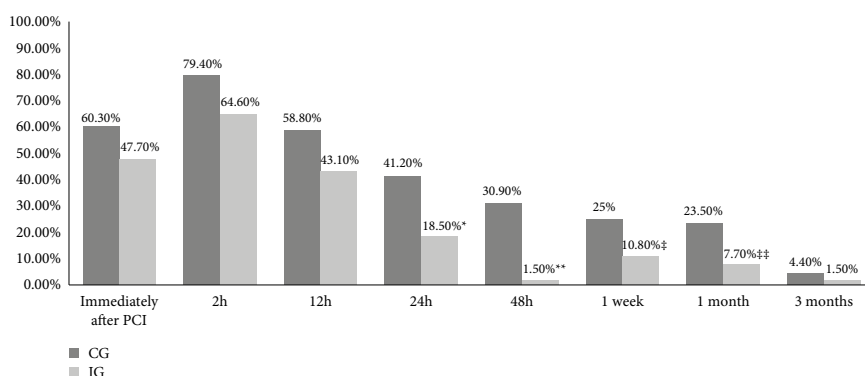


FIGURE 2: Access site pain prevalence during the follow-up period. PCI: percutaneous cardiac intervention; CG: control group; IG: intervention group; * $p = 0.005$; ** $p \leq 0.001$; ‡ $p = 0.042$; ‡‡ $p = 0.017$.

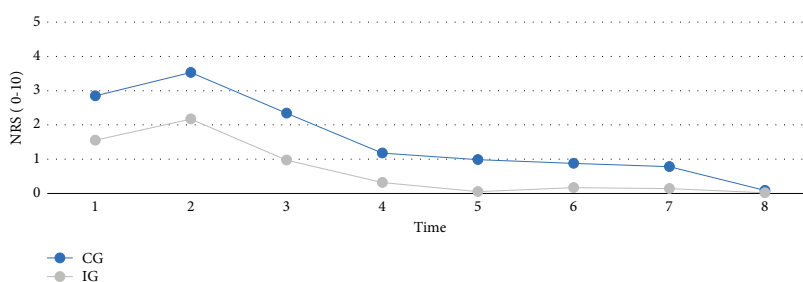


FIGURE 3: Multivariate comparison showing means of the pain intensity measures between groups (control and intervention) during a 3-month period. The X-axis (factor 1) shows time when pain intensity (NRS 0–10) was measured (1, after the procedure; 2, after 2 h; 3, after 12 h; 4, after 24 h; 5, after 48 h; 6, after one week; 7, after one month; 8, after 3 months) and the y-axis shows the mean points of the pain intensity. Wilks' $\lambda = 0.84$ $F(7,125) = 3.37$, $p = 0.002$. IG: intervention group; CG: control group; NRS: numeric rating scale.

TABLE 2: Access-site pain intensity prevalence during the follow-up period between control and intervention groups according to pain intensity subgroups: $\leq 4/10$ and $>4/10$.

Pain intensity (NRS)	$\leq 4/10$		$>4/10$		p
	Control group	Intervention group	Control group	Intervention group	
Follow-up time					
n (%)					
After the PCI	51 (75.0)	56 (86.2)	17 (25.0)	9 (13.8)	0.105
2 h	46 (67.6)	58 (89.2)	22 (32.4)	7 (10.8)	0.003
12 h	55 (80.9)	65 (100)	13 (19.1)	0	<0.001
24 h	64 (94.1)	65 (100)	4 (5.9)	0	0.047*
48 h	65 (95.6)	65 (100)	3 (4.4)	0	0.087
1 week	62 (91.2)	65 (100)	6 (8.8)	0	0.028
1 month	64 (94.1)	65 (100)	4 (5.9)	0	0.047**
3 months	68 (100)	65 (100)	0	0	—

NRS: numeric rating scale; PCI: percutaneous cardiac intervention; C: contingency coefficient, *C-0.170, **C-0.170.

During the one-month follow-up period, A-S pain intensity $>4/10$ prevalence in the CG was 32.4–4.4%. The higher prevalence point of pain intensity $>4/10$ was after

2 h (32.4%) after the PCI and the lowest after 48 h (4.4%). The A-S pain intensity after 3 months in both groups was $\leq 4/10$.

TABLE 3: The access-site complication distribution between groups.

Access-site complications	Control group <i>n</i> = 68 <i>n</i> (%) or mean $\pm$ SD	Intervention group <i>n</i> = 65 <i>n</i> (%) or mean $\pm$ SD	<i>p</i>
<i>Hemostasis-related</i>			
Hemostasis time (h)	6.5 $\pm$ 2.9	7.1 $\pm$ 4.2	0.445
Hand swelling following hemostasis	34 (50.0)	47 (72.3)	0.008
Swelling disappearance (h)	46.69 $\pm$ 39.1	29.02 $\pm$ 16.6	0.045*
Purpura rash following hemostasis	24 (35.8)	28 (43.1)	0.394
Purpura rash disappearance (h)	78.55 $\pm$ 51.8	58.56 $\pm$ 33.9	0.204
<i>During the procedure</i>			
Vasospasm	3 (4.4)	4 (6.2)	0.736
<i>After the procedure</i>			
Arterial bleeding	3 (4.4)	2 (3.1)	0.686
Hematoma	9 (13.2)	16 (24.6)	0.093
Pseudoaneurysm	1 (1.5)	0	0.326
Infection	0	0	—
Thrombosis	0	0	—
Arteriovenous fistula	0	0	—
<i>Hematoma (EASY) classification</i>			
1	3 (37.5)	8 (57.1)	0.596
2	3 (37.5)	5 (35.7)	
3	2 (25.0)	1 (7.1)	
4	0	0	

EASY: Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries Study—access-site hematoma classification [3]; * τ c-0.251.

A-S complications are shown in Table 3. The prevalence of the hand swelling following hemostasis was statistically significantly higher in IG (CG-50% ($n = 34$); IG 72.3% ($n = 47$), $p = 0.008$). The swelling disappearance after PCI was shorter (h) in IG group (46.7 $\pm$ 39.1 versus 29.0 $\pm$ 16.6, $p = 0.045$ (τ c-0.251)). The main A-S complication after the PCI was hematoma: 26% ($n = 16$) in IG and 13% ($n = 9$) in CG (Table 3). Patients in CG who developed A-S complications had A-S pain intensity scores statistically significantly higher in the pain intensity subgroup $>4/10$ after PCI for 1-month follow-up period (Table 4). The first 2 h after the procedure, IG patients with A-S complications had A-S pain intensity score $>4/10$ and after 12, 24, 48, 1 week, 1 month, and 3 months, the A-S pain intensity was $\leq 4/10$.

4. Discussion

A-S pain after PCI is mentioned in several articles and the problem has been identified in the acute period when the prevalence of severe pain is up to 9.8% [18–22]. This postprocedure pain can be described as a complication associated with the PCI procedure. The mechanism of the A-S pain involves the periprocedural period. It may be induced during the procedure (e.g., vasospasm), in the postprocedure period (bleeding, hematoma formation), and can be hemostasis-related A-S pain, which depends on the kind of hemostasis measures that were used, which may be different in each medical center. According to the pain phenotype, it can be nociceptive or mixed with a component of neuropathic pain [23].

Poorly managed acute pain can progress to a chronic condition that results in patient's disability. Chronic pain is associated with the use of abundant analgesics, and chronic pain also tends to impair cardiovascular regulation [6].

Development of chronic pain is associated with many factors, but the most important is severe pain intensity for 24 hours after the intervention and the duration of how long the patient was in the pain [7–11]. Based on this data, we looked at this problem from an MPM approach.

MPM should be procedure-specific [24]. We chose an MPM model which addresses management of the acute nociceptive or mixed A-S pain syndrome after PCI. This model consists of pharmacological (NSAID combination with paracetamol on the first day) and non-pharmacological (physiotherapy-upper limb exercises 24h after PCI) measures. For the IG ibuprofen (<1200 mg) was the NSAID of choice. It is known that ibuprofen in combination with paracetamol is the most effective in managing nociceptive pain in the acute postoperative period [25], and it is recommended for low-dose and short-term use in patients with a not complicated cardiovascular disease [26, 27]. The standard treatment in the CG ("as needed" regime) was ketoprofen (NSAID) alone and/or with morphine. Treatment for CG was individually applied by the patient's physician and has not been regulated by the research group. Physicians followed the local hospital guidelines when using strong opioids. Despite the adverse effects of morphine, it has a place in pain relief for patients with acute coronary syndrome (ACS) to prevent further ischemic damages. A. Chen's research group suggests not to change any guidelines or influence physician practice until more randomized control trials will be performed to demonstrate negative outcomes of morphine use in acute pain management for patients with ACS [28].

The findings of Schjerning Olsen et al. indicate that high-risk population after MI is elderly, often treated with NSAIDs, as well as patients, who are at high risk for

TABLE 4: Distributions of the accesses-site complications after PCI according to pain intensity subgroups ($\leq 4/10$ and $>4/10$) during the follow-up period between intervention and control groups.

Follow-up period	Access-site complications	Control group		P	Intervention group		P
		$\leq 4/10$	$>4/10$		$\leq 4/10$	$>4/10$	
		% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
Immediately after PCI	Hematoma	9.8 (5)	23.5 (4)	0.148	23.2 (13)	33.3 (3)	0.513
	Arterial bleeding	5.9 (3)	0	0.306	3.6 (2)	0	0.565
	Hand swelling following hemostasis	45.1 (23)	64.7 (11)	0.161	73.2 (41)	67.7 (6)	0.684
	Purpura rash following hemostasis	32.0 (16)	47.1 (8)	0.263	42.9 (24)	44.4 (4)	0.929
2 h	Hematoma	0	40.9 (9)	<0.001	20.7 (12)	57.1 (4)	0.034
	Arterial bleeding	2.2 (1)	9.1 (2)	0.194	3.4 (2)	0	0.618
	Hand swelling following hemostasis	34.8 (16)	81.8 (18)	<0.001	72.4 (42)	71.4 (5)	0.956
	Purpura rash following hemostasis	24.4 (11)	59.1 (13)	0.005	43.1 (25)	42.9 (3)	0.990
12 h	Hematoma	7.3 (4)	38.5 (5)	0.003	24.6 (16)	0	—
	Arterial bleeding	1.8 (1)	15.4 (2)	0.032	3.1 (2)	0	
	Hand swelling following hemostasis	40.0 (22)	92.3 (12)	0.001	72.3 (47)	0	
	Purpura rash following hemostasis	29.6 (16)	61.5 (8)	0.031	43.1 (28)	0	
24 h	Hematoma	7.8 (5)	100 (4)	<0.001	24.7 (16)	0	—
	Arterial bleeding	3.1 (2)	25.0 (1)	0.039	3.1 (2)	0	
	Hand swelling following hemostasis	34.8 (34)	0	0.039	72.3 (47)	0	
	Purpura rash following hemostasis	31.7 (20)	100 (4)	0.006	43.1 (28)	0	
48 h	Hematoma	9.2 (6)	100 (3)	<0.001	24.6 (16)	0	—
	Arterial bleeding	4.6 (3)	0	0.704	3.1 (2)	0	
	Hand swelling following hemostasis	47.7 (31)	100 (3)	0.076	72.3 (47)	0	
	Purpura rash following hemostasis	24.4 (21)	100 (3)	0.018	43.1 (28)	0	
1 week	Hematoma	6.5 (4)	83.3 (5)	<0.001	24.6 (16)	0	—
	Arterial bleeding	4.8 (3)	0	0.582	3.1 (2)	0	
	Hand swelling following hemostasis	45.2 (28)	100 (6)	0.010	72.4 (47)	0	
	Purpura rash following hemostasis	31.1 (19)	83.3 (5)	0.011	43.1 (28)	0	
1 month	Hematoma	9.4 (6)	75.0 (3)	<0.001	24.6 (16)	0	—
	Arterial bleeding	4.7 (3)	0	0.658	3.1 (2)	0	
	Hand swelling following hemostasis	46.8 (30)	100 (4)	0.039	72.3 (47)	0	
	Purpura rash following hemostasis	33.3 (21)	75.0 (3)	0.092	43.1 (28)	0	

NRS: numeric rating scale; PCI: percutaneous cardiac intervention.

cardiovascular events and if it is possible, the use of NSAIDs should be avoided in acute pain management period [29]. Cardiovascular risk is variable and depends on the risk of cardiovascular adverse events in patients, choice, and dose of NSAIDs. Therefore, the lowest effective dose of NSAIDs should be used, and treatment should be as short as possible. In 2016, the European Society of Cardiology reported that paracetamol is considered a first-line drug. Naproxen or low dose of ibuprofen (<1200 mg) is preferred if a patient needs NSAIDs and has a medium or high risk of cardiovascular disease [26]. All NSAIDs affect platelets and high doses may increase the risk of bleeding after surgery and can reduce the action of aspirin [30]. It has been known that ibuprofen may interfere with access of aspirin to platelet and may eliminate the protective effect of aspirin [31]. Further research indicates that a degree of inhibition may occur with most NSAIDs and even with some COX-2 inhibitors. The Food and Drug Administration (FDA) stated that ibuprofen should be “given at least 8 hours before or at least 30 minutes after immediate-release aspirin” [32]. However, the age of our study population was about 64 years, no one used the NSAIDs before the procedure for pain issues and the risk of cardiovascular events was very low. We have followed all safety recommendations.

The effect of NSAIDs on renal function in healthy subjects is minimal. Renal adverse reactions occur in 1–5% of all patients receiving NSAIDs. However, patients undergoing PCI with a contrast agent have a higher risk of renal impairment. In addition to changes in blood volume, use of contrast, bleeding, nephrotoxic drugs may also contribute to the development of renal damage after the PCI procedure [33]. However, both acute renal impairment after PCI and chronic kidney disease were associated with poor prognosis. Acute kidney injury (AKI) after PCI was more important than baseline renal function to predict long-term mortality and composite outcomes [34], but none of our patients had renal function impairment before the PCI procedure, and there was no adverse effect noted after the procedure. There is a need for more observational and randomized control studies in AKI after PCI and NSAID use.

The nonpharmacological techniques are another very important part of the MPM approach. A-S complications associated with the procedure (hematoma formation, swelling of the hand due to hemostasis) not only cause A-S pain but also temporarily limit the function of the upper limb. The postprocedure exercise plan, developed with a physiotherapist, reduces the swelling and hasten disappearance of the hematoma. According to our data, swelling

after the procedure was 60%, other literature sources indicate the possibility of swelling development as well [35]. It is associated with measures of hemostasis and time of its application after the procedure. Despite the accurate randomization, more patients had swelling in the IG compared to the CG, but the time of disappearance of swelling was better in the IG, which indicates a positive result of the exercise (nonpharmacological approach). It was difficult to estimate the time of hematoma disappearance because the follow-up was via telephone, and it was difficult for patients' self-report regards the hematoma changes.

A-S complications after the procedure can cause pain, discomfort, or even upper limb dysfunction depending on the size of the hematoma formed. In our study, no difference was found between groups in terms of A-S postprocedural complications. The most common complication was the formation of a hematoma at the puncture site, but no significant difference was observed between the groups. The time of applied hemostasis did not differ between the groups as well. Types I-II (according to EASY classification) hematomas were predominated, but patients in the control group experienced higher pain intensity scores ($>4/10$) throughout the follow-up period compared with IG. The same findings are with other complications. MPM approach gave positive results in pain control in the acute period after the procedure compared with 'as needed' regime in which even strong opioids were used. Our results showed that pain prevalence and intensity were lower in the IG compared with CG. The statistical and clinical significance is especially noted after 12 hours when the treatment was started, and it reaches the peak after 48 hours and continues up to one month. To find positive results in chronic pain state, a bigger study sample and longer follow-up period with different chronic pain evaluation are needed. We can only hypothesize that good control of the A-S pain intensity and prevalence in acute period can lead to chronic pain prevention.

This study is the first of its kind in postprocedural or procedure-related pain management. Therefore, more RCTs should be performed with other possible pain management models to determine the safest and best MPM model.

The limitations of the study are that it is single-center, not blinded and during the hemostasis period one specific A-S compression method was used. The pain management medication in the CG was individually applied by the patient's physician and was not regulated by the researchers. Also, in this study for pain evaluation, NRS was used which is based on a subjective scale. We used analysis as per protocol and our team was very strict, but despite that, methodology bias cannot be ruled out. We could not follow the patients at home, so we do not know have they performed the exercises as they were taught. We had to trust their positive response over the phone call during follow-up period.

5. Conclusion

MPM intervention reduces A-S pain prevalence and A-S pain intensity in the acute period after PCI. Common hemostasis-related complication was arm swelling and a complication related to the postprocedural period was

hematoma development. The IG in the subgroup of pain $>4/10$ demonstrated a reduction of the A-S pain prevalence associated with complications after PCI. The time of swelling disappearance related to hemostasis was shorter in the IG either, but more randomized control studies with a bigger sample are needed.

Data Availability

To guarantee the confidentiality and anonymity of the participants, data cannot be made publicly available. The protocol and the data are available from the authors. For more information, the corresponding author can be contacted.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Authors' Contributions

L. Brogiene and A. Macas designed the research; A. Urbonaite performed technical part of the research; L. Brogiene analyzed the data and wrote the manuscript; G. Bakšyte and A. Macas revised the research and made the final approval. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Acknowledgments

This study was funded by Lithuanian University of Health Science, Hospital of University of Health Sciences. The authors would like to thank the Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Science, for allowing research data collection.

Supplementary Materials

Exercises for the limb are shown. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] S. S. Jolly, S. Yusuf, J. Cairns et al., "Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial," *The Lancet*, vol. 377, no. 9775, pp. 1409–1420, 2011.
- [2] M. Sanmartín, D. Cuevas, J. Goicolea, R. R. Salmeron, M. Gomez, and V. Argibay, "Complicaciones vasculares asociadas al acceso transradial para el cateterismo cardíaco [Vascular complications associated with radial artery access for cardiac catheterization]," *Revista Española de Cardiología*, vol. 57, no. 6, pp. 581–584, 2004.
- [3] E. M. Zwaan, A. G. M. M. Koopman, C. A. J. Holtzer et al., "Revealing the impact of local access-site complications and upper extremity dysfunction post transradial percutaneous coronary procedures," *Netherlands Heart Journal*, vol. 23, no. 11, pp. 514–524, 2015.
- [4] K. Y. Cheng, S. Y. Chair, and K. C. Choi, "Access site complications and puncture site pain following transradial

- coronary procedures: a correlational study," *International Journal of Nursing Studies*, vol. 50, no. 10, pp. 1304–1313, 2013.
- [5] S. Dharma, S. Kedev, T. Patel, I. C. Gilchrist, and S. V. Rao, "The predictors of post-procedural arm pain after transradial approach in 1706 patients underwent transradial catheterization," *Cardiovascular Revascularization Medicine*, vol. 20, 2018.
- [6] S. Bruehl, R. B. Olsen, C. Tronstad et al., "Chronic pain-related changes in cardiovascular regulation and impact on comorbid hypertension in a general population: the Tromsø study," *Pain*, vol. 159, no. 1, pp. 119–127, 2018.
- [7] A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Chapman et al., "Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain," *European Journal of Pain*, vol. 16, no. 6, pp. 901–910, 2012.
- [8] T. Bisgaard, J. Rosenberg, and H. Kehlet, "From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 40, no. 11, pp. 1358–1364, 2005.
- [9] E. L. Poleshuck, J. Katz, C. H. Andrus et al., "Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study," *The Journal of Pain*, vol. 7, no. 9, pp. 626–634, 2006.
- [10] H. J. Gerbershagen, O. Dagtekin, T. Rothe et al., "Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy," *European Journal of Pain*, vol. 13, no. 8, pp. 853–860, 2009.
- [11] D. Fletcher, U. M. Stamer, E. Pogatzki-Zahn et al., "Chronic postsurgical pain in Europe," *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 32, no. 10, pp. 725–734, 2015.
- [12] E. L. Fosbøl, S. Folke, J. N. Rasmussen et al., "Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals," *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, vol. 3, pp. 395–405, 2010.
- [13] J. J. Savarese and N. G. Tabler, "Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management," *Journal of Healthcare Risk Management*, vol. 37, no. 1, pp. 24–30, 2017.
- [14] A. Althaus, O. Arránz Becker, K.-H. Moser et al., "Postoperative pain trajectories and pain chronification—an empirical typology of pain patients," *Pain Medicine*, vol. 19, no. 12, pp. 2536–2545, 2018.
- [15] The Joint Commission, "Clarification of the pain management standard," *Joint Commission Perspectives*, vol. 34, no. 11, p. 11, 2004.
- [16] O. F. Bertrand, "Acute forearm muscle swelling post transradial catheterization and compartment syndrome: prevention is better than treatment!" *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 75, no. 3, pp. 366–368, 2010.
- [17] J. D. Evans, *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*, Brooks/Cole Publishing, Pacific Grove, California, 1996.
- [18] E. Benit, L. Missault, T. Eeman et al., "Brachial, radial, or femoral approach for elective Palmaz-Schatz stent implantation: a randomized comparison," *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, vol. 41, no. 2, pp. 124–130, 1997.
- [19] D. Tharmaratnam, S. Webber, and P. Owens, "Adverse local reactions to the use of hydrophilic sheaths for radial artery cannulation," *International Journal of Cardiology*, vol. 142, no. 3, pp. 296–298, 2010.
- [20] D. J. R. Hildick-Smith, J. T. Walsh, M. D. Lowe, L. M. Shapiro, and M. C. Petch, "Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an analysis of 500 cases," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 61, pp. 60–66, 2004.
- [21] W. H. Ahmed, "Transradial coronary angiography and intervention," *Saudi Medical Journal*, vol. 24, no. 8, pp. 850–853, 2003.
- [22] A. Sciahbasi, D. Fischetti, A. Picciolo et al., "Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures," *International Journal of Cardiology*, vol. 137, no. 3, pp. 199–205, 2009.
- [23] H.-J. Jang, J.-Y. Kim, J. D. Han et al., "Numbness after transradial cardiac catheterization: the results from a nerve conduction study of the superficial radial nerve," *Korean Circulation Journal*, vol. 46, no. 2, pp. 161–168, 2016.
- [24] B. Lee, S. A. Schug, G. P. Joshi et al., "Procedure-specific pain management (PROSPECT)—an update," *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 32, no. 2, pp. 101–111, 2018.
- [25] R. A. Moore, S. Derry, D. Aldington, and P. J. Wiffen, "Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults—an overview of Cochrane reviews," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2015, no. 9, Article ID CD008659, 2015.
- [26] M. Schmidt, M. Lamberts, A.-M. S. Olsen et al., "Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology," *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, vol. 2, no. 2, pp. 108–118, 2016.
- [27] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NICE, London, UK, 2015, Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/kt13>.
- [28] A. Chen, F. Shariati, T. Chan, and D. Lebowitz, "A review of adverse outcomes following intravenous morphine usage for pain relief in acute coronary syndrome," *Cureus*, vol. 10, no. 9, Article ID e3246, 2018.
- [29] A.-M. Schjerning Olsen, E. L. Fosbøl, J. Lindhardsen et al., "Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients—a nationwide study," *PLoS One*, vol. 8, no. 1, Article ID e54309, 2013.
- [30] N. J. Walker, V. M. Jones, L. Kratky, H. Chen, and C. M. Runyan, "Hematoma risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in plastic surgery procedures: a systematic review and meta-analysis," *Annals of Plastic Surgery*, vol. 82, no. 6S Suppl 5, pp. S437–S445, 2019.
- [31] M. Hudson, M. Baron, E. Rahme, and L. Pilote, "Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction," *Journal of Rheumatology*, vol. 32, no. 8, pp. 1589–1593, 2005.
- [32] Food and Drug Administration, *Concomitant use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin*, FDA, Silver Spring, Maryland, 2020, Available from: <https://www.fda.gov/media/76636/download>, 2020.
- [33] D. Yadav, A. K. Sahu, R. Khanna, and P. K. Goel, "Impact of percutaneous coronary intervention on patients with impaired baseline renal function," *Indian Heart Journal*, vol. 72, no. 5, pp. 356–361, 2020.
- [34] M. Y. Jiang, "Impact of acute kidney injury and baseline renal impairment on prognosis among patients undergoing percutaneous coronary intervention," *Acta Cardiologica Sinica*, vol. 36, no. 3, pp. 223–232, 2020.
- [35] M. A. Ul Haq, M. Rashid, C. S. Kwok, C. W. Wong, J. Nolan, and M. A. Mamas, "Hand dysfunction after transradial artery catheterization for coronary procedures," *World Journal of Cardiology*, vol. 9, no. 7, 609 pages, 2017.

The Role of Pain Catastrophizing in the Prediction of Acute Procedure Related Pain

Liuda Brogiene¹, Lolita Grygalyte^{*2}, Benas Kakta² and Andrius Macas¹

¹Department of Anesthesiology, Lithuanian university of Health Sciences hospital Kaunas clinics, Kaunas, Lithuania

²Faculty of Medicine, Academy of Medicine, Lithuanian university of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

***Corresponding author:** Lolita Grygalyte, Faculty of Medicine, Academy of Medicine, Lithuanian university of Health Sciences, A. Mickeviaus st., 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania



ARTICLE INFO

Received: April 28, 2021

Published: May 06, 2021

Citation: Liuda Brogiene, Lolita Grygalyte, Benas Kakta, Andrius Macas. The Role of Pain Catastrophizing in the Prediction of Acute Procedure Related Pain. Biomed J Sci & Tech Res 35(4)-2021. BJSTR. MS.ID.005726.

Keywords: Pain Catastrophizing; Acute Pain; Access-Site Pain; Percutaneous Coronary Intervention

Abbreviations: PCI: Percutaneous Coronary Intervention; CABG: Coronary Artery Bypass Grafting; PCS: Pain Catastrophizing Scale; SD = Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; NRS: Numeric Rating Scale; CI: Confidence Interval; LB = Lower Bound; UB = Upper Bound; SE B = Standard Error of the Coefficient; OR: Odds Ratio

ABSTRACT

Background: Aim of this study was to assess preoperative pain catastrophizing scale (PCS) scores and its predictive value regarding acute access-site pain after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: Patients who received PCI via radial artery enrolled in a prospective observational study. Patients filled out PCS questionnaire prior to procedure. Pain intensity was assessed using numeric rating scale during PCI and 2 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, 1 week and 1 month after PCI.

Results: Median PCS score was 15 (8.0-22.0), female score (18.0 (10.0-29.5)) was higher than male (14.0 (6.5-20.0) ($P = 0.030$). Magnification scores were higher among females ($P = 0.018$). Patients aged 75 and older had highest PCS scores (20.0) and rumination scores ($P = 0.04$ and $P = 0.006$ respectively). Female pain scores during procedure (2.5 (0.0-5.0) and 2 hours after procedure (4.0 (2.0-5.0)) were higher than male ($P = 0.024$ and $P = 0.013$ respectively). Significant correlation was found between gender and pain during PCI ($r = 0.219$, $P = 0.022$), 2 hours after PCI ($r = 0.233$, $P = 0.015$). We didn't find any correlation or predictive value of PCS for acute pain. Female sex predicted pain 1 month after PCI ((OR = 3.143 95% CI (1.063-9.296), $P = 0.038$).

Conclusion: PCS had no significant associations with pain after PCI. Females were more likely to report higher PCS and pain scores than males. Patients aged 75 and over reported higher PCS scores. Further research is needed to evaluate the importance of psychological factors regarding acute postprocedural pain.

Introduction

Myocardial revascularization by either percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) combined with pharmacotherapy remains the main approach in coronary artery disease treatment, PCI being a more preferred revascularization method in most cases [1-3]. Radial artery approach is generally favored over femoral artery approach, for the reason that transradial PCI has a lower incidence of access site complications, bleeding, lower risk of all-cause mortality and higher patient satisfaction compared to approach via femoral artery [4,5]. Despite numerous transradial approach benefits,

patients undergoing PCI via radial artery experience pain during and after the procedure. There are several risk factors contributing to pain intensity during transradial access PCI, such as female sex, diabetes, smoking, low body mass index [6]. None of them have a direct connection to mental state and there are very limited data regarding the psychological risk factors for higher pain levels during and after PCI.

Nevertheless, various studies have shown the important role of depression, anxiety and pain catastrophizing as relevant independent risk factors of pain intensity experienced by patients in

multiple surgical procedures [7,8]. Catastrophizing is described as a tendency to aggravate possible outcomes when subjected to pain-related stimuli. It is considered a result of dysfunctional cognitive and emotional adaptation mechanism and consists of three main components: rumination, helplessness and magnification [9]. Pain catastrophizing causes higher pain intensity, which in turn requires a more aggressive approach to postsurgical analgesia. Furthermore, it can lead to the development of chronic postsurgical pain, contribute to anxiety, depression or other negative emotional dysfunctions, overall, negatively affecting patient's quality of life. Pain catastrophizing scale (PCS) is widely used for objectifying rather abstract components of catastrophizing and is considered a standard measuring tool, as it is proven to be accurate, consistent and reliable [8,10].

The primary aim of this study is to evaluate the relationship between pain catastrophizing and acute access site pain intensity after percutaneous coronary intervention via radial artery and determination whether pain catastrophizing scale score can be used as a predictive factor of acute pain after transradial PCI. Secondary aims include evaluating gender and age differences regarding PCS scores as well as pain scores up to 1 month after the procedure.

Methods

The Regional Ethics Committee approved the trial (approval number BE-2-7, 2018-02-26). 137 patients who underwent percutaneous coronary intervention via radial artery were enrolled in a prospective observational study (between 2018 and 2020).

Inclusion Criteria

- Patients hospitalized in Lithuanian university of health sciences hospital Kaunas clinics Department of Cardiology for a percutaneous coronary intervention via radial artery (PCI).
- Patients of both sexes and over the age of 18.
- Conscious patients, who gave written informed consent to participate in this study.

Due to missing data a total of 28 patients were excluded of whom 26 did not complete the PCS and 2 were unavailable for the follow-up pain assessment, leaving 109 patients for analysis (Figure 1). A prospective study with follow-up questions up to 1 month after the intervention was performed. Patients who were scheduled for PCI and agreed on participating in this study gave written informed consent.

The participants were aware that the information collected was confidential. Patient characteristic data including sex, age, BMI and comorbidities were collected. The patients were asked to fill out a questionnaire prior to the intervention on Pain Catastrophizing Scale (PCS). The PCS is consisted of thirteen remarks considering what the patient may experience when they are in pain. Patients

have to rate their thoughts on each item from 0 ("not at all") to 4 ("all the time") (Table 1) [11]. The pain intensity was assessed by using the numeric rating scale (NRS), where 0 = no pain and 10 = worst pain imaginable [12]. Patients were asked to rate their pain during the procedure and at 2 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, 1 week and 1 month after the PCI. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 23.0. Visual inspections of Q-Q plots and Shapiro-Wilk goodness-of-fit tests were used to determine whether or not the data were normally distributed. Normally distributed continuous variables are presented as means with standard deviation and categorical data are presented as frequency and percentage.

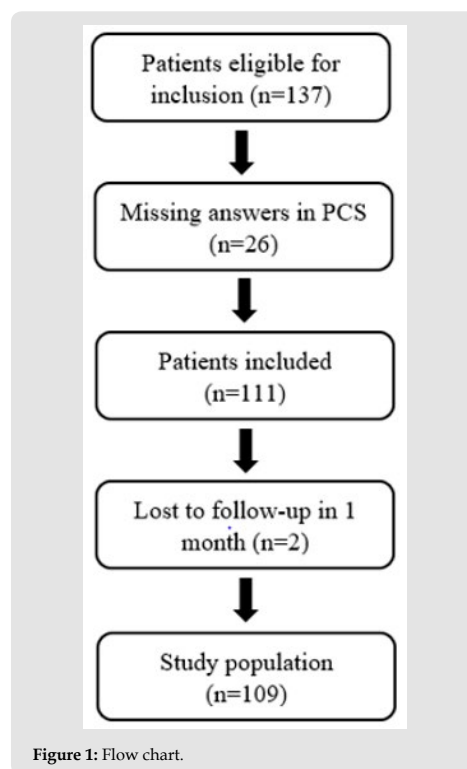


Figure 1: Flow chart.

The preoperative PCS scores were not normally distributed, as well as pain scores at all time points were not normally distributed and therefore results are presented as medians (with quartiles). A Mann-Whitney U test was run to determine if there were differences in overall PCS score and in pain scores between males and females. The Kruskal-Wallis H test was used to evaluate the distribution of PCS scores between age groups. Pearson correlations test was

used to examine the associations between catastrophizing, pain and age and to study the associations between pain scores and age. Point-Biserial correlation test was used to examine the correlation between gender and pain scores. To investigate the association between preprocedural pain catastrophizing and postprocedural pain intensity and to determine whether PCS could be used as a predictive factor for pain intensity after the procedure, we used a linear regression test with postoperative pain intensity as the dependent variable. Univariate logistic regression analysis was carried out to examine PCS, sex and age as prognostic factors for acute pain. The results were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Table 1: Pain Catastrophizing Scale.

0 – not at all, 1 – to a Slight Degree, 2 – to a Moderate Degree, 3 – to a Great Degree, 4 – all the time
When I'm in pain ...
1. I worry all the time about whether the pain will end.
2. I feel I can't go on.
3. It's terrible and I think it's never going to get any better.
4. It's awful and I feel that it overwhelms me.
5. I feel I can't stand it anymore.
6. I become afraid that the pain will get worse.
7. I keep thinking of other painful events.
8. I anxiously want the pain to go away.
9. I can't seem to keep it out of my mind.
10. I keep thinking about how much it hurts.
11. I keep thinking about how badly I want the pain to stop.
12. There's nothing I can do to reduce the intensity of the pain.
13. I wonder whether something serious may happen.
Rumination: Sum of items 8, 9, 10, 11
Magnification: Sum of items 6, 7, 13
Helplessness: Sum of items 1, 2, 3, 4, 5, 12

Results

In total 109 patients were included in the statistical analysis: 73 men (67%) and 36 women (33%). Baseline and demographic characteristics are presented in (Table 2). The overall median

preoperative PCS score was 15.0 (8.0-22.0). The median for females was 18.0 (10.0-29.5) and for males 14.0 (6.5-20.0). Overall PCS scores for females were statistically significantly higher than for males ($P = 0.030$). In addition to that, females had a statistically significantly higher magnification score in PCS than males ($P = 0.018$). Distributions of PCS scores were similar for all age groups, as assessed by visual inspection of a boxplot. Median PCS scores were statistically significantly different between groups, with the highest median score (20.0) being in the ≥ 75 years old group and the lowest (9.0) among patients younger than 55 years old ($P = 0.04$). Rumination score was also higher among patients older than 75 years ($P = 0.006$). PCS values are presented in (Table 3). The median pain score during the procedure was 1.0 (0.0-4.0).

Table 2: Demographic characteristics of the study population (n = 109).

Characteristics	n (%) or mean $\pm$ SD
Age (years)	64.29 $\pm$ 11.2
Age groups	
<55 years	17 (15.6)
55-59 years	12 (11)
60-64 years	26 (23.9)
65-69 years	20 (18.3)
70-74 years	13 (11.9)
≥ 75 years	19 (17.4)
Female sex	36 (33)
Male sex	73 (67)
BMI (kg/m ²)	29.07 $\pm$ 5.5
Ischemic heart disease duration (years)	4 $\pm$ 5.3
Current smoker	36 (33)
Diabetes mellitus	16 (14.7)
Arterial hypertension	99 (90.8)
Depression	2 (1.8)
Dyslipidemia	68 (62.4)
Emergency procedure	19 (17.4)
Duration of PCI (minutes)	33.39 $\pm$ 20.23
Times PCI performed	1.67 $\pm$ 1.001

Table 3: Demographic characteristics of the study population (n = 109).

Characteristic	PCS, Median	Rumination, Median	Magnification, Median	Helplessness, Median
sex				
Male	14.0 (6.5-20.0)	4.0 (1.0-8.0)	3.0 (1.0-5.0)	5.0 (2.0-9.0)
Female	18.0 (10.0-29.5)	6.0 (2.5-10.5)	5.0 (2.0-8.0)	7.0 (4.0-11.0)
	$P = 0.030^*$	$P = 0.056^*$	$P = 0.018^*$	$P = 0.051^*$
Age group				
<55 years	9.0 (7.0-22.0)	3.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-4.5)	5.0 (3.0-9.5)
55-59 years	17.0 (8.0-20.0)	5.0 (2.0-8.0)	3.0 (1.5-5.5)	6.0 (2.5-9.0)

60-64 years	14.5 (8.0-22.0)	5.0 (2.0-10.0)	4.0 (2.0-7.0)	7.0 (2.0-10.0)
65-69 years	10.0 (5.0-18.0)	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-4.0)	4.0 (2.0-6.0)
70-74 years	18.5 (11.0-27.0)	6.5 (6.0-11.0)	3.5 (1.5-6.5)	8.0 (5.0-10.5)
≥75 years	20.0 (14.5-30.5)	8.0 (5.0-12.0)	5.0 (3.0-8.0)	7.0 (4.5-9.5)
	P = 0.04**	P = 0.006**	P = 0.122**	P = 0.286**

Note: *Mann-Whitney U test for PCS differences between genders

**Kruskal-Wallis H test for PCS differences between age groups

The median for females was 2.5 (0.0-5.0) and for males 0.0 (0.0-3.0) being statistically significantly higher for females than for males ($P = 0.024$). The results of the follow-up pain score assessments showed a statistically significant difference between genders at 2 hours after the procedure, with the median pain score for females being 4.0 (2.0-5.0) and for males 3.0 (0.0-4.0) ($P = 0.013$). Figure 2 shows the levels of pain at 2 hours post procedure for different genders. Pain scores on other follow-up time points did not have a statistically significant difference

between genders. Pearson correlation analysis revealed that there were no significant associations between catastrophizing and pain scores during the procedure or at any of the follow-up points, as well as between catastrophizing and patient age. There were also no significant correlations between patients age and pain. However, a Point-Biserial correlation test revealed that there was a positive statistically significant correlation between gender and pain scores during and at 2 hours after the procedure ($r=0.219$, $P = 0.022$ and $r=0.233$, $P = 0.015$, respectively).

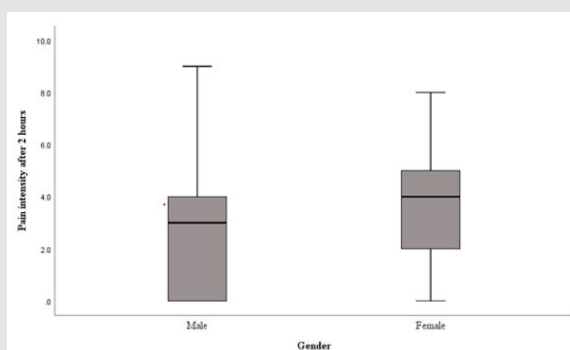


Figure 2: Box plot showing differences in postprocedural pain intensity scores for males and females 2 hours after the intervention.

A linear regression analysis revealed that PCS score had no statistically significant effect on the postprocedural pain score. The results are shown in (Table 4). Univariate regression analysis didn't reveal any statistically significant results regarding higher pain

catastrophizing scores and acute access-site pain development. However, our results showed that females had a 3.143 times greater possibility to report access-site pain 1 month after the procedure ($P = 0.038$) (Table 5).

Table 4: Linear regression results for PCS predicting acute access-site pain (total PCS score considered as independent variable).

Pain intensity measured on NRS	B	95% CI for B		SE B	β	Sig.	R^2	ΔR^2
		LB	UB					
2 hours after PCI	0.032	-0.01	0.074	0.021	0.146	0.129	0.021	0.012
12 hours after PCI	0.004	-0.032	0.04	0.018	0.021	0.827	0	-0.009
24 hours after PCI	0.004	-0.024	0.032	0.014	0.026	0.79	0.001	-0.009
48 hours after PCI	0.003	-0.023	0.028	0.013	0.019	0.843	0	-0.009
1 week after PCI	0.004	-0.021	0.029	0.013	0.028	0.769	0.001	-0.009
1 month after PCI	-0.009	-0.032	0.014	0.012	-0.074	0.443	0.006	-0.004

Note: B = unstandardized regression coefficient; β = standardized coefficient; sig. = significance; R^2 = coefficient of determination; ΔR^2 = adjusted R^2 .

Table 5: Predictors for acute pain.

Pre-dictors	Acute pain development																				
	During			After 2 h			After 12 h			After 24 h			After 48 h			After 1 w			After 1 m		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
PCS	1.022	0.98-1.05	0.228	1.023	0.98-1.07	0.299	0.991	0.96-1.03	0.619	1.006	0.97-1.05	0.749	1.008	0.96-1.06	0.745	1.009	0.97-1.06	0.685	0.979	0.93-1.03	0.429
Rumi-nation	1.074	0.98-1.18	0.119	1.041	0.94-1.15	0.448	0.980	0.90-1.07	0.656	1.022	0.93-1.12	0.658	1.068	0.94-1.21	0.315	1.070	0.96-1.2	0.241	0.952	0.84-1.08	0.458
Magni-fication	1.001	0.89-1.13	0.984	1.120	0.96-1.30	0.142	0.976	0.87-1.10	0.696	1.000	0.88-1.14	0.995	1.012	0.85-1.21	0.899	1.023	0.88-1.19	0.777	0.910	0.76-1.10	0.322
Help-lessness	1.052	0.97-1.14	0.202	1.032	0.94-1.13	0.493	0.982	0.91-1.06	0.650	1.014	0.93-1.10	0.747	0.986	0.88-1.11	0.806	0.984	0.89-1.09	0.753	0.974	0.87-1.09	0.645
Sex	0.498	0.22-1.12	0.091	0.464	0.17-1.27	0.135	0.654	0.29-1.47	0.306	0.668	0.28-1.57	0.353	0.615	0.20-1.93	0.405	0.476	0.17-1.30	0.149	3.143	1.063-9.296	0.038
Age	1.001	0.97-1.04	0.932	1.013	0.97-1.05	0.513	1.008	0.97-1.04	0.657	1.012	0.97-1.05	0.520	1.012	0.96-1.07	0.645	1.018	0.97-1.07	0.462	1.000	0.95-1.05	0.994

Discussion

Our study evaluated the gender differences regarding PCS scores and pain scores during and up to 1 month after the intervention. We found that females had a statistically significantly higher PCS score than males, as well as statistically significantly higher pain scores at 2 hours after the procedure. The tests also revealed that females are more likely to have a 1.064-point higher pain score than males 2 hours after the procedure. Differences between genders regarding pain and catastrophizing have been explored in earlier studies, which often reported higher pain and catastrophizing ratings in females [13]. According to literature, women may be more sensitive and less tolerant to painful stimuli due to differences in sex hormones and immunity [12-14]. Further study is needed to explore benefit of intervention approach based on gender. Considering age and PCS scores, we found that PCS scores were statistically significantly different between age groups and the highest among those older than 75 years.

Older adults often struggle with medical comorbidities, disability, depression and anxiety and an overall impaired quality of life, and all of these factors could influence catastrophizing thoughts [15,16]. Suren et al. didn't find any differences in PCS among different age groups, however Park et al. found that risk for catastrophizing increases with age, although the results were not statistically significant [16,17]. It's important to note that in the Suren et al. study the oldest patient was 69 years old, and our study showed highest catastrophizing scores in patients older than 75 years old. Therefore, further research is needed in order to investigate the relationship between age and PCS. Our primary goal of this study was to determine whether the scores of pain catastrophizing were associated with acute pain up to 1 month after PCI and whether the PCS could be used to predict the postprocedural acute pain after the percutaneous coronary intervention. We did not find significant association between PCS score and pain during and after the procedure.

Majority of the studies on postoperative pain are performed with patients after surgeries of great extent and there are limited data on PCS and postprocedural pain [18,19]. While isolated acute pain levels could be comparable between such surgeries and minor procedures, extensivity of tissue trauma is considerably larger compared to that experienced by patients after transradial PCI. We came to a conclusion that this is the main reason for insignificant association mentioned above. Many researchers analyze pain catastrophizing and it's association with pain. Some studies show that pain catastrophizing could be associated with chronic pain, delayed recovery and higher disability rates [20-22]. Authors suggest that pain catastrophizing might contribute

to pain sensitivity through the central nervous system processing of pain-related information, however clear mechanisms are not yet identified [21]. Nonetheless, not many studies examine the relationship between pain catastrophizing and acute pain.

Khan et al. performed a study with patients scheduled for an open heart surgery with the aim to establish the relationship between catastrophizing and postoperative pain intensity. Their results indicated that patients showing higher scores on preoperative PCS also tended to report greater postoperative pain intensity [23]. Sommer et al., who examined the association between preoperative catastrophization and acute pain after ear, nose and throat surgery, came to the conclusion, that catastrophizing is a good predictor of postoperative pain [24]. One of the reasons why our results do not demonstrate any significant association between pain catastrophization scores and postprocedural pain could be that the PCI via the radial artery is a less painful procedure than major surgeries, therefore patients reported lower pain scores. In a study, conducted by Cheng et al., patients reported access site pain level with a median rating of 9.0 (0.0-28.5) on the 100 mm long visual analogue scale 3 h after the procedure [25,26], which is in accordance to our results.

Determining which patients could be more prone to catastrophizing could come of use when deciding whether certain interventions would be of clinical value, as it has been shown that pain catastrophizing can be modified in various surgical settings [26]. Importance of such interventions can be highlighted by relationship between higher PCS scores and greater need for postoperative opioids, as found by Sacks, et al. [27]. This study has a few limitations. First, patients filled PCS only prior to the procedure, thus data was not available to examine possible correlation between pain and PCS at all time points. This approach could have been important as it is known that PCS tend to vary depending on recovery [28]. Furthermore, no other possible psychological factors, such as anxiety, were evaluated. Some authors found a significant positive correlation between preoperative anxiety and PCS scores. These psychological factors could potentially add to the prediction of acute pain intensity. Further studies should be considered to specify our findings.

Conclusion

This study found no significant associations between pain catastrophizing and pain intensity after percutaneous coronary intervention. In addition, we found that females are more likely to report higher pain catastrophizing scores and higher pain scores than males and adults aged 75 and over were found to have higher PCS scores. Further study is needed to evaluate the importance of psychological factors regarding acute postprocedural pain.

References

- Ibáñez B, James S, Agewall S, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, et al. (2017) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 70(12): 1082.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, et al. (2019) ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 41(3): 407-477.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, et al. (2020) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 42(14): 1289-1367.
- Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-wegoud M, et al. (2018) Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. *Zahran - 2016 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. Cochrane Database of Systematic Reviews* 4(4): CD012318.
- Liu LB, Cedillo MA, Bishay V, Robert A Lookstein, Aaron M Fischman, et al. (2019) Patient Experience and Preference in Transradial versus Transfemoral Access during Transarterial Radioembolization: A Randomized Single-Center Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 30(3): 414-420.
- Aktürk E, Kurtoğlu E, Ermiş N (2014) Comparison of pain levels of transradial versus transfemoral coronary catheterization: A prospective and randomized study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 14(2): 140-146.
- Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, Ara Darzi, Thanos Athanasiou, et al. (2011) Catastrophizing: A predictive factor for postoperative pain. *American Journal of Surgery* 201(1): 122-131.
- Leung L (2012) Pain catastrophizing: An updated review. *Indian Journal of Psychological Medicine* 34(3): 204-217.
- Turner JA, Aaron LA (2001) Pain-Related Catastrophizing: What Is It? Published online 17(1): 65-71.
- Wheeler CHB, Williams AC de C, Morley SJ (2019) Meta-analysis of the psychometric properties of the Pain Catastrophizing Scale and associations with participant characteristics. *Pain* 160(9):1946-1953.
- Sullivan MJ (1995) The Pain Catastrophizing Scale User Manual.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M (2011) Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care & Research* 63(S11).
- Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas V, Broumas G, et al. (2009) The Role of Catastrophizing in the Prediction of Postoperative Pain. *Pain Medicine* 10(8): 1452-1459.
- Rosen S, Ham B, Mogil JS (2017) Sex differences in neuroimmunity and pain. *Journal of Neuroscience Research* 95(1-2): 500-508.
- Cederbom S, Leveille SG, Bergland A (2019) Effects of a behavioral medicine intervention on pain, health, and behavior among community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*.
- Park SJ, Lee R, Yoon DM, Yoon KB, Kim K, et al. (2016) Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain. *Medicine* 95(37): e4698.
- Suren M, Kaya Z, Gokbakan M, Mehtap G Balta, Serkan Dogru, et al. (2014) The Role of Pain Catastrophizing Score in the Prediction of Venipuncture Pain Severity. *Pain Practice* 14(3): 245-251.
- Sorel JC, Veltman ES, Honig A, Poolman RW (2019) The influence of preoperative psychological distress on pain and function after total knee arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*.
- Sobol Kwapińska M, Babel P, Plotek W, Stelcer B (2016) Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain* 20(10).
- Sewell M, Churilov L, Mooney S, Ma T, Maher P (2018) Chronic pelvic pain-pain catastrophizing, pelvic pain and quality of life. *Scandinavian Journal of Pain* 18(3).
- Meints SM, Mawla I, Napadow V, Christina Mc Donnell, Junie Carriere, et al. (2019) The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. *Pain* 160(4): 833-843.
- Neblett R (2017) Pain catastrophizing: An historical perspective. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 22(1).
- Khan RS, Skapinakis P, Ahmed K, Ara Darzi, Thanos Athanasiou, et al. (2012) The Association Between Preoperative Pain Catastrophizing and Postoperative Pain Intensity in Cardiac Surgery Patients. *Pain Medicine* 13(6): 820-827.
- Sommer M, Geurts JWJ, Stessel B (2009) Prevalence and Predictors of Postoperative Pain After Ear, Nose, and Throat Surgery. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 135(2): 124-130.
- Cheng KY, Chair SY, Choi KC (2013) Access site complications and puncture site pain following transradial coronary procedures: A correlational study. *International Journal of Nursing Studies* 50(10): 1304-1313.
- Gibson E, Sabo MT (2018) Can pain catastrophizing be changed in surgical patients? A scoping review. *Canadian Journal of Surgery* 61(5): 311-318.
- Sacks HA, Stepan JG, Wessel LE, Fufa DT (2021) The Relationship Between Pain-Related Psychological Factors and Postoperative Opioid Use After Ambulatory Hand Surgery. *Journal of Hand Surgery* 44(7): 570-576.
- Golkari S, Teunis T, Ring D, Vranceanu A (2015) Changes in Depression, Health Anxiety, and Pain Catastrophizing Between Enrollment and 1 Month After a Radius Fracture. *Psychosomatics* 56(6): 652-657.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2021.35.005726

Lolita Grygalyte, Biomed J Sci & Tech Res



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

ŪMINIO SKAUSMO RIZIKOS VEIKSNIAI PUNKCIJOS VIETOJE PO PERKUTANINĖS KORONARINĖS INTERVENCIJOS

Liuda Brogienė¹, Lolita Grygalytė², Benas Kakta², Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: ūminis skausmas, poprocedūrinis skausmas, ūminio skausmo rizikos veiksniai, perkutaninė koronarinė intervencija.

Santrauka

Tikslas. Nustatyti ūminio rankos skausmo po perkutaninės koronarinės intervencijos rizikos veiksnius.

Metodika. Atliktas perspektyvusis stebėjimo tyrimas. Ištirti 136 pacientai, stacionariauoti į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno kliniką (LSMUL KK) Kardiologijos kliniką atlikti perkutaninę koronarinę intervenciją 2018-2020 metais. Surinkti tiriamųjų demografiniai duomenys, procedūros metu stebėtas arterinis kraujospūdis (AKS) ir širdies susitraukimų dažnis (ŠSD). Pacientų paprašyta skausmą įvertinti nuo 0 iki 10 skaitinėje skausmo skalėje procedūros metu, 2 val., 12 val., 24 val. ir 48 val. po procedūros. Gauti duomenys išanalizuoti statistiniais metodais.

Rezultatai. Moterys nurodė didesnius skausmo balus visuose vertintuose laiko taškuose: intervencijos metu, po 2 val., po 12 val., po 24 val. ir po 48 val. ($p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,010$, $p=0,022$ ir $p=0,048$ atitinkamai). Moteriškoji lytis buvo skausmo rizikos veiksnys procedūros metu ($p=0,018$), 2 val. ($p=0,008$), 12 val., ($p=0,023$), 24 val. ($p=0,045$) ir 48 val. po procedūros ($p=0,046$). Ūminiam skausmui po 24 val. įtakos turėjo cukrinis diabetas (SD), ($p=0,041$). Dislipidemija turėjo įtakos skausmui procedūros metu ($p=0,024$), po 12 val. ($p=0,018$), po 24 val. ($p=0,028$). Didesnis sistolinis AKS buvo susijęs su skausmu procedūros metu ($p=0,022$).

Išvados. Moterys procedūros metu ir po jos skausmą įvertino didesniais balais. Ūminio skausmo rizikos veiksniai transradialinės PKI metu ir po jos buvo moteriškoji lytis, dislipidemija ir cukrinis diabetas.

Išvados

Per pastarąjį dešimtmetį perkutaninė koronarinė inter-

vencija (PKI) tapo pagrindiniu kraujotakos atkūrimo metodu Europoje [1]. Nuo 1977 metų tradicinis pirmojo pasirinkimo kateterio įterpimo kelias buvo per šlaunies arteriją (transfemoraliai). Nors šis kelias patogus dėl šlaunies arterijos dydžio, tačiau siejamas su padidėjusia kraujagyslių komplikacijų (pseudoaneurizmų, arterioveninių fistulių, didelio kraujavimo) rizika, ilgesniu stacionarizavimo laikotarpiu [2]. Pastaruoju metu populiarėja PKI atlikimas per stipininę arteriją (transradialinis kelias). Daugėja įrodymų, kad procedūrai renkant stipininę arteriją, sumažėja gausaus kraujavimo ir ateroembolinių inkstų kraujagyslių komplikacijų rizika [3]. Nors PKI per stipininę arteriją turi daug privalumų, tačiau galimos ir komplikacijos, tokios kaip dūrio vietos kraujavimas, stipininės arterijos okliuzija ir kraujosruvos susidarymas. Kadangi stipininė arterija yra siauresnė už šlaunies arteriją, manipuliacijos dažniau gali sukelti punkcijos vietos skausmą [4].

Ūminis skausmas yra normalus atsakas į medicininę intervenciją. Jis kyla dėl audinių traumos metu išlaisvintų uždegiminių mediatorių, kurie sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas į pažeidimo vietoje atliekamų veiksmus. Stiprus skausmas gali būti susijęs su ilgesniu gydymo laikotarpiu, ilgesne stacionarizavimo trukme, paciento nepasitenkinimu ar ūminio skausmo perėjimu į lėtinį [5]. Dauguma tyrimų vertina ūminį skausmą ir jo rizikos veiksnius po didelės apimties operacijų, o skausmas po mažiau invazinių procedūrų, tokių kaip PKI, nėra pakankamai išanalizuotas. Literatūros duomenimis, galimi ūminio skausmo rizikos veiksniai po transradialinės PKI yra lytis, kateterio dydis, kūno masės indeksas, amžius, pakartotinai atliekama procedūra, procedūros trukmė [4]. Ūminio skausmo rizikos veiksnių atpažinimas po transradialinės PKI galėtų padėti sveikatos priežiūros specialistams geriau numatyti gydymo taktiką, taip užtikrinant kokybišką paciento priežiūrą.

Tyrimo tikslas – nustatyti reikšmingus ūminio punkcijos vietos skausmo rizikos veiksnius po perkutaninės koronarinės intervencijos per stipininę arteriją.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atliktas perspektyvusis stebėjimo tyrimas. Tyrimui atlikti gautas regioninis bioetikos leidimas Nr. BE-2-7, 2018-02-26. Įtraukimo kriterijai: 1) pacientai stacionarizuoti į LSMUL KK Kardiologijos kliniką perkutaninei koronarinei intervencijai 2018-2020 metų laikotarpiu; 2) abiejų lyčių, vyresni nei 18 metų pacientai; 3) sąmoningi pacientai, kurie sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė sutikimo formą. Remiantis šiais kriterijais, buvo atrinkti 137 pacientai, 1 paciento nepavyko apklausti po 48 valandų, į tyrimą iš viso įtraukti 136 pacientai. Tiriamieji procedūros dieną buvo apklausti, gautas raštinškas sutikimas dalyvauti tyrime, surinkti duomenys apie

1 lentelė. Tiriamosios imties charakteristikos.

Kokybiniai dydžiai aprašyti pateikiant jų reikšmių dažnį ir santykinį dažnį (%), kiekybiniai kintamieji nurodyti kaip vidurkis±standartinis nuokrypis (SN). KMI - kūno masės indeksas.

Imties charakteristikos (n=136)	Reikšmės n (%) arba vidurkis ±SN
Lytis	
Vyras	90 (66,2)
Moteris	46 (33,8)
Amžius	64,43±11,33
KMI kg/m ²	28,91±5,30
Rūkymas	41 (30,1)
Cukrinis diabetas	20 (14,7)
Arterinė hipertenzija	122 (89,7)
Dislipidemija	80 (58,8)
Procedūros skubumas	
skubioji	27 (19,9)
planinė	109 (80,1)
Procedūros trukmė (minutėmis)	35,02±21,16
Kelintą kartą atlikta procedūra	
1	81 (59,6)
2	38 (27,9)
3	9 (6,6)
4	5 (3,7)
5	2 (1,5)
6	1 (0,7)
sAKS procedūros metu	152,26±24,74
dAKS procedūros metu	78,89±11,05
ŠSD procedūros metu	72,61±12,96

2 lentelė. Skausmo vertinimo palyginimas tarp vyrų ir moterų.

Rezultatai pateikiami medianomis ir pirmuoju-trečiuoju kvartiliais (Q1-Q3).

Skausmo vertinimas	Lytis		p reikšmė
	vyras (n=90)	moteris (n=46)	
Intervencijos metu	0 (0-3)	3 (0-6)	0,003
po 2 val.	2 (0-4)	4 (2-6)	<0,001
po 12 val.	0 (0-3)	2 (0-4)	0,010
po 24 val.	0 (0-0,25)	1 (0-2)	0,022
po 48 val.	0 (0-0)	0 (0-1)	0,048

amžių, lytį, KMI, gretutines ligas. Pasižymėtas procedūros skubumas (skubi ar planinė), trukmė, procedūros metu stebėtas paciento arterinis kraujospūdis ir ŠSD. Pacientų paprašyta skausmą įvertinti nuo 0 iki 10 skaitinėje skausmo skalėje (0 – nejaučia skausmo, 10 – nepakeliamas skausmas) procedūros metu, 2 val., 12 val., 24 val. ir 48 val. po procedūros.

Tiriamųjų duomenų statistinė analizė atlikta naudojant duomenų analizės paketą IBM SPSS 26.0. Imties duomenų normalumo pasiskirstymas patikrintas naudojant Shapiro-Wilk testą. Skausmo vertinimo reikšmių pasiskirstymas netenkino normalumo sąlygų, reikšmių palyginimas tarp lyčių atliktas naudojant neparametrinį Mann-Whitney U testą, rezultatai pateikiami medianomis ir pirmuoju-trečiuoju kvartiliais (Q1-Q3). Siekiant nustatyti nepriklausomus rizikos veiksnius, statistiškai reikšmingai darančius įtaką ūminiam skausmui, atlikta logistinė regresija.

Kiekybiniai dydžiai aprašyti pateikiant požymių reikšmių vidurkį ± standartinis nuokrypis. Kokybiniai dydžiai aprašyti pateikiant jų reikšmių dažnį ir santykinį dažnį (%). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai

Ištirti 136 pacientai, iš jų 90 (66,2%) vyrų ir 46 (33,8%) moterų. Vidutinis tiriamųjų amžius 64,43±11,33 metai. Tiriamosios imties charakteristikos pateiktos 1 lentelėje.

Vidutinis skausmo intensyvumas balais pagal skaitinę skausmo skalę intervencijos metu buvo 2,23±2,57, po 2 val. - 2,9±2,5, po 12 val. - 1,71±2,24, po 24 val. - 0,79±1,59, po 48 val. - 0,54±1,43. Skausmo intensyvumo kitimas iki 48 val. po intervencijos pavaizduotas 1 paveiksle.

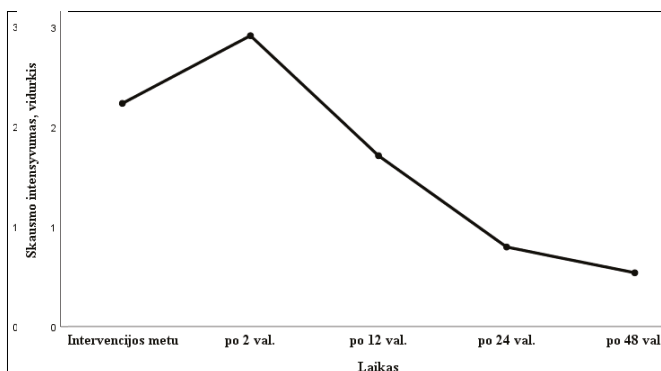
Palyginus vidutinį vyrų ir moterų skausmo intensyvumą nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnis skausmo balus nurodė moterų visuose vertintuose laiko taškuose: intervencijos metu, po 2 val., po 12 val., po 24 val. ir po 48 val. ($p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,010$, $p=0,022$ ir $p=0,048$ atitinkamai). Skausmo vertinimo palyginimas tarp lyčių pateikiamas 2 lentelėje.

Atlikta vienfaktorinės logistinės regresijos analizė, siekiant nustatyti kintamųjų galimą įtaką poprocedūriniam skausmui. Skausmo jutimo procedūros metu didesnės rizikos veiksniai buvo moteriškoji lytis ir dislipidemija ($p<0,05$). Didesnis sAKS procedūros metu buvo susijęs su didesniu skausmo jutimu ($p=0,022$). Didesnė skausmo jutimo rizika praėjus 2 valandoms po procedūros, nustatyta tik moterims ($p=0,008$). Didesniam skausmo jutimui praėjus 12 valandų po procedūros įtakos turėjo moteriškoji lytis ir dislipidemija ($p<0,05$). Jauti skausmą praėjus 24 valandoms po procedūros, didesnė riziką turėjo moterų, sergantys CD ar dislipidemija ($p<0,05$). Praėjus 48 valandoms po procedūros, didesnė skausmo rizika nustatyta tik moterims ($p=0,046$).

Visi statistiškai reikšmingą įtaką turinčių kintamųjų vienfaktoriniai modeliai buvo įvertinti kaip reikšmingi ($p < 0,05$). Kitos anksčiau pateiktos charakteristikos reikšmingos įtakos neturėjo nei viename laiko taške ($p > 0,05$). Gautieji rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

Diskusija

Lyčių skirtumai skausmo jutimo ir suvokimo atžvilgiu yra senai žinomi, tačiau vis dar su laukia tyrėjų dėmesio. Gilėjantis supratimas apie lytinių hormonų bei oksitocino poveikį centrinei ir periferinei nervų sistemoms skatina ieškoti galimo šių ryšių pritaikymo analgezijoje [6]. A. Lindner ir bendraautoriai tyrime su pacientais, kuriems atliktos įvairios transkutaninės intervencijos, nustatė, kad moterys jaučia didesnę skausmą, nei vyrai [7]. Tuo tarpu Ø. Holme ir bendraautorių tyrime su pacientais, kuriems atlikta kolonoskopija netaikant sedacijos, buvo išsiaiškinta, kad moteriškoji lytis yra vienas iš nepriklausomų skausmo jutimo rizikos veiksnių [8]. Mūsų atliktame tyrime taip pat nustatyta, kad moterų skausmo



1 pav. Vidutinio skausmo intensyvumo kitimas iki 48 val. po intervencijos.

jutimo rizika visuose mūsų tirtuose laiko taškuose buvo du kartus didesnė, negu vyrų. Šie mūsų tyrimo ir kitų anksčiau aptartų tyrimų rezultatai atkreipia dėmesį į lytį kaip į svarbų ir lengvai nustatomą poprocedūrinio skausmo rizikos veiksni.

Šiame tyrime nustatėme, kad reikšmingas ūminio skausmo 24 val. po procedūros rizikos veiksnys buvo cukrinis diabetas. Viena iš priežasčių, galinti daryti įtaką didesniam skausmo jutimui, gali būti diabetinė polineuropatija,

3 lentelė. Kintamieji ir jų galimybių santykių (GS) vertės, prognozuojant ūminio poprocedūrinio skausmo jutimą.

PI - pasikliautinis intervalas, IŠL - išeminė širdies liga, CD - cukrinis diabetas, AH - arterinė hipertenzija, sAKS - sistolinis arterinis kraujospūdis, dAKS - diastolinis arterinis kraujospūdis, ŠSD - širdies susitraukimų dažnis.

Rizikos veiksniai	Ūminio skausmo pasireiškimas														
	procedūros metu			po 2 val.			po 12 val.			po 24 val.			po 48 val.		
	GS	95% PI	p	GS	95% PI	p	GS	95% PI	p	GS	95% PI	p	GS	95% PI	p
Lytis	2,411	1,16-4,99	0,018	3,678	1,41-9,61	0,008	2,344	1,12-4,89	0,023	2,175	1,02-4,64	0,045	2,535	1,02-6,31	0,046
IŠL trukmė	0,947	0,88-1,01	0,117	1,014	0,94-1,09	0,713	0,988	0,93-1,05	0,715	1,010	0,94-1,08	0,765	0,961	0,87-1,06	0,417
KMI	0,959	0,9-1,03	0,217	0,940	0,88-1,01	0,084	0,956	0,9-1,02	0,178	0,976	0,91-1,05	0,509	0,911	0,82-1,01	0,072
Rūkytas	1,286	0,62-2,68	0,504	1,296	0,56-3	0,545	1,305	0,62-2,73	0,479	0,554	0,24-1,3	0,174	0,594	0,2-1,73	0,339
CD	0,693	0,25-1,89	0,473	0,677	0,25-1,85	0,448	1,181	0,46-3,06	0,733	2,742	1,04-7,22	0,041	1,815	0,59-5,62	0,301
AH	1,075	0,35-3,29	0,900	1,035	0,3-3,53	0,956	0,775	0,25-2,37	0,655	2,819	0,6-13,21	0,188	2,860	0,36-23,02	0,323
Dislipidemija	2,272	1,11-4,64	0,024	1,914	0,9-4,08	0,093	2,318	1,15-4,66	0,018	2,455	1,1-5,46	0,028	1,385	0,54-3,53	0,495
Amžius	1,005	0,98-1,04	0,740	1,021	0,99-1,05	0,230	1,013	0,98-1,04	0,408	1,013	0,98-1,05	0,436	1,005	0,97-1,05	0,792
Procedūros skubumas	1,205	0,52-2,81	0,665	1,455	0,54-3,94	0,461	1,796	0,76-4,27	0,185	1,480	0,61-3,59	0,385	1,149	0,38-3,43	0,804
Procedūros trukmė	1,000	0,98-1,02	0,961	0,997	0,98-1,01	0,757	0,998	0,98-1,01	0,766	1,014	1-1,03	0,101	1,010	0,99-1,03	0,309
sAKS	1,018	1,00-1,03	0,022	0,997	0,98-1,01	0,738	1,011	1-1,03	0,126	1,009	0,99-1,02	0,242	1,012	0,99-1,03	0,176
dAKS	1,016	0,98-1,05	0,337	0,984	0,95-1,02	0,349	1,000	0,97-1,03	0,984	1,025	0,99-1,06	0,143	1,025	0,99-1,07	0,220
ŠSD	0,998	0,97-1,02	0,883	0,979	0,95-1,01	0,152	0,992	0,97-1,02	0,544	0,994	0,97-1,02	0,664	0,966	0,93-1	0,086
Kelintą kartą atlikta procedūra	0,701	0,47-1,05	0,082	0,942	0,64-1,38	0,760	0,992	0,7-1,41	0,966	1,144	0,79-1,66	0,474	0,871	0,52-1,46	0,599

kuri yra viena iš dažniausių lėtinių mikrovaskulinių diabeto komplikacijų, paveikianti tiek 1 tipo CD, tiek 2 tipo CD pacientus. Diabetinės neuropatijos kyla dėl lėtinės hiperglikemijos, mikrovaskulinio nepakankamumo, oksidacinio streso ir autoimuninės nervų pažeidos [9]. Maždaug trečdaliui pacientų, kuriems išsivysto diabetinė polineuropatija, pasireiškia skausminga distalinė diabetinė neuropatija. Esant šiai patologijai, labiau pažeidžiamos smulkiosios nervinės skaidulos, o būdingi nusiskundimai: deginimas, duriantis ar dilgčiojantis skausmas, alodinijs (skausminga reakcija į dirgiklius, kurie paprastai skausmo nesukelia) ir hiperalgizija (sustiprėjęs skausmo jautimas) [10]. Sergant cukriniu diabetu, pažeidžiamos ir kraujagyslės. Esant lėtinei hiperglikemijai, dislipidemijai ir insulino atsparumui, didėja aterosogeninių mažo tankio lipoproteinų, pažangių galutinių glikavimo produktų ir uždegimą skatinančių citokinų aktyvacija – visi šie veiksniai skatina arterijų vidinės sienelės pažeidimą ir aterosklerozinių plokštelių formavimąsi, kas galėtų lemti didesnę stipinės arterijos pažeidimą ir didesnį skausmo jautimą po PKI [11]. S. Dharm ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad pacientai, kurie jautė rankos skausmą po transradialinės PKI, dažniau anamnezėje nurodė CD, tačiau šie rezultatai nebuvo statistškai reikšmingi [12]. Ne visiems CD pacientams pasireiškia skausminga diabetinė neuropatija ar kraujagyslių pažeidimas, kas gali lemti skirtingus tyrimų rezultatus. Šiame tyrime pacientai iki procedūros nenurodė skausmo galūnėje, todėl tikėtina, kad didesnę įtaką skausmo jutimui turėjo kraujagyslių pažeidimas dėl persistuojančios hiperglikemijos ir dislipidemijos.

Dislipidemijos, ypač hipercholesterolemija, jau seniai žinomos kaip reikšmingi etiologiniai aterosklerozės vystymosi veiksniai. Ši liga labiausiai pažeidžia arterijų vidinį sluoksnį – intimą [13]. Atlikant PKI transradialiniu keliu, iš punkcijos srityje esančių struktūrų stipinėse arterijose pažeidžiama labiausiai. Kaip žinoma, ūminis skausmas yra tiesioginė audinių vientisumo ir struktūriškumo pažeidos pasekmė, todėl galima manyti, kad skausmo pojūtis priklausys ir nuo audinių būklės iki pažeidimo. K. Yano ir bendraautoriai, atlikę retrospektyvinių tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos rankos operacijos dėl tunelinio riešo sindromo, nustatė, kad hipercholesterolemija susijusi su subjektyviomis pooperacinėmis baigtimis, tarp jų ir skausmo jutimu [14]. Mūsų tyrimas taip pat parodė, kad pacientų, kuriems nustatyta dislipidemija, didesnė skausmo rizika transradialinės PKI procedūros metu bei praėjus 12 ir 24 valandoms po jos. Hipercholesterolemija ir kitos dislipidemijos sukelia stipinės arterijos pažeidimą, sustandina arterijos intimą ir kraujagyslę tampa lengviau pažeidžiama PKI metu. Tai sukelia dažnesnį poprocedūrinį skausmą.

Didesnis sistolinis arterinis kraujospūdis buvo susijęs su

didesniu skausmo įvertinimu procedūros metu. Toks rezultatas gali būti susijęs su sąveika tarp skausmą reguliuojančios ir kardiovaskulinės sistemų. Arterinis kraujospūdis padidėja kaip kompensacinis atsakas į stresinį veiksnį. Esant noci-ceptiniams stimulams, aktyvuojama periferinė ir centrinė nervų sistemos. Dėl simpatinės nervų sistemos aktyvacijos padidėja periferinis pasipriešinimas, širdies susitraukimų dažnis ir išmetimo tūris. Šį atsaką sustiprina simpatinės nervų sistemos aktyvacija per pogumburio-hipofizės-antinksčių ašį. Šių veiksmų visuma didina arterinį kraujospūdį [15]. Su AKS padidėjimu gali būti susijęs stresas ir nerimas dėl procedūros baimės [16]. Yra žinoma, kad nerimas gali padidinti skausmo jautimą. Remiantis sistetine literatūros apžvalga, nustatyta, kad nerimas ar kitas psichologinis distresas yra stiprus ūminio skausmo predikcinis veiksnys [17]. Taip netiesiogiai galime susieti didesnį sAKS su procedūros metu nurodomu skausmu, tačiau tiksliam ryšiui išsiaiškinti reiktų atlikti tolimesnius tyrimus, įtraukiant ir psichosocialinius veiksnius.

Šio tyrimo trūkumas – buvo atliktas vieno centro tyrimas ir tirta maža pacientų imtis. Nebuvo ištirti kiti veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos ūminiam skausmui, pvz.: įvykusios komplikacijos, kitas jaučiamas skausmas, emociniai ir psichosocialiniai veiksniai, nuskausminamųjų vartojimas. Siekiant patikslinti mūsų radinius, ateityje galima atlikti platesnius tyrimus, įtraukiant kitus veiksnius, galinčius daryti įtaką ūminiam skausmui.

Išvados

1. Moterys procedūros metu ir visų vertinimų po intervencijos metu, skausmą įvertino reikšmingai didesniais balaais, nei vyrai.
2. Ūminio skausmo transradialinės PKI metu ir po jos rizikos veiksniai buvo moteriškoji lytis, dislipidemija ir cukrinis diabetas.

Literatūra

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 2014;35: 2541-619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
2. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2>

3. Schoenfeld MS, Kassas I, Shah B. Transradial artery access in percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2018;20:11. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0607-1>
4. Cheng KY, Chair SY, Choi KC. Access site complications and puncture site pain following transradial coronary procedures: a correlational study. *International Journal of Nursing Studies* 2013;50(10). <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.12.023>
5. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surgical Clinics of North America* 2015;95:301-18. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.002>
6. Kwon AH, Flood P. Genetics and gender in acute pain and perioperative opioid analgesia. *Anesthesiology Clinics* 2020;38:341-55. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2020.01.003>
7. Lindner A, Frieser M, Heide R, Wildner D, Neurath MF, Dauth W, et al. Postinterventional pain and complications of sonographically guided interventions in the liver and pancreas. *Ultraschall in der Medizin* 2014;35(2):159-65. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330497>
8. Holme Ø, Brethauer M, de Lange T, Seip B, Huppertz-Hauss G, Heie O, et al. Risk stratification to predict pain during unsedated colonoscopy: results of a multicenter cohort study. *Endoscopy* 2013;45(9):691-6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344239>
9. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2013;42(4). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.06.001>
10. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ Publishing Group* 2014;348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1799>
11. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
12. Dharma S, Kedev S, Patel T, Gilchrist IC, Rao SV. The predictors of post-procedural arm pain after transradial approach in 1706 patients underwent transradial catheterization. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2019;20(8):674-7. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.09.006>
13. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet* 2013;382(9901):1329-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
14. Yano K, Kawabata A, Ikeda M, Suzuki K, Kaneshiro Y, Egi T. Hypercholesterolemia is associated with the subjective evaluation of postoperative outcomes in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome who undergo surgery: a multivariate analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;141(4):941-8. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004228>
15. Saccò M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M, et al. The relationship between blood pressure and pain. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15(8):600-5. <https://doi.org/10.1111/jch.12145>
16. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertension Research*. Nature Publishing Group 2018;41: 553-69. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0053-1>
17. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009;111:657-77. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aae87a>

RISK FACTORS FOR ACUTE PUNCTURE SITE PAIN AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

L. Brogienė, L. Grygalytė, B. Kakta, A. Macas

Keywords: acute pain risk factors, percutaneous coronary intervention.

Summary

Introduction. Our aim was to establish risk factors for acute pain after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods. We performed a single center prospective observational study of 136 patients that were admitted to Hospital of Lithuanian university of health sciences Kaunas clinics for percutaneous coronary intervention during 2018-2020 period. Demographic data of enrolled patients was collected. Arterial blood pressure and heart rate was monitored during the procedure. Patients were asked to evaluate their pain in numerical pain rating scale from 0 to 10 during the procedure, 2 hours, 12 hours, 24 hours and 48 hours after the procedure. Collected data was analyzed using statistical methods.

Results. Females reported higher pain scores during all time points – during the intervention, 2 h, 12 h, 24 h and 48 h after the procedure ($p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.010$, $p=0.022$ and $p=0.048$, respectively). Female gender was a risk factor for acute pain during the procedure ($p=0.018$), 2h ($p=0.008$), 12h ($p=0.023$), 24h ($p=0.045$) and 48h ($p=0.046$) after the procedure. Diabetes was risk factor for acute pain 24h after the procedure ($p=0.041$). Dyslipidemia was found to be risk factor for acute pain during the procedure ($p=0.024$), 12h ($p=0.018$) and 24h ($p=0.028$) after the procedure. Higher systolic blood pressure was associated with pain experience during the PCI.

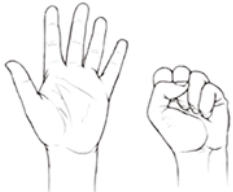
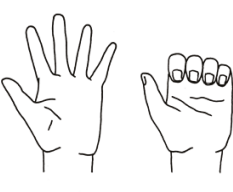
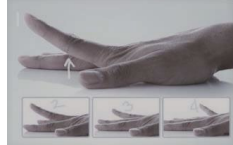
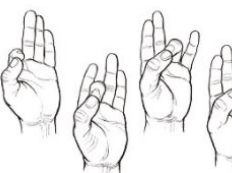
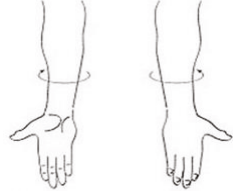
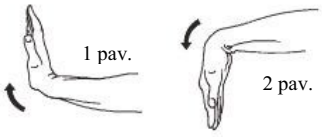
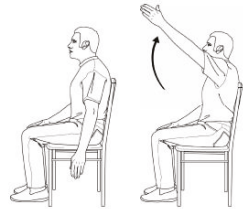
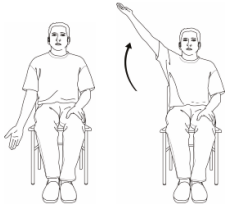
Conclusion. Females reported higher pain scores during PCI and at all time points after the PCI. Risk factors for acute pain after transradial PCI included female sex, dyslipidemia and diabetes.

Correspondence to: liuda.brogienė@kaunoklinikos.lt

Gauta 2021-05-07

PRIEDAI

1 priedas

 Ištiesti pirštus, tada sugniaužti delną į kumštį.	 Suglausti ir atitraukti pirštus vieną nuo kito.	 Ištiesti ir sulenkti pirštus.
 Plaštaką atrėmus į stalą paeiliui pakelti į viršų po vieną pirštą.	 Nykščio galiuku paliesti 2, 3, 4, 5 pirštų galus.	 Plaštaką pakreipti į kairę ir į dešinę puses nejudinant dilbio (plaštakos ant stalo).
 Rankos ant stalo. Pasukti ranką taip, kad į stalą būtų atremtas tai išorinis, tai vidinis plaštakos paviršius.	 Tiesti ir lenkti ranką per riešo sąnarį. Pirmas 7 dienas po procedūros vengti didelės amplitudės plaštakos tiesimo (judesys pavaizduotas 1 pav.)	 Sulenkti ir ištiesti rankas per alkūnės sąnarius.
 Kelti ranką aukštyrą per peties sąnarį išlaikant tiesią nugarą.	 Atitraukti ranką per peties sąnarį aukštyrą ir nuleisti prie šono (nugara tiesi).	 Atitraukti abi rankas į šalis ir „apkabinti save“.

Pratimus atlikite tiek kaire, tiek dešine ranka. Kiekvieną pratimą kartokite 10–15 kartų 2–3 kartus per dieną.

Nr./paciento kodas:

Neuropatinio skausmo diagnostikos klausimynas (DN4)

Prašau atsakyti į žemiau pateiktus klausimus, kiekvienam jų pažymint atitinkamą atsakymą pateiktuose langeliuose:

Jei galite, apibūdinkite skausmą vienu ar keletu iš šių žodžių (pažymėkite, jei apibūdinimas tinka):

- | | |
|------------------------------------|---------|
| 1. Deginantis (karštas) | TAIP/NE |
| 2. Primena skausmingą šalimą | TAIP/NE |
| 3. Primena elektros srovės plitimą | TAIP/NE |

Ar skausmo apimtame plote jaučiate (pažymėkite, jei apibūdinimas tinka):

4. Dilgsėjimą 5. Badymą 6. Tirpulį (tirpimą) 7. Niežėjimą

Ištyrimas

Ar skausmo vietoje, kur atliekamas ištyrimas, randame sekančias charakteristikas:

- | | |
|--------------------------------|---------|
| 8 – hipoestezija prisilietimui | TAIP/NE |
| 9 – hipoestezija durimui | TAIP/NE |

Ar galima tiriamoje vietoje sukelti skausmo pojūtį braukiant šepeteliu

10 - TAIP/NE

Esant > ar = 4/10 balų sumai, galime teigti jog pacientas turi neuropatinį skausmą.

Skausmo katastrofizavimo skalė (SKS)

Mus domina, ką jūs galvojate ir jaučiate, kai jums skauda. Žemiau pateikti trylika teiginių, aprašančių su skausmu susijusias mintis ir jausmus. Naudodamiesi žemiau pateikta skale, įvertinkite, kiek jums yra būdingos tokios mintys ir jausmai, kai patiriate skausmą.

Vertinimas	0	1	2	3	4
Reikšmė	Visiškai nebūdinga	Mažai būdinga	Vidutiniškai stipriai būdinga	Gana stipriai būdinga	Visą laiką, nuolat būdinga

Kai man skauda...

Nr.	Teiginys	Vertinimas
1	Aš visą laiką nerimauju, ar man nustos skaudėti.	
2	Mane apima jausmas, kad aš daugiau nebegaliu.	
3	Skausmas yra siaubingas ir aš imu galvoti, kad niekada nebus geriau.	
4	Skausmas yra stiprus ir aš jaučiu, kad jis mane tiesiog užtvindo.	
5	Aš jaučiu, kad nebegaliu skausmo iškęsti.	
6	Imu bijoti, kad skausmas taps dar stipresnis.	
7	Aš negaliu nustoti galvoti apie kitus skausmingus įvykius.	
8	Aš nerimaudamas laikiu, kad skausmas kuo greičiau pranyktų.	
9	Aš nepajėgiu galvoti apie kažką kitą.	
10	Aš negaliu nustoti galvoti, kaip labai man skauda.	
11	Aš negaliu nustoti galvoti, kaip labai aš noriu, kad skausmas liautųsi.	
12	Aš negaliu nieko padaryti, kad sumažinčiau skausmo intensyvumą.	
13	Aš nerimauju, kad nutiks kažkas negero.	

Copyright 1995 Michael J.L. Sullivan. Lietuviškas vertimas Pranckevičienė, A., Radžiūnas, A., Budėnas A., 2016.

Source: Sullivan MJL, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. Psychol Assess, 1995, 7: 524-532



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO LIGONINĖ VŠĮ KAUNO KLINIKOS
ANESTEZIOLOGIJOS KLINIKOS

POSĖDŽIO PROTOKOLO IŠRAŠAS

2015 m. rugsėjo 7 d. Nr. ANK-4/2015
Kaunas

POSĖDŽIO VIETA LSMUL Kauno Klinikų Anestezilogijos klinikos gydytojų kab. Nr. 31
POSĖDĮ SUŠAUKĖ Anestezilogijos klinikos vadovas prof. dr. Andrius Macas
POSĖDŽIO RŪŠIS Einamųjų klausimų svarstymas
DALYVIAI: Anestezilogijos klinikos gydytojai anestezilogai-reanimatologai. Sąrašas pridedamas
(*priedas Nr.1*)
POSĖDŽIO
PIRMINKAS Anestezilogijos klinikos vadovas prof. dr. Andrius Macas
POSĖDŽIO
SEKRETORIUS Anestezilogijos klinikos administratorė Aušra Geivelienė

DARBOTVARKĖS KLAUSIMAI.

IV.	Klinikinio darbo kokybės gerinimo dokumento „Bendrosios ūmaus pooperacinio/pointervencinio skausmo valdymo rekomendacijos“ svarstymas
ISKUSILIA	Gyd. Liuda Brogienė posėdžio dalyviams pristatė klinikinio darbo kokybės gerinimui skirtą dokumentą „Bendrosios ūmaus pooperacinio/pointervencinio skausmo valdymo rekomendacijos“, taip pat informavo, kad atsižvelgė į visas kolegų išsakytas pastabas dokumento derinimo metu. Vyko diskusija. Doc. Diana Bilskienė atkreipė dėmesį į neesmines gramatines klaidas, kurias siūlė pataisyti teikiant dokumentą parašams. Nutarta pritarti rekomendacijų naudojimui.
VADA	Nutarta tvirtinti Anestezilogijos klinikos gydytojų ir gydytojų rezidentų darbo kokybės gerinimui skirtą dokumentą „Bendrosios ūmaus pooperacinio/pointervencinio skausmo valdymo rekomendacijos“

Posėdžio pirmininkas

(parašas)

Prof. dr. Andrius Macas

Posėdžio sekretorius

(parašas)

Aušra Geivelienė

TVIRTINU:

LSMUL Kauno klinikų

Anesteziologijos klinikos vadovas prof. Andrius Macas



2015.09.01
(data)

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO LIGONINĖS KAUNO KLINIKŲ
DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS NR. LK - _____

BENDROSIOS ŪMAUS POOPERACINIO SKAUSMO VALDYMO REKOMENDACIJOS

I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Šios rekomendacijos skirtos Anesteziologijos klinikos gydytojams anesteziologams - reanimatologams ir gydytojams rezidentams, teikiantiems anesteziologinę pagalbą LSMUL Kauno Klinikose.
2. Pooperacinio skausmo diagnostiką atlieka ir skiria gydymą Anesteziologijos klinikoje dirbantis gydytojas anesteziologas – reanimatologas ar jo prižiūrimas gydytojas rezidentas.
3. Keitimus atlieka rekomendacijos rengėjai nustatyta tvarka.

II. PAAIŠKINIMAI IR SANTRUMPOS

l/v. – į veną.

l/r. – į raumenis

P/os – peroralinis medikamento skyrimo būdas.

PKA – paciento kontroliuojama analgezija.

ŪPS – ūminis pooperacinis skausmas.

ŽAS – vizualinė analoginė skalė.

SAS – skaičių analoginė skalė.

VGS – veidų - grimasų skalė.

LR SAM – Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija.

AŠP – automatinė švirkštinė pompa.

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

COX – ciklooksigenazė.

III. APRAŠYMAS

1. Sąvokos:

- 1.1. **Ūminis skausmas** – tai skausmas atsiradęs dėl žalingo poveikio į audinius, kai atsirandantis skausmo impulsas sukelia periferinę ir centrinę sensibilizaciją, skausmo trukmė < 3 mėn.
- 1.2. **Ūminis pooperacinis skausmas** – tai skausmas sukeltas chirurginių intervencijų ar po jų išsivysčiusių komplikacijų.
- 1.3. **Lėtinis skausmas** - bet kokios etiologijos skausmas, tiesiogiai nesusijęs su onkologine liga, turintis ryšį su lėtine medicinine būkle ar užtrunkantis ilgiau, nei tikėtinas audinių sužalojimo gijimas (> 3 mėn.), pažeidžiantis paciento funkcionavimą ar gyvenimo pilnatvę (kokybę).
- 1.4. **Multimodalinis skausmo malšinimas** - tai kelių medikamentų, kurių skausmą malšinantis poveikis skirtingas, skyrimas kartu.
- 1.5. **Adjuvantai** - tai papildomi analgetikai, kurių sudėtyje nėra acetaminofeno ir kurie nėra klasifikuojami kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ar opioidiniai vaistai, tačiau yra naudingi skausmo gydyme slopinant endorfininę skausmo moduliaciją CNS ir nugaros smegenų lygyje.
- 1.1. **Chirurginė intervencija susijusi su nedideliu audinių pažeidimu** – mažos apimties intervencija kai numatomas skausmo intensyvumas po intervencijos <4 balų pagal SAS ar ŽAS.
- 1.2. **Chirurginė intervencija susijusi su vidutiniu audinių pažeidimu** – vidutinės apimties intervencija, kai numatomas skausmo intensyvumas po intervencijos > 4 balų pagal SAS ar ŽAS ir gali trukti 3 dienas.
- 1.3. **Chirurginė intervencija susijusi su dideliu audinių pažeidimu** – didelės apimties intervencija, kai numatomas skausmo intensyvumas po intervencijos > 6 balų pagal SAS ar ŽAS ir gali trukti ilgiau nei 5 dienas.

Skausmas pooperaciniu laikotarpiu - neišvengiamas pojūtis. Skausmo intensyvumas kinta priklausomai nuo uždegimo, audinių gijimo procesų. Laikas, per kurį ūminis skausmas praeina, yra svarbiausias jo požymis. Jo trukmė gali svyruoti iki 2-3 mėn. Praėjus daugiau kaip 3 mėnesiams skausmas traktuojamas kaip lėtinis pooperacinis skausmas.

ŪPS malšinimo lygis išsivysčiusiose pasaulio šalyse išlieka nepakankamas. Tyrimai rodo, kad pastovų skausmą po operacijų jaučia 10-50% operuotų ligonių, iš jų 6-18% išsivysto lėtinis skausmas.

ŪPS valdymas šiai dienai yra didelis išūkis anesteziologui. Vienas pagrindinių tikslų yra – kontroliuoti ir sumažinti pooperacinio skausmo paplitimą ir dažnį. Nepakankamai numalšintas skausmas skatina atsirasti ar padidėti nerimo reiškiai, emociniam diskomfortui, sutrikdo miegą. Taip pat nustatyta skausmo įtaka fiziologinio pobūdžio problemoms atsirasti – sutrinka širdies ir kraujagyslių funkcija, didėja tromboembolinių komplikacijų rizika. Po krūtinės ląstos bei pilvo ertmės operacijų pacientas negali atkosėti plaučiuose besikaupiančio sekreto, o tai gali sąlygoti pneumonijos ir plaučių atelektazės atsiradimą.

Laiku ir tinkamai ŪPS gydymas gali pagerinti pacientų gydymo baigtis, sutrumpinti hospitalizacijos trukmę, sumažinti gydymo kaštus.

Skausmo valdymas pradedamas prieš chirurginę intervenciją, jos metu ir tęsiamas po intervencijos. Šiose rekomendacijose aptariama bendroji ŪPS valdymo taktika.

2. Rekomendacijų tikslas:

Užtikrinti ŪPS valdymo saugumą ir efektyvumą, pagerinti paciento gyvenimo kokybę ūminiu pooperaciniu laikotarpiu siekiant pagerinti gydymo baigtis.

3. Anestezija:

3.1. Premedikacija, anestezijos tipas, intraoperacinis monitoravimas ir perioperacinis analgezijos planas pasirenkama gydytojo anesteziologo – reanimatologo.

4. Chirurginė intervencija susijusi su dideliu audinių pažeidimu:

- 4.1. Viršutinio ir apatinio pilvo aukšto chirurginės intervencijos, kai atveriamas pilvo ertmė;
- 4.2. Dubens srities chirurginės intervencijos (urologinės, ginekologinės operacijos);
- 4.3. Neurochirurginės intervencijos (didelės apimties stuburo ir nugaros smegenų operacijos, galvos smegenų operacijos);
- 4.4. Širdies ir krūtinės chirurginės intervencijos atverian krūtinės ląstą;
- 4.5. Didelės apimties sąnarių rekonstrukcinės operacijos;
- 4.6. Chirurginės intervencijos, kai atveriamos kelios kūno ertmės (pilvo, krūtinės, kt.).

5. Chirurginė intervencija susijusi su vidutiniu audinių pažeidimu:

- 5.1. Mažosios ortopedijos chirurgija;
- 5.2. Pilvo chirurgija, kai neatveriamas pilvo ertmė (cholecystectomy, nefrektomija, adrenalektomija ir kt.).

6. Skausmo vertinimas ir monitoravimas:

- 6.1. Pagrindinės skausmo klinikinės charakteristikos, kurias prieš pradedant gydyti būtina įvertinti:
 - 6.1.1.1. Skausmo trukmė;
 - 6.1.1.2. Skausmo lokalizacija;
 - 6.1.1.3. Skausmo intensyvumas;
 - 6.1.1.4. Skausmo pobūdis.
- 6.2. Skausmo intensyvumui vertinti naudojamos LR SAM patvirtintos skausmo skalės:

- 6.2.1.1. skaitmeninė analogijos skalė (SAS) – pacientas turi įvertinti skausmo intensyvumą dešimtbalėje sistemoje. 0 – skausmo nėra, 10- nepakeliamas skausmas.
- 6.2.1.2. žodinė analogijos skalė (ŽAS) – penkių žodinių frazių seka (nėra skausmo, silpnas, vidutinis, stiprus, nepakeliamas skausmas);
- 6.2.1.3. veidų grimasų skalė (VGS) – penkių nuotaiką atspindinčių „veidukų“ seka (priedas Nr.1).
- 6.3. Skausmą vertina:
 - 6.3.1.1. gydytojas reanimatologas – anesteziologas, gydytojas rezidentas, intervenciją atlikęs gydytojas chirurgas ar pacientą prižiūrinti slaugytoja.
- 6.4. Skausmo intensyvumas turi būti dokumentuotas paciento ligos istorijoje ar/ir slaugos sekimo lape:
 - 6.4.1.1. pirmo kontakto su pacientu metu po atliktos chirurginės intervencijos ir bent 1-2 kartus per 24 val. esant valdomam skausmui;
 - 6.4.1.2. kiekvieną kartą, kai pacientas pats pasiskundžia skausmu;
 - 6.4.1.3. pakartotinas skausmo vertinimas ir dokumentavimas turi būti po kiekvieno skausmo malšinimui skirto gydymo:
 - 6.4.1.3.1.1. 15 min po į/v skirtų analgetikų, 30 min po į/r skirtų analgetikų ir 1 val. po p/os skirtų analgetikų;
 - 6.4.1.3.1.2. skiriant opioidinius analgetikus AŠP į/v pastovia infuzija, ar naudojant PKA, pirmas 8 val. skausmo intensyvumas turi būti vertinamas kas 2 val., po to kas 4 val.;
 - 6.4.1.3.1.3. naudojant epidūrinę ar intratekalinę infuziją pooperaciniam nuskausminimui pirmas 24 val. skausmo intensyvumą rekomenduojama monitoruoti kas 2 val., po to kas 4-6 val.
 - 6.4.1.4. Turi būti vertinama su skiriamais medikamentais susiję šalutiniai poveikiai (pykinimas, vėmimas, žarnyno parėzė, hipotenzija ir kt.), jiems pasireiškus skiriamas atitinkamas gydymo būdas (pvz. antiemetikų skyrimas) ar nutraukiamas medikamento skyrimas.
 - 6.4.1.5. Pacientui skiriant opioidinius analgetikus ar taikant epidūrinę / intratekalinę pooperacinę analgeziją būtina monitoruoti AKS, ŠSD, KD, Spo2, sedacijos lygį (pvz.: Ričmondo ažitacijos slopinimo skalė).
 - 6.4.1.6. Gydymo eigoje, atsiradus naujo pobūdžio skausmui būtina atlikti paciento ištyrimą (objektyvų, instrumentinį ir kt.) bei šalinti skausmą sukėlusią priežastį.

7. Medikamentų skyrimo būdai:

- 7.1. Į veną;
- 7.2. P/os;
- 7.3. Po odą (subkutaniai);
- 7.4. Į raumenis;
- 7.5. Epidūraliai;
- 7.6. Intratekaliai;
- 7.7. Apie periferinius nervus ar rezginius.

8. Medikamentinis skausmo gydymas:

- 8.1. ŪPS malšinimui rekomenduojama taikyti multimodalinį režimą;
- 8.2. Pradedant medikamentinį gydymą rekomenduojama vadovautis trijų pakopų skausmo malšinimo schema (priedas Nr.2);
- 8.3. Dėl adjuvantų skyrimo perioperaciniu metu skausmui malšinti, anesteziologas sprendžia individualiai, atsižvelgdamas į chirurginės intervencijos pobūdį.
- 8.4. Neskirti žemiau nurodytų medikamentų, jei yra kontraindikacijų.

8.5. Metamizolį ir NVNU skirti iki 5d., dėl ilgesnio šių medikamentų skyrimo gydantis gydytojas turi spręsti individualiai.

8.6. Po chirurginės intervencijos susijusių su nedideliu audinių pažeidimu:

8.6.1. Pirmą parą medikamentai skiriami reguliariai, "pagal valandas":

8.6.1.1.1. metamizolis (1-2g, maksimaliai 5g/parai), i/v ar p/os kas 6-12 val.;

8.6.1.1.2. ir/ar acetaminofenas 1g (15mg/kg) i/v ar p/os, kas 6 val. (maksimali paros dozė 4g.) kombinuojant kartu su neselektyviais NVNU (i/v ar p/os) ar selektyviais COX -2 inhibitoriais (i/v ar p/os).

8.6.2. Antrą parą ir vėliau medikamentai nuo skausmo gali būti skiriami frakciniu būdu ("pagal reikalą"), tačiau neviršijant pasirinkto medikamento(ų) maksimalios paros dozės(ių).

8.6.2.1.1. Acetaminofenas 500-1000mg;

8.6.2.1.2. ir/ar neselektyvus ar selektyvūs NVNU.

8.7. Po chirurginės intervencijos susijusių su vidutiniu audinių pažeidimu:

8.7.1. Rekomenduojama chirurginės intervencijos pabaigoje infiltruoti pooperacinę žaizdą lokaliu anestetiku (sprendžia gydantis anesteziologas individualiai).

8.7.2. Pirmą parą medikamentai skiriami reguliariai, "pagal valandas":

8.7.2.1.1. metamizolis (1-2g, maksimaliai 5g/parai), i/v ar p/os kas 6-12 val.;

8.7.2.1.2. ir/ar acetaminofenas 1g (15mg/kg) i/v ar p/os, kas 6 val. (maksimali paros dozė 4g.) kombinuojant kartu su neselektyviais NVNU (i/v ar p/os) ar selektyviais COX -2 inhibitoriais (i/v ar p/os);

8.7.2.1.3. silpni opioidiniai analgetikai (petidinas 50 mg 2-3xd.) lėtai i/v ar i/r, neesant efekto (SAS >5b.) frakciniu būdu skirti stiprų opioidinį analgetiką (žr. priedą Nr.3).

8.7.3. Antrą parą ir vėliau medikamentai nuo skausmo gali būti skiriami:

8.7.3.1.1. "pagal reikalą", tačiau neviršijant pasirinkto medikamento(ų) maksimalios paros dozės(ių), vadovaujantis skausmo malšinimo laiptiniu principu (žr. priedą Nr 2);

8.7.3.1.2. rinktis peroralinį medikamentų skyrimo kelią, esant kontraindikacijoms tęsti i/v ar i/m skyrimą.

8.8. Po chirurginės intervencijos susijusių su dideliu audinių pažeidimu:

8.8.1. Gydytojas anesteziologas pagal chirurginės intervencijos tipą parenka pooperacinio nuskausminimo metodą/medikamentus/režimą/trukmę:

8.8.1.1.1. PKA ar opioidų skyrimas nenutrūkstamai i/v AŠP;

8.8.1.1.2. Epidūrinė analgezija;

8.8.1.1.3. Intratekalinė analgezija;

8.8.1.1.4. Regioninė pilvo stirties blokada ir /ar testinė infuzija vietiniu anestetiku;

8.8.1.1.5. Kitų periferinių nervų/ rezginių blokada ir/ar testinė infuzija vietiniu anestetiku;

8.8.2. 1-2 dienas po operacijos reguliariai turi būti skiriama:

8.8.2.1.1. metamizolis (1-2g, maksimaliai 5g/parai), i/v kas 6-12 val.;

8.8.2.1.2. ir/ar acetaminofenas 1g (15mg/kg) i/v kas 6 val. kombinuojant kartu su neselektyviais NVNU (i/v) ar selektyviais COX -2 inhibitoriais (i/v);

8.8.3. kitas dienas jei nėra kontraindikacijų pereiti prie medikamentų vartojimo p/os, vadovaujantis skausmo malšinimo laiptiniu principu (žr. priedą Nr 2).

IV. SVARBIAUSIAS LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012 Feb;116(2):248-73. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
2. Misiolek H1, Cettler M, Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 Sep-Oct;46(4):221-44. doi: 10.5603/AIT.2014.0041.
3. Gandhi K et al. Acute pain management in the postanesthesia care unit. *Anesthesiol Clin*. 2012 Sep;30(3):e1-15.
4. Oderda G. Challenges in the management of acute postsurgical pain. *Pharmacotherapy*. 2012 Sep;32(9 Suppl):6S-11S. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01177.x.
5. Macintyre PE et al. APM: SE Working Group of the Australian and New Zeland College of Anaesthetist and Faculty of Pain Medicine: Acute pain management: scientific evidence. 3rd ed., ANZCA&FPM, Melbourne 2010.
6. Debra B et al. Improving Reassessment and Documentation of Pain Management. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 2008 Sept 34(9):509-517.

* - diagnostikos ir gydymo rekomendacijos originalas saugomas Dokumentų valdymo skyriuje (Raštinėje), kopijos - darbo vietose.

Rengė:

Gyd. anesteziologė – reanimatologė Liuda Brogienė
(pareigos, vardas, pavardė/spaudas)


(parašas)

2015 09 07
(data)

Suderinta:
Kauno klinikų Anesteziologijos klinikos vadovas
(profilinės klinikos pavadinimas)

Andrius Macas
(vardas, pavardė /spaudas, parašas)

2015 09 07
(data)

Kauno klinikų Anesteziologijos klinikos darbuotojų posėdžio
(profilinės klinikos pavadinimas)

2015 09 07
(data)

protokolu Nr. ANK-4/2015
(eil. nr.)

Posėdžio sekretorius Andrius Brogienė
(vardas, pavardė)


(parašas)

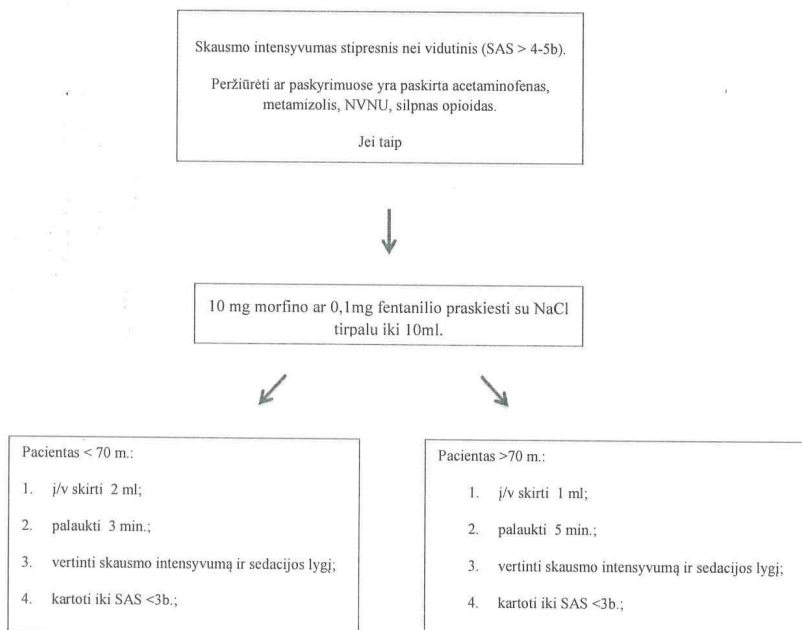
2015 09 07
(data)

IV. PRIEDAI

Priedas Nr. 1: LR SAM patvirtintos skausmo skalės.

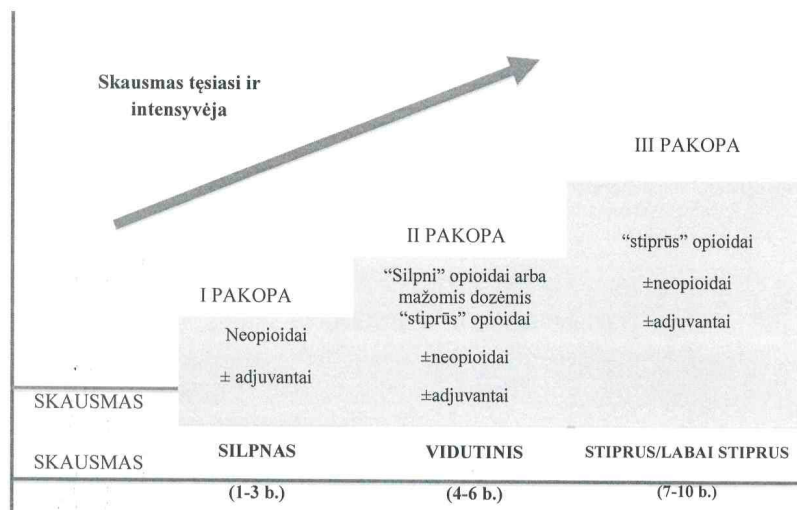
„Veidukų“ skale					
	1 „veidukas“	2 „veidukas“	3 „veidukas“	4 „veidukas“	5 „veidukas“
Skaitmeninė skale	0	1 2 3	4 5	6 7 8	9 10
Žodinė skale	Nėra skausmo	Silpnas skausmas	Vidutinis skausmas	Stiprus skausmas	Nepaikeltamas skausmas

Priedas Nr. 2: I/v opioidinio analgetiko skyrimas.

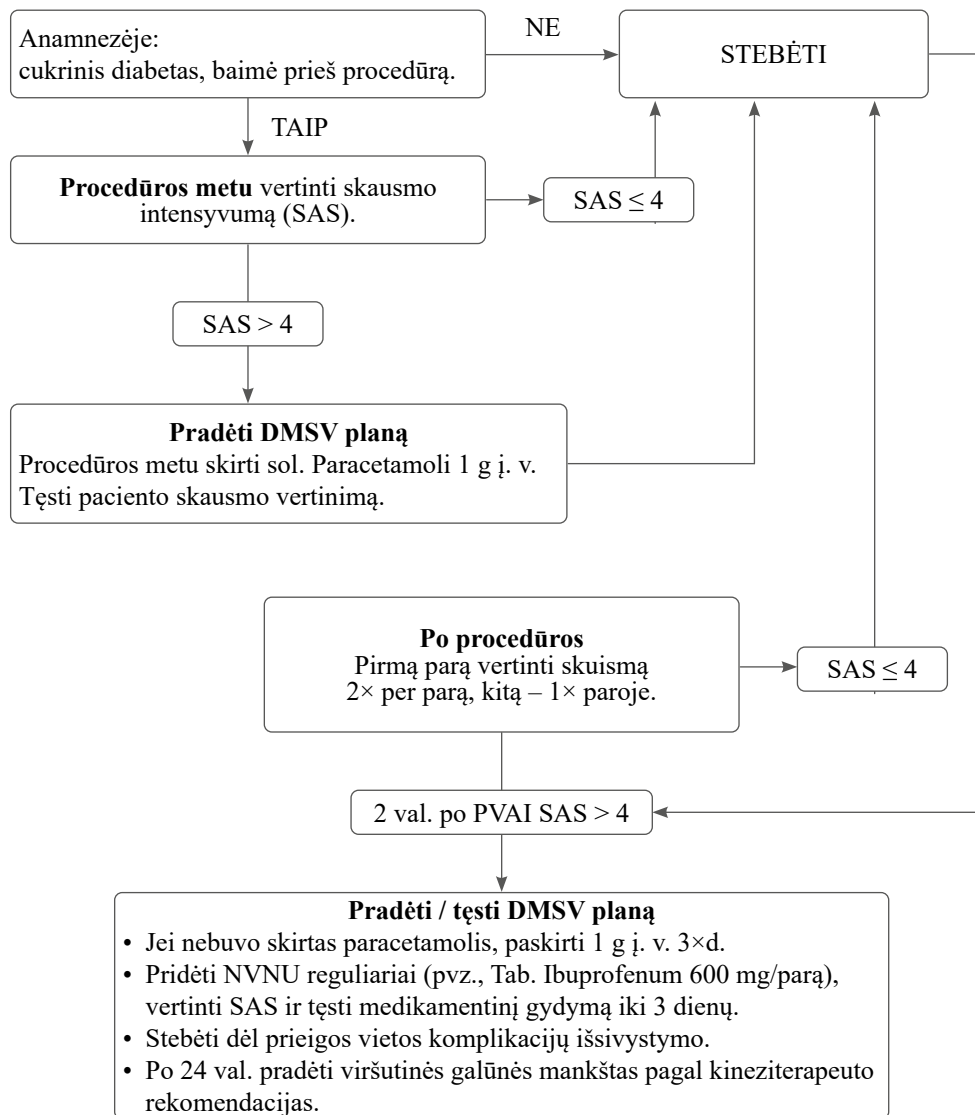


7

Priedas Nr. 3: Trijų pakopų skausmo malšinimas.



Prieš procedūrą



CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Liuda Brogiene

Address: Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Eivenių St. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

E-mail: liuda.brogiene@kaunoklinikos.lt

Education:

- 2017–2025 PhD studies at the Lithuanian University of Health Sciences, Department of Anesthesiology
- 2017 – present European Diploma in Pain Medicine program, Madrid (Spain)
- 2009–2013 Postgraduate studies at the Lithuanian University of Health Sciences, professional qualification of anesthesiologist – intensive care physician
- 2002–2009 Lithuanian University of Health Sciences (formerly, Kaunas University of Medicine), master's degree in medicine.

Work experience:

- 2013 – present Anesthesiologist at the Clinical Department of Anesthesiology, the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics.
- 2014 – present assistant lecturer at the Clinical Department of Anesthesiology, Medical Academy, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences.

Other activities:

- 2010 – present Member of the Lithuanian Anesthesiology Club
- 2013 – present Member of the Lithuanian Pain Society
- 2013 – present Member of EFIC (European Pain Federation)
- 2017 – present Member of the IASP (International Association for the Study of Pain)
- 2020 A certificate in HLS4X: Bioethics: The Law, Medicine, and Ethics of reproductive Technologies and Genetics, HarvardX – an Online Learning Initiative of Harvard University
- 2020 A course in Palliative Care Medicine, Lithuanian University of Health Sciences
- 2020 A course in Medical Ethics, Lithuanian University of Health Science
- 2024 – present Member of the Lithuanian Society of Anesthesiology and Intensive care

PADĖKA

Nuolankia širdimi dėkoju:

Mokslinio darbo vadovui prof. dr. Andriui Macui – už profesionalumą, įkvepiančias įžvalgas, vertingus patarimus ir nuoširdų palaikymą viso darbo metu.

Prof. dr. Giedrei Bakšytei ir Kardiologijos klinikai – už suteiktą galimybę mokytis, augti ir tobulėti ne tik mokslo, bet ir gydytojo profesinėje srityje.

Reabilitacijos klinikai ir kineziterapeutei Tomai Petkutei – už pagalbą sudarant tinkamiausią reabilitacinį planą mūsų pacientams.

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui ir mane supusiai akademinei bendruomenei – už galimybę mokytis, tobulėti, siekti žinių ir kurti prasmingą pokytį profesiniame kelyje.

Savo mylimam vyrui Ričardui Brogiui – už begalinį palaikymą, supratimą, meilę ir nuolatinį įkvėpimą nesustoti siekti daugiau.

Seseriai Simonai Janauskaitei – už rūpestį, padrąšinimą ir švelnią širdį, visada laiku atnešančią ramybę bei neįkainojamą pagalbą.

Savo mielai anytai Astai Brogienei – už šilumą, atsidavimą ir nuoširdžią pagalbą kasdien.

Brangiausiems vaikams Juozapui, Timotiejui ir Ezrai – už juoką, džiaugsmą, meilę ir gyvenimo pilnatvę, kurią kasdien dovanojate.

Mamai Sabinai – už nepalaužiamą dvasią; be tavo stiprybės pavyzdžio gyvenimo kelyje nebūčiau tu, kas esu.

Tėčiui Jaroslavui – už tikėjimą manimi, dar vaikystėje įvardytus talentus ir stiprybes, ne kartą dalyvavimą mokyklos susirinkimuose.

Dėkoju visiems, kurie vienaip ar kitaip prisidėjo prie šio darbo – už nuoširdų palaikymą, padrąšinimą ir tikėjimą, kad viskas įmanoma.

Visa šlovė ir garbė Viešpačiui Jėzui Kristui.

„Jis nutildo audrą ir nuramina bangas“

Psalmių knyga 107 sk. 29 eilutė