

Prevencinis skausmo malšinimas kolorektalinėje chirurgijoje

Preemptive analgesia in colorectal surgery

Renatas Tikuišis¹, Povilas Miliauskas¹, Aleksas Žurauskas¹, Narimantas Evaldas Samalavičius^{1,2}, Giedrė Rudinskaitė¹

¹Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Chirurgijos klinika, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: renatas.tikuisis@vuo.lt

¹Vilnius University, Institute of Oncology, Santariškių Str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

²Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Santariškių Str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: renatas.tikuisis@vuo.lt

Įvadas / tikslas

Epidurinis skausmo malšinimas yra vienas iš efektyviausių skausmo malšinimo būdų atliekant tiesiosios žarnos operacijas. Įrodyta, kad jis sumažina pooperacinio žarnų nepraeinamumo dažnį. Šio darbo tikslas buvo nustatyti, ar prevencinis epidurinis skausmo malšinimas yra pranašesnis už epidurinį skausmo malšinimą operacijos pabaigoje.

Ligoniai ir metodai

Į tyrimą buvo įtraukti 22 ligoniai, kuriems buvo atliktos tiesiosios žarnos rezekcinės operacijos. Atsitiktinės atrankos būdu jie suskirstyti į tiriamąją (T) ir kontrolinę (K) grupes. Abiejų grupių ligoniams taikyta tiek bendroji nejautra, tiek epidurinis skausmo malšinimas. Tiriamosios grupės ligoniams į epidurinį tarpą buvo leidžiama bupivakaino ir morfino dar neprasidėjus operacijai. Kontrolinės grupės ligoniams taikytas intraveninis skausmo malšinimas ir tik operacijos pabaigoje į epidurinį kateterį buvo leidžiama bupivakaino ir morfino.

Rezultatai

Tiriamosios grupės pacientams prireikė mažiau anestetikų operacijos metu, o skausmo intensyvumas buvo mažesnis pirmąsias 6 valandas po operacijos, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. T grupės pacientams po operacijos reikėjo mažiau skausmą malšinančių vaistų.

Išvada

Prevencinis epidurinis skausmo malšinimas yra pranašesnis už epidurinį skausmo malšinimą operacijos pabaigoje.

Reikšminiai žodžiai: prevencinis skausmo malšinimas, epidurinis skausmo malšinimas, kolorektalinė chirurgija.

Background / objective

Epidural analgesia is one of the most effective methods of pain relief in colorectal surgery. Epidural anesthesia reduces also the incidence of postoperative ileuses. The aim of the study was to determine whether preemptive epidural analgesia performed before laparotomy is more effective than laparotomy performed at the end of operation.

Patients and methods

Twenty-two patients were included in the study. Rectum resection was performed for all patients. The patients were randomized to study T and control K groups. Both groups received a combined general–epidural anesthesia. Patients in the T group received bupivacaine and morphine via epidural route prior to laparotomy. The K group received intravenous fentanyl infusion during the operation. And at the end of operation, the K group patients received bupivacaine and morphine via the epidural route.

Results

Patients of the T group required fewer anesthetics intraoperatively and had lower pain scores in the first six hours postoperatively than patients of the K group. Also, they needed less analgesic infusion after operation than did patients of the K group.

Conclusion

The investigation has shown that the preemptive bupivacaine and morphine epidural injection is superior to the injection of these drugs at the end of operation.

Keywords: preemptive analgesia, epidural analgesia, colorectal surgery.

Skausmas po operacijos, kuris nepakankamai gydomas, gali varginti daugelį metų net ir sugijus žaizdai. Preveninio skausmo slopinimo esmė yra blokuoti nervų sistemą dirginančius impulsus, kurie vėliau virsta skausmu. Planinių operacijų metu tai padaryti paprasčiausia, nes tiksliai žinomas laikas, kada nervų sistemą dirginantis impulsas pradės veikti, t. y. bus atliekamas odos pjūvis [1].

Epidurinis skausmo malšinimas yra veiksmingas analgezijos metodas atliekant daugelį chirurginių operacijų. Jis labiau sumažina skausmo intensyvumą, palyginti su kitais skausmo malšinimo metodais, tiek ramybėje, tiek judant po įvairių operacijų [2–4]. Epidurinis skausmo malšinimas sutrumpina hospitalizacijos laiką ir paankstina paciento stojimosi ir aktyvaus judėjimo laiką, palyginti su morfinu, leidžiamu į veną ar raumenis [5, 6]. Daugiau kaip 20 metų epidurinis skausmo malšinimas taikomas pilvo chirurgijoje tiek skausmo malšinimui pagerinti [4], tiek pooperacinių žarnų nepraeinamumo dažniui sumažinimui [5]. Ne išimtis ir tiesiosios žarnos operacijos. Tačiau įkišus epidurinį kateterį į epidurinį tarpą dar negarantuojamas geras skausmo malšinimas. Labai svarbus ne tik vaistų švirkštimas į epidurinį tarpą, bet ir laikas, kada tie vaistai sušvirkščiami į epidurinį kateterį [7].

Šio darbo tikslas – nustatyti, ar vaistai, suleisti į epidurinį tarpą dar neprasidėjus operacijai, efektyviau malšina skausmą nei vaistai, suleisti į epidurinį tarpą operacijos pabaigoje.

Ligoniai ir metodai

Šis bandomasis tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Onkologijos institute. Tyrimui buvo atrinkti 22 ligoniai, kuriems atliktos tiesiosios žarnos rezekcinės operacijos. Tai dviejų metodų lyginamasis darbas.

Atsitiktinės atrankos būdu šie ligoniai buvo suskirstyti į tiriamąją (T) ir kontrolinę (K) grupes. Į kiekvieną grupę buvo atrinkta po 11 ligonių. Į T grupę buvo įtraukti 6 vyrai ir 5 moterys, o į K grupę – 5 vyrai ir 6 moterys. Abi grupės buvo tapačios pagal operacijos apimtį, pacientų fizinę būklę, amžių ir Amerikos anesteziologų draugijos (ASA) priimtą fizinės būklės klasifikaciją (1 lentelė).

Abiejų grupių ligoniams epidurinis kateteris buvo įkištas prieš operaciją ir tokia pačia metodika buvo taikoma bendroji nejautra. Premedikacijai vartojome fentanilio po 1 mkg/kg, indukcijai – propofolio 3 mg/kg, neuroraumeninė blokada buvo atliekama rokuronijumi po 0,5 mg/kg. Po intubacijos pacientai buvo ventiliuojami deguonies, oro ir sevoflurano mišiniu. Raumenų

1 lentelė. Demografiniai ligonių duomenys

	T grupė	K grupė	p reikšmė
Lytis (vyrai / moterys)	6/5	5/6	SN**
Amžius (metai)	64,8 (61–69)	64,2 (60–70)	SN**
Svoris (kg)	76,7	74,4	SN**
Ūgis (cm)	170,5	169,6	SN**
ASA II (vnt*)	8	9	SN**
ASA III (vnt*)	3	2	SN**
Tiesiosios žarnos rezekcija (vnt)	11	11	SN**

vnt* – vienetai

SN** – statistiškai nereikšmingas skirtumas

relaksacijai palaikyti atlikta rokuronijaus infuzija į veną 0,6 mg/kg/h greičiu.

Abiejų grupių ligoniams epidurinis kateteris buvo įkištas prieš operaciją tarp devinto ir vienuolikto krūtininio slankstelio. T grupės ligoniams prevencinis skausmo malšinimas pradėtas per epidurinį kateterį dar neprapjovus odos. Buvo švirkščiamas vietinio anestetiko bupivakaino ir narkotinio analgetiko morfino. Vietinio anestetiko tūrį vienam segmentui nuskausminti skaičiavome taip: 1 ml 0,5 % bupivakaino vienam segmentui, kai paciento ūgis 150 cm, ir pridėjome po 0,1 ml anestetiko penkiems centimetrams ūgio, kai ūgis > 150 cm. Pirmu suleidimu blokuodavome 8 segmentus. Morfino dozę skaičiavome idealiam kūno svoriui – 0,05 mg/kg. Operacijos metu buvo tęsiama 0,5 % bupivakaino infuzija į epidurinį kateterį po 2 ml/h greičiu.

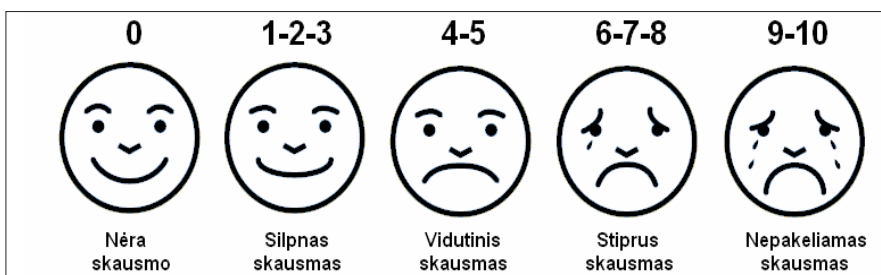
K grupės pacientams skausmas malšintas leidžiant narkotinių analgetikų į veną. Operacijos metu į veną buvo švirkščiamas fentanilio. Pradinė fentanilio dozė buvo 8 mkg/kg. Paskui fentanilis buvo dozuojuamas automatinio švirkštu 100 mkg/h greičiu.

Operacijos pabaigoje abiejų grupių ligoniams buvo suleista 8 ml bupivakaino 0,125 % į epidurinį tarpą, o K grupės pacientams – dar ir morfino 0,05 mg/kg idealiam kūno svoriui.

Po operacijos, tęsiant dirbtinę plaučių ventiliaciją, abiejų grupių ligoniai buvo pervežti į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių. Abiejų grupių pacientams buvo tęsiamas epidurinis skausmo malšinimas nuolatine bupivakaino 0,125 % ir morfino 0,2 % infuzija.

Operacijos metu vertinome anestetikų suvartojimą ir hemodinamikos kitimus. Anestetikų suvartojimą nustatėme pagal anestetiko minimalią alveolinę koncentraciją (MAK), kurią registruojame kas 5 min. kiekvienam pacientui. Neinvazinis kraujo spaudimas ir pulsas buvo registruojami „Datex-Ohmeda S/5“ anestezijos monitoriumi. Registracijos intervalas 5 minutės.

Po operacijos vertinome skausmo intensyvumą, naudodami vizualinę analoginę skalę (VAS, žr. pav.): 0 balų – skausmo nėra, 9–10 balų – nepakeliamas skausmas. Skausmo intensyvumas buvo vertinamas reanimacijos skyriuje, praėjus 2, 4, 6, 8, 16 ir 24 val.

**Pav.** Vizualinė analoginė skausmo skalė (VAS)

po operacijos, tiek ramybės metu, tiek judant ir kosint. Pirmą parą po operacijos buvo skaičiuojamas skausmą malšinančių vaistų suvartojimas.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinės įrangos paketą „SPSS-13“. Ligonių duomenys analizuoti naudojant Studento t-testą nepriklausomoms imtims. Skausmo intensyvumą analizavome naudodami neparametrinį Mann–Whitney U testą nepriklausomoms imtims. Skirtumą tarp abiejų grupių vertinome kaip statistiškai reikšmingą, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Tiek T, tiek K grupės pagal demografinius duomenis ir atliktas operacijas statistiškai nesiskyrė (1 lentelė).

Abiejų grupių pacientams anestezija buvo palaikoma inhaliaciniu anestetiku sevofluranu. Anestezijos gyliui vertinti buvo atliekama entropijos stebėseną. T grupės pacientams vaistų nuo skausmo į epidurinę kateterį buvo suleista dar operacijai neprasidėjus, todėl jiems reikėjo mažiau inhaliacinių anestetikų anestezijai palaikyti. K grupės pacientams, kuriems šių vaistų į epidurinę kateterį buvo suleista operacijos pabaigoje, inhaliacinių anestetikų suvartota daugiau (2 lentelė).

Hemodinamikos pokyčius registruojame vertindami neinvazinio kraujo spaudimo svyravimus bei širdies susitraukimo dažnio kitimus. T grupės ligoniams sulei-

dus pradinę analgetikų dozę į epidurinę kateterį, jau po 20 min. sumažėjo kraujo spaudimas ir suretėjo pulsas. K grupės ligonių to nebuvo. Po indukcijos ir intubacijos T grupės ligoniams reikėdavo lašinti vazopresorių (efedriną) į veną. Vidutinio arterinio kraujo spaudimo (VAS) ir pulso kitimo duomenys pateikiami 3 lentelėje.

Skausmo malšinimas buvo tęsiamas parvežus ligonius į Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių. Pooperaciniam skausmui malšinti buvo švirkščiami bupivokaino 0,125 % ir morfino 0,01 % mišinys, kuris buvo dozuojamas automatinio švirkštu. Infuzijos greitis titruotas atsižvelgiant į skausmo intensyvumą. Skausmo malšinimo efektyvumas buvo vertinamas ligoniui esant ramybės būsenos ir judant, praėjus 2, 4, 6, 8, 16 ir 24 val. po ekstubacijos. Skausmo intensyvumas ramybės metu parodytas 4 lentelėje.

Ramybės metu pirmąsias 6 valandas labiau skaudėjo K grupės ligoniams negu T grupės. Tačiau skausmo intensyvumas buvo nedidelis abiejose grupėse ir pagal VAS buvo priskiriamas prie silpno skausmo. Vertinant balais buvo gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp pacientų grupių pirmas 6 val. po operacijos. Po 8, 16 ir 24 val. statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo, o skausmo intensyvumas buvo silpnas abiejose grupėse.

Skausmo intensyvumas ligoniui judant VAS balais įvertintas 5 lentelėje. Pirmąsias 6 val. mažiau skaudėjo

2 lentelė. Inhaliacinių anestetikų suvartojimas

Inhaliacinis anestetikas	T grupė	K grupė	p reikšmė
Sevoflurano MAK (vidurkis ± SD*)	0,72 ± 0,24	1,13 ± 0,17	p < 0,05

3 lentelė. Vidutinio arterinio kraujo spaudimo ir pulso kitimas operacijos metu

	Prieš operaciją			Operacijos metu		
	T grupė (vidurkis ± SD)	K grupė (vidurkis ± SD)	p reikšmė	T grupė (vidurkis ± SD)	K grupė (vidurkis ± SD)	p reikšmė
Vidutinis arterinis kraujo spaudimas (mmHg)	102 ± 9,2	99 ± 8,4	SN*	61 ± 6,5	87 ± 5,8	< 0,05
Pulsas (k/min)	85 ± 10,2	88 ± 15,5	SN*	60 ± 5,3	74 ± 12	< 0,05

SN* – statistiškai nereikšmingas skirtumas

4 lentelė. Skausmo intensyvumas ramybės metu (balais pagal VAS)

Laikas po ekstubacijos	T grupė (vidurkis ± SD)	K grupė (vidurkis ± SD)	p reikšmė
2 val.	1,2 ± 0,3	2,8 ± 0,3	< 0,05
4 val.	0,9 ± 0,2	2,7 ± 0,4	< 0,05
6 val.	1,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1	< 0,05
8 val.	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	SN*
16 val.	1 ± 0,1	1,2 ± 0,3	SN*
24 val.	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	SN*

SN* – statistškai nereikšmingas skirtumas

5 lentelė. Skausmo intensyvumas pacientui judant (balais pagal VAS)

Laikas po ekstubacijos	T grupė (vidurkis ± SD)	K grupė (vidurkis ± SD)	p reikšmė
2 val.	2,6 ± 0,4	3,2 ± 0,3	< 0,05
4 val.	2,3 ± 0,3	3,5 ± 0,4	< 0,05
6 val.	2,5 ± 0,4	3,1 ± 0,2	< 0,05
8 val.	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,5	SN*
16 val.	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4	SN*
24 val.	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,4	SN*

SN* – statistškai nereikšmingas skirtumas

6 lentelė. Skausmą slopinančio mišinio suvartojimas

Analgetikų mišinys	T grupė (vidurkis ml ± SD)	K grupė (vidurkis ml ± SD)	p reikšmė
Bupivakainas 0,125 % + morfinas 0,01 %	4,2 ± 0,8	6,8 ± 0,6	p < 0,05

T grupės ligoniams. Jie jautė tik silpną skausmą, neviršijantį 3 balų. K grupės ligonių skausmas buvo stipresnis, viršijo 3 balus pagal VAS ir pagal intensyvumą buvo tarp silpno ir vidutinio skausmo. Nuo 8 val. po operacijos skausmo intensyvumas buvo silpnas abiejose grupėse.

Pooperacinis skausmas buvo malšinamas bupivakaino 0,125 % ir morfino 0,01 % mišinio nuolatine infuzija. Tačiau infuzijos greitis grupėse skyrėsi. Kadangi K grupės ligonių skausmas buvo stipresnis, jiems buvo suvartota daugiau mišinio negu T grupės ligoniams (6 lentelė).

Diskusijos

Tyrimas įrodė, kad į epidurinę tarpą suleisti vaistai dar neprasidėjus operacijai efektyviau malšina skausmą pirmas 6 valandas po operacijos, palyginti su tokia pat vaistų doze, suleista į epidurinę kateterį operacijos pa-

baigoje. T grupės ligoniams mažiau reikėjo inhaliacinių anestetikų operacijos metu, mažiau reikėjo bupivakaino ir morfino mišinio pooperaciniu laikotarpiu, palyginti su K grupe. Tačiau kontrolinės grupės ligonių hemodinamika operacijos metu buvo stabilesnė negu tiriamosios grupės ir jiems nereikėjo atlikti vazopresorių infuzijos.

Prevencinio skausmo malšinimo efektyvumas buvo įrodytas eksperimentuojant su gyvūnais [8]. Tai antinocicepcinis gydymas, kuris slopina skausminio impulso perdavimą į centrinę nervų sistemą ir taip sumažina pooperacinį skausmą, hiperalgeziją ir alodiniją [9–10]. Preventinį skausmo malšinimą galima atlikti net keletą nervinio impulso plitimo vietų: infiltruoti pjūvio vietą vietiniais anestetikais [11], atlikti nervo blokadą [12], epidurinę blokadą [13], subarachnoidinę blokadą [11], į veną švirkšti analgetikų [14] ir vaistų nuo uždegimo

[15]. Tačiau nuomonės dėl preventinio ūmaus skausmo malšinimo yra prieštaringos. Atlikta tyrimų, kurie įrodo, kad preventinis skausmo malšinimas yra efektyvus [10], kaip ir mūsų tyrimo duomenimis. Dalis tyrimų įrodo, kad preventinis skausmo slopinimas yra efektyvus vartojant tik tam tikrus vaistus [16, 17], o kita dalis – kad jis yra apskritai neveiksmingas [18].

Preveninis epidurinis skausmo malšinimas yra efektyvus krūtinės ir pilvo chirurgijoje, derinant opiatų su vietiniais anestetikais. *Esmoğlu* [19] ištyrė 40 lignonų, kuriems buvo atliktos pilvo ertmės operacijos. Pusei lignonų jis taikė preventinį epidurinį skausmo malšinimą, o kitiems 20 pacientų – tik operacijos pabaigoje. Ligonai, kuriems taikytas preventinis epidurinis skausmo malšinimas, nurodė mažesnę skausmą negu kontrolinės grupės lignonai. Atliekant pilvo ertmės operacijas, preventinis epidurinis skausmo malšinimas sumažina skausmo intensyvumą, sutrumpina gulėjimo liginėje

laiką ir sumažina pooperacinio lėtinio skausmo dažnį [20–21].

Tačiau dažnai epidurinis kateteris naudojamas tik pooperaciniam skausmui slopinti, nes operacijos metu į epidurinį tarpą suleisti vietiniai anestetikai blokuoja simpatinę nervų sistemą, dėl to vystosi hipotenzija ir bradikardija [22].

Išvados

Preveninio skausmo malšinimo strategijos esmė planinėje chirurgijoje – blokuoti nervų sistemą dirginančius impulsus ir tų impulsų plitimą į centrinę nervų sistemą, kur jie suvokiami kaip skausmas. Impulsus galima blokuoti įvairiais lygiais. Preveninis epidurinis skausmo malšinimas vietinių anestetikų ir opioidų mišiniu veiksmingai blokuoja tuos impulsus ir taip sumažina pooperacinį skausmą.

LITERATŪRA

1. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001 May; 63(10):1979–85.
2. Nakayoshi T, Kawasaki N, Suzuki Y, Urashima M, Hanyu N, Yanaga K. Epidural analgesia and gastrointestinal motility after open abdominal surgery – a review. *J Smooth Muscle Res* 2008 Apr; 44(2): 57–64.
3. Hjortso NC, Lund C, Mogensen T, Biglerr D, Kehlet H. Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033–136.
4. Mann C, Pouzeratte Y, Boccaro G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000; 92: 433–41.
5. Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1083–9.
6. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757–65.
7. Koehler RP, Keenan RJ. Management of postthoracotomy pain: acute and chronic. *Thor Surg Clin* 2006; 16(3): 287–97.
8. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous

system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 1990; 535: 155–8.

9. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138–43.
10. Wilder-Smith OH. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 50.
11. Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29–35.
12. Bugedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth* 1990; 15: 130–3.
13. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711–6.
14. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205–9.
15. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994; 79: 1178–90.
16. McQuay HJ. Do pre-emptive treatments provide better pain control? In: Gebhart GF, Hammond DL, Jesen TS, eds. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain: progress in pain research and management*. Vol. 2. Seattle: IASP Press, 1994, p. 709–23.

17. Niv D, Lang E, Devor M. The effect of preemptive analgesia on acute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 127–40.
18. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725–41.
19. Esmaoglu A, Cuha Y, Boyaci A. Preemptive efficacy of epidural fentanyl in elective abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 59–63.
20. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279: 1076–82.
21. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 228–34.
22. Cousins MJ, Veering BT Epidural neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 3d ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; p. 243–21.