



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА**  
**КАТЕДРА ПО ОРАЛНА ХИРУРГИЯ**

---

**д-р ДЕЯН ЗДРАВКОВ НЕЙЧЕВ**

**ПРЕЕМПТИВНА АНАЛГЕЗИЯ ПРИ ЕКСТРАКЦИЯ**  
**НА РЕТЕНИРАНИ ТРЕТИ ДОЛНОЧЕЛЮСТНИ**  
**МОЛАРИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд**

**за присъждане на образователна и научна степен „доктор“**

**Научна специалност**

**03.03.04 – хирургична стоматология**

---

**Пловдив, 2016**

Дисертационният труд е написан на 175 страници. Онагледен е с 45 таблици, 59 диаграми, 10 фигури и 4 приложения. В библиографията са включени 228 литературни източника – 5 на кирилица и 223 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра по Орална хирургия при ФДМ – Пловдив

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по Орална хирургия при ФДМ – Пловдив.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на..... от .....часа в  
.....аудитория на Аудиторен комплекс на МУ – Пловдив, бул. „Васил Априлов“ №15 А

---

\* Забележка: Номерата на фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**

**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА**

**КАТЕДРА ПО ОРАЛНА ХИРУРГИЯ**

---

**д-р ДЕЯН ЗДРАВКОВ НЕЙЧЕВ**

**ПРЕЕМПТИВНА АНАЛГЕЗИЯ ПРИ ЕКСТРАКЦИЯ  
НА РЕТЕНИРАНИ ТРЕТИ ДОЛНОЧЕЛЮСТНИ  
МОЛАРИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд**

**за присъждане на образователна и научна степен „доктор“**

**Научна специалност**

**03.03.04 – хирургична стоматология**

**Научен ръководител**

**Доц. д-р Петя Филипова Печалова-Петрова, дм**

---

**Пловдив, 2016**

## СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение	3
II. Цел и задачи	5
III. Материал и методи	6
IV. Резултати и обсъждане	14
V. Обобщение	59
VI. Изводи	61
VII. Приноси във връзка с дисертационния труд	62
VIII. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд	63

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЛЧО	Лицево-челюстна област
СGRP	Калцитонин ген свързан пептид
COX	циклооксигеназа
DRG	задно-рогови ганглии
IASP	Международна асоциация за изследване на болката
IL	интерлевкин
MPQ-SF	кратък въпросник на Макгил
NK	неврокинин
НСПВС	нестероидни противовъзпалителни средства
ПНС	периферна нервна система
РСА	пациент-контролирана аналгезия
РРІ	скала за крайна оценка на интензитета на болката
SP	субстанция П
TNF	Тумор некротичен фактор
VAS	Визуално-аналогова скала
QoL	качество на живот
WDR	неврони с широк динамичен обхват

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

В своето еволюционно развитие човекът винаги е имал един важен спътник-болката. Болката е биологичен феномен, осигуряващ преживяването на организма в екстремални условия. Такова възприемане за важността на болката е определило същността на множество от съвременните ѝ дефиниции. Определението, възприето от IASP, гласи че болката е неприятно сензорно и емоционално усещане, свързано с истинско или потенциално увреждане на тъканите или описано с термини такова увреждане.

Всяка хирургична намеса, включително и оперативни интервенции в ЛЧО се съпътстват от постоперативна болка. Като модел на болката в Оралната хирургия най-често се използва екстракцията на трети долночелюстен молар. Екстракцията на долночелюстния трети молар е важна както в клиничен, така и в социален аспект. Тази оперативна намеса има отношение към работоспособността на пациента – наличие на болка, тризмус, оток, кървене, понякога намалена чувствителност на долночелюстния нерв и др.

За много страни в Европа и света тази оперативна намеса е свързана с финансови загуби както заради неработоспособността на пациента, така и за финансиране на оперативната намеса и постоперативните усложнения. В САЩ всяка година се изразходват над 3 млрд долара по повод екстракцията на трети долночелюстен молар, овладяване на болката след екстракция и друга съпътстваща симптоматика. В Германия ежегодните загуби от постоперативната болка са в размер на около 55 млн евро. Неовладяването на постоперативната болка може да доведе до възникване на хроничен болков синдром. Този синдром бе определен като тихата епидемия на 21 век.

Всичко това налага да се търсят възможности за контрол на болката и по конкретно на болковата симптоматика след екстракция на трети долночелюстен молар. Една от възможностите за повлияване на постоперативната болка е използване на изпреварваща анестезия. Нейното приложение се основава на идеята за блокиране на централната сенситизация. Това е феномен, описан от Woolf C. през 1983 г. и представлява персистиращи посттравматични промени в ЦНС, които като резултат дават хиперсенсибилизация към болка.

Реализирането на концепцията за преемптивна аналгезия става посредством използване на редица медикаменти и методики за блокиране на централната сенситизация. Използват се местни анестетици в комбинация с обща анестезия, нестероидни противовъзпалителни средства, наркотични аналгетици, антидепресанти, антиконвулсанти и др.

По данни на литературата НСПВС имат много добър ефект като медикаменти за превантивна аналгезия. Естеството на работа в Оралната хирургия дава възможност за мултимодалност на изпреварващата аналгезия чрез съчетаване на НСПВС и местна анестезия. Ефективността на преемптивната аналгезия може да се докаже чрез отчитане на нивото на болката след прилагане на различни медикаменти. За отчитане на нивото на болката се използват различни скали, които дават качествени и количествени характеристики (MPQ-SF, VAS). Друга възможност за обективизиране на ефекта от превантивната

аналгезия е чрез контрол на нивата на някои невротрансмитери (SP) и цитокини (IL-6).

Тези биоактивни субстанции се повлияват от болката, но са в състояние да я модулират.

Както всяка друга оперативна намеса екстракцията на ретенирани трети долночелюстни молари се съпътства и от постинцизионна възпалителна болка (вследствие на реактивно възпаление), която също може да доведе до централна сенситизация.

Всички тези данни ни дават основание да проучим възможността за използване на преемптивна аналгезия чрез прилагане на НСПВС при оперативното отстраняване на трети долночелюстни молари.

След направения преглед на литературата и на база различията съществуващи в проучванията на преемптивната аналгезия се фокусирахме върху някои нерешени въпроси с цел оптимизиране на контрола на болката след екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари. Тези проблеми са:

- Да се направи оценка на качествените характеристики и интензитета на болката при екстракция на ретенирани долночелюстни мъдреци;

- Възможно ли е използването на SP и IL-6 като диагностични маркери за нивото на болката;

- Да се определи ефектът от „изпреварваща“ аналгезия с приложение на Енетра, Алгозон и Плацебо при отстраняването на трети молари и се въведе тази методика в рутинната практика;

- Да се определят възможните положителни ефекти от преемптивното повлияване с обезболяващи средства върху постоперативния оток.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

По въпроса за контрола на постоперативната болка чрез използване на преемптивна аналгезия в Оралната хирургия в нашата страна няма достатъчно данни. В търсене на отговори на поставените въпроси и проблеми възникнали при прегледа на литературата ние си поставихме следната цел:

### **Цел:**

**Да се проучи ефективността на преемптивната аналгезия в Оралната хирургия, като за модел се използва оперативното отстраняване на ретинирани трети долночелюстни молари и се създадат условия за добър контрол на постоперативната болка.**

За постигане на така формулираната цел си поставихме за решаване следните задачи:

- 1. Да се проучат характеристиките на болката и нейният интензитет след отстраняване на трети долночелюстен молар, при използване медикаментите Енетра, Алгозон, а третата група, която изпълнява ролята на контролна получава Плацебо. Да се установи наличието на зависимост между болката и пола на пациентите.**
- 2. Да се проучи възможността за обективизиране на болковата симптоматика посредством лабораторен контрол на нивата на SP и ПЛ-6 и повлияване на тяхната експресия чрез прилагане на Енетра и Алгозон.**
- 3. Да се изследва ефективността на Енетра, Алгозон и Плацебо за постигане на преемптивна аналгезия чрез съпоставяне на характеристиките на болката и нейният интензитет като функция на времето.**
- 4. Да се проучи влиянието на използваните Енетра, Алгозон и Плацебо върху постоперативния реактивен възпалителен процес, чрез контрол на едема на тъканите.**

## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **1. Материал**

#### **1.1. Пациенти**

Осемдесет пациенти с ретенирани трети долночелюстни молари са разделени на случаен принцип на три групи. При две от групите предоперативно се дава медикамент (Енетра и Алгозон), а третата (контролна) група получава Плацебо.

- **Обект на наблюдение**  
Обект на наблюдение са пациенти с ретенирани трети долночелюстни молари, които подлежат на оперативна намеса за тяхното отстраняване, подбрани по включващи и изключващи критерии.
- **Единици на наблюдение**  
Пълнолетни граждани на страната попаднали случайно или насочени към Катедрата по Орална хирургия на ФДМ-Пловдив за отстраняване на ретенирани долночелюстни мъдречи.
- **Признаци на наблюдение**  
Възраст, пол, постоперативна болка – сетивна и емоционална, интензитет на болката, оток – различни локализации, SP, PL-6.
- **Период на проучване**  
Проучванията в дисертационната работа са проведени през периода октомври 2013 – декември 2014 г.
- **Дизайн на проучването**  
Касае се за проспективно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване
- **Място на наблюдение**  
Катедра по Орална хирургия на Факултета по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

#### **1.2. Използвани НСПВС**

- Енетра в дозировка два пъти по 100 mg – 10 таблетки
- Алгозон в дозировка два пъти по 500 mg – 10 таблетки
- Плацебо в дозировка два пъти по 1 таблетка – 10 таблетки

### **2. Методи**

#### **2.1. Клинични методи**

Клинични методи са използвани при изпълнението на поставените задачи.

Пациентите са оперирани в Катедрата по Орална хирургия на ФДМ при Медицински университет – Пловдив. Всички участници в проспективното плацебоконтролирано проучване са подписали информирано съгласие (Приложение 1) след подробно обяснение на целите, методите и рисковете от участието в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за добра клинична практика. Всеки пациент е регистриран и има съответен амбулаторен номер.

Преди извършване на оперативната намеса се прави клинично-диагностичен преглед – сменя се анамнеза, извършват се клинични изследвания – снемане на общ и локален статус, измерване на пулс и кръвно налягане.

По отношение на изпълнението на три от задачите е необходим прием на медикамент (проучването е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано) 30 мин преди оперативната намеса и последващ прием на всеки 12 часа до изчерпване на дадените медикаменти. Проучването обхваща 80 пациенти, които формират три групи: първа група – 30 човека, получаващи Enetra (Aktavis); втора група – 30 човека получаващи Алгозон (Elder); трета група – 20 човека получаващи плацебо (на базата на лактоза).

Тридесет минути преди оперативната намеса пациентът приема една таблетка от даденият му флакон с номер.

Хирургичната намеса се състои в оперативното отстраняване на ретениран трети долночелюстен молар. Пациентите участващи в проучването трябва да отговарят на включващи и изключващи критерии.

- Включващи критерии:

1. Клинично здрави пациенти на възраст между 17 и 45 години с индикации за екстракция на трети долночелюстен молар;
2. Без данни за болка, свързана с подлежащия на екстракция трети долночелюстен молар;
3. Подлежащите на екстракция трети молари да са А и Б клас, 1 и 2 подклас по Pell-Gregory.

- Изключващи критерии:

1. Пациенти, не включващи се в изследваната възрастова група;
2. Бременност;
3. Алергия към нимезулид, метамизол, както и към лактоза – основна съставка на плацебото;
4. Остро възпаление в областта на подлежащия на екстракция зъб;
5. Прием на антибиотични препарати и НСПВС през последните седем дни;
6. Пациенти, за които е необходима антибиотична профилактика.

### **Техника на оперативната намеса**

Оперативната намеса за отстраняване на долночелюстен трети молар следва стандартна техника. След предварително обезболяване чрез 4% разтвор на артикаин хидрохлорид (Ubistesin) се прави разрез, който започва от предния ръб на клоната на долната челюст и достига до дисталния край на втори молар.

След това разрезът продължава във вертикален, като върви косо надолу и напред, завършвайки във вестибуларния свод. По този начин се оформя триъгълно мукопериостално ламбо. След отстраняване на костта, покриваща зъба, в зависимост от конкретния случай се прави сепариране на коронката или част от нея от кореновата част на мъдрецата.



**Фиг.1.** Предоперативно обезболяване



**Фиг.2.** Оформяне на мукопериостално ламбо

Следващият етап е луксация и екстракция на зъба. Заключителният етап включва заглаждане на костни ръбове, иригация на оперативната рана с физиологичен серум и поставяне на хирургичен шев, който се отстранява на 7 постоперативен ден [1].



**Фиг.3.** Разкриване на подлежащия на екстракция зъб

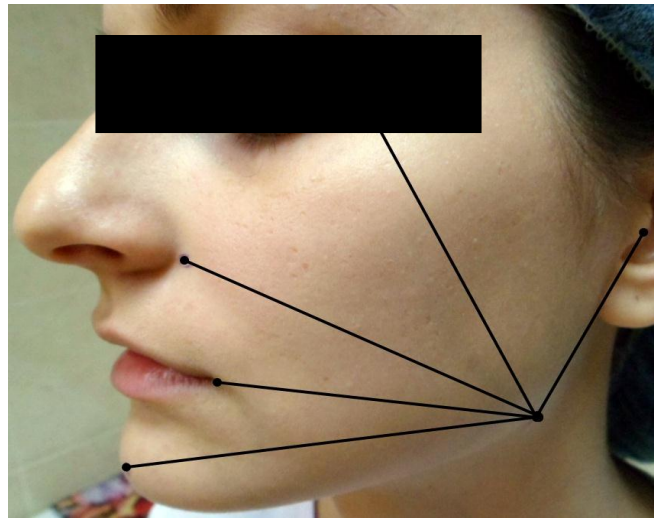


**Фиг.4.** Постоперативната рана с поставен гумен дрен

Постоперативните инструкции бяха внимателно обяснени на пациентите. Те включваха забрана за хранене и консумация на горещи напитки за 2 часа. Бе препоръчано прием на студени храни и напитки за 24 часа след операцията. Дадени бяха указания за стриктна хигиена на устната кухина, като за първите 24 часа не бе разрешено използването на вода за уста, поради опасност от провокиране на следоперативно кървене. Пациентите бяха информирани за необходимостта от връзка с оперирания ги орален хирург в случай на продължаващо кървене след операция или друго усложнение.

За изпълнение на четвърта задача е необходимо предоперативно да се определят пет дистанции, които да се използват за контрол на едема на тъканите. Тези дистанции са: Д1 – от ъгъла на мандибулата до трагуса, Д2 – от ъгъла на

мандибулата до външния очен ъгъл, Д3 – от ъгъла на мандибулата до крилото на носа, Д4 – от ъгъла на мандибулата до лабиалната комисура и Д5 – от ъгъла на мандибулата до rogonion, както са показани на Фигура 5.



**Фиг.5.** Измервани дистанции за оценка на постоперативния оток

Следващите замервания на тези дистанции стават на 24, 48 и 72 час след оперативната намеса. За измерването се използва копринен конец, който се нанася върху милиметрова линия.



**Фиг.6.** Постоперативен оток локализиран в областта на Д5

## 2.2. Параклинични (образни) методи

Образни методи за изследване са използвани с цел поставяне на диагнозата. На всички пациенти бе направена ортопантомография. Това рентгеново изследване бе използвано да се уточни инклинацията на долночелюстния трети молар и определи дали отговаря на включващите критерии по отношение на класа по Pell-Gregory.



**Фиг.7.** Предоперативна онтопантомография

### **2.3. Психологически методи**

#### **Кратка форма на въпросника на McGill**

За изпълнение на първа задача се използва една от най-масово прилаганите скали за отчитане на качеството и интензитета на болката – кратка форма на въпросника на McGill. За по-добра информираност в кратката форма са добавени Visual analog scale (VAS) и Present Pain Intensity (PPI). Кратката форма на въпросника на McGill (SF-MPQ) осигурява количествено измерима информация за сензорното и емоционално възприятие на болката и дава възможност за математически изчисления и сравнения (Приложение 2). Въпросникът се състои от 15 описания на болката. Описанията от 1 до 11 са за сетивната компонента на болката, а от 12 до 15 за емоционалната. За всяко описание има степени за интензивност: 0 - без болка, 1 - лека болка, 2 - средна болка и 3 - силна болка. Въведеният при стандартната форма Pain Rating Index (PRI) се използва и в краткия въпросник на McGill за диференциране на различните компоненти на болката (PRI-S, PRI-A и PRI-T) Като резултат се получават три стойности на болката, съответстващи на крайните резултати от сумиране на стойностите за интензивност: за сетивното, емоционалното усещане и за крайното описание.

VAS и PPI осигуряват данни само за интензитета, но не и за качеството на болката. Отчитането на интензитета на болката, използвайки VAS, става като пациентът оцени усещането за болка върху 100 милиметрова линия, започвайки от левия край на линията (където е 0 - няма болка) и се достига до десния край (10 - нетърпима болка). Резултатите се отчитат в милиметри. PPI изисква да се избере една от изброените характеристики на болката.

Краткия въпросник на McGill е достъпен и лесноразбираем, като изисква около 5-10 мин за отчитане на усещанията на пациента.

Попълването на този въпросник стои в основата на проучването на контрола на постоперативната болка по първа и трета задача. Краткия въпросник на McGill се попълва на 2, 6, 12, 24, 48 и 72 час следоперативно.

## 2.4. Лабораторни методи

Лабораторен метод е използван при изпълнение на втора задача. За изпълнението на тази задача е необходимо вземането на венозна кръв за отделяне на серум предоперативно и 24 часа след оперативната намеса с цел установяване на нивата на SP и IL-6.

Преди провеждане на оперативната намеса се взема кръв в две моновети тип Sarstedt 2,6 ml.

Първата моновета е за изследване на IL-6 от серум, а втората моновета е за изследване на SP, като при нея до пет минути от вземане на кръвта се добавя ензимен инхибитор (Апротинин-Sigma Aldrich).

Алгоритъмът на предварителния етап за изследване на SP е следният:

1. Взема се една моновета кръв за отделяне на серум с обем 2,6 ml.
2. До 5 минути се добавя от апротинът – 5  $\mu$ l, който е разтворен с 1 ml от разтвора съдържащ 0,9 % NaCl и 0,9 % бензилов алкохол.
3. Пробите се оставят да се съсирят до 30 минути.
4. Центрофугират се за 15 минути при 1000 x g.
5. Отстранява се серумът от съсирека и се анализира незабавно или се разрежда пропорционално с неактивни вещества(физиологичен серум).  
Съхранението на пробите е при  $\leq -20$  °C.

За изследването на IL-6 не е необходимо поставяне на ензимен инхибитор, като другите предварителни процедури са както при SP.

До 24 час на другия ден (постоперативно) се прави контролното вземане на кръв.

Използваха се лабораторни китове на R&D System ELISA за IL-6 и SP.



А



Б

**Фиг.8.** Лабораторни китове за изследване на IL-6

Серуми от пациенти преди и след екстракция на долночелюстни трети молари, съхранявани до момента на изследването на - 80° C.

Изследвани параметри: 1. HUMAN IL-6 (R&D System ELISA)  
2. Substance P (R&D System ELISA)

Отчитането на пробите е направено на ELISA READER "sunrise - basic TECAN"

## **Метод: ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA) \***

### *Принцип на метода: За Substance P*

Това е количествен анализ, който се основава на свързваща техника, при която наличната в пробата субстанция P се сравнява с фиксирано количество белязана хрянова пероксидаза субстанция P за места върху моноклонално антитяло от мишка. По време на инкубацията, моноклоналното антитяло се свързва с анти – мише антитяло от коза, нанесено върху микроплаката.

След измиване за отстраняване на излишния конюгат и несвързана проба, субстратният разтвор се добавя към ямките за определяне на активността на ензимното свързване. Цветното развитие се спира и абсорбирането се изчислява при 450nm. Интензивността на цвета е обратно пропорционален на концентрацията на субстанция P.

### *Принцип на метода: За HUMAN IL-6*

Това е количествен анализ тип сандвич. Всяка микроплака е натоварена с моноклонално антитяло, специфично за IL-6. Стандартите и пробите се накапват в ямките и наличния IL-6 се свързва с имобилизираното антитяло. След промиване, ензим – свързаното поликлонално антитяло специфично за IL-6 се добавя към ямките. След едно промиване за отстраняване на всеки несвързан реактив антитяло – ензим, субстрата се добавя към ямките и се образува оцветяване пропорционално на количеството на IL-6, свързано с началната стъпка. Определяме оптичната плътност при дължина на вълната 450nm.

Мерни единици: pg/ml

Характеристики на тестовете:

Вътре- и междутестова вариабилност: за Substance P, вътре 5.8%, между 10 % за HUMAN IL-6, вътре 1.6%, между 3.3%

Аналитична чувствителност: за Substance P, средна 31.5 pg/ml за HUMAN IL-6, по-ниска от 0,70 pg/ml

За изследване на substance P се използва „Substance P Parameter Assay Kit“ на R&D Systems. Минималната установима доза (MDD) на Substance P на този кит беше в обхвата от 16,8 до 43,8 pg/mL. Средната MDD беше 31,5 pg/mL.

За изследване на IL-6 се използва „Human IL-6 Quantikine ELISA Kit - R&D Systems“. LOQ (Limit of quantitation) граница на количествено определяне = 2 pg/ml.

Изчисления:

За Субстанция P серумните проби са двукратно разредени (100µl серум + 100µl калибраторен дилуент). Всяка концентрация отчетена въз основа на стандартната крива в pg/ml се умножава по две.

---

\* Всички изследвания са извършени в Научно-изследователския център по имунология – Катедра „Микробиология и имунология“ на Медицински университет – Пловдив с ръководител проф. д-р Мариана Мурджева, дм, мзм от асистент Ирина Станимирова

## 2.5. Статистически методи

Приложени са статистически хипотези с точно изчисляване на „p-value”. За приемане на нулевата хипотеза ( $H_0$ ) е използван критерият „p-value” $>0.05$  (вероятността да се допусне грешка от първи род е под 5%), а за приемане на алтернативната хипотеза ( $H_1$ ) е приложен критерият  $P<0.05$  (вероятността за правилно взето решение е над 95%).

При провеждането на статистическият анализ са използвани непараметрични методи, тъй като изследваните показатели (сетивна болка, емоционална болка, обща болка, VAS и PPI) представляват скаларни величини, чийто стойности са естествени числа. В тези случаи бе преценено, че не се удовлетворява допускането за нормално разпределение на величините. Отклонението на разпределението на величините от нормалното бе потвърдено с теста на Shapiro–Wilk.

- За откриване на статистическа разлика между стойностите на дадена количествена величина бяха използвани тестове на:

- а) Mann-Whitney U (при сравнението на две дефинирани групи пациенти)

- б) Kruskal-Wallis (при търсенето на разлика между трите групи пациенти, третирани съответно с Плацебо, Алгозон или Енетра).

Във всички случаи бе дефинирана нулева хипотеза ( $H_0$ ) – стойностите на изследвания параметър за сравняваните групи произлизат от една и съща генерална съвкупност и алтернативна хипотеза ( $H_1$ ) – стойностите на параметъра за изучаваните групи се различават статистически;

- За доказване на статистическа значима промяна в анкетните резултати за дадена група пациенти като функция от времето бяха приложени:

- а) Wilcoxon signed-rank test (при сравнение между два времеви момента)

- б) Friedman Test (при изследване на изменението на даден показател за период, съдържащ няколко времеви момента);

- За установяване на наличието на корелация между две непрекъснати случайни величини (разстоянията D1, D2, D3, D4, D5) бе изчисляван непараметричният коефициент на корелация Kendall's tau-b и е прилагана проверка на хипотезата за неговата статистическа различимост от нула.

## 2.6. Графични методи

За графична визуализация на данните са използвани:

- за количествените променливи – „boxplot” диаграми, които визуализират 25-я, 50-я и 75-я перцентил от съвкупността на данните, както и минималната и максималната стойност на изследвания параметър. Приложен е критерият 1.5 дължини на „boxplot” за идентифициране на „бегълци” и критерият 3 дължини на „boxplot” за идентифициране на „екстремални стойности”.

- за качествени променливи – „bar” или „pie” диаграми, нормирани към 100% за представяне на процентния дял на дадена категория от данни.

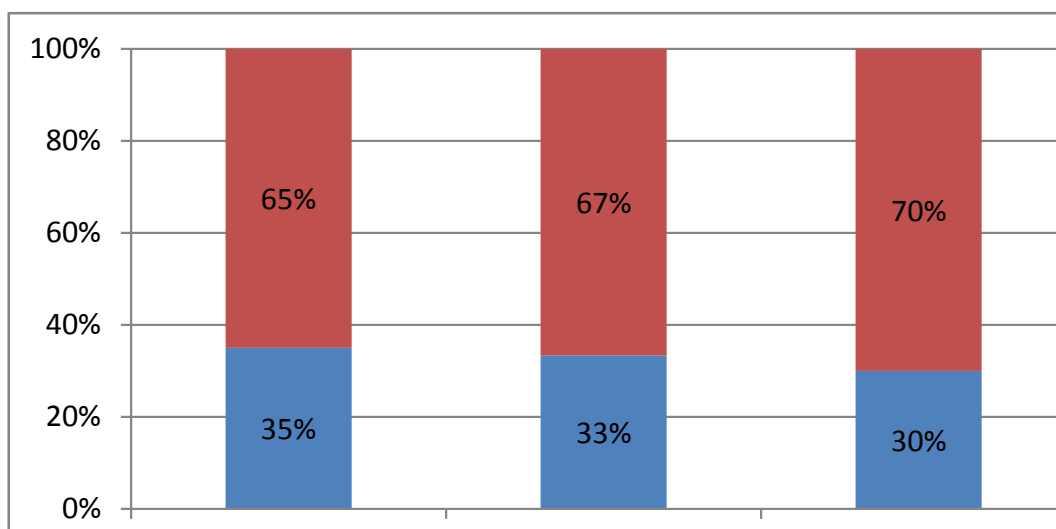
**Приложен софтуер** – изчисленията са направени с помощта на MS Excel 2010 и R-statistics ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Първа задача.

Оперативното отстраняване на трети долночелюстни молари е една често извършвана оперативна намеса, която се съпътства от множество оплаквания от пациентите – болка, оток и др. В направеното от нас проучване разглеждаме наличието на връзка между болката и пол и възраст след отстраняване на трети долночелюстен молар. Проучи се качествена характеристика (сетивната и емоционална компонента), както и интензитета на болката при използване на два медикамента и плацебо. Изследването обхваща периода на първите 72 часа след операцията.

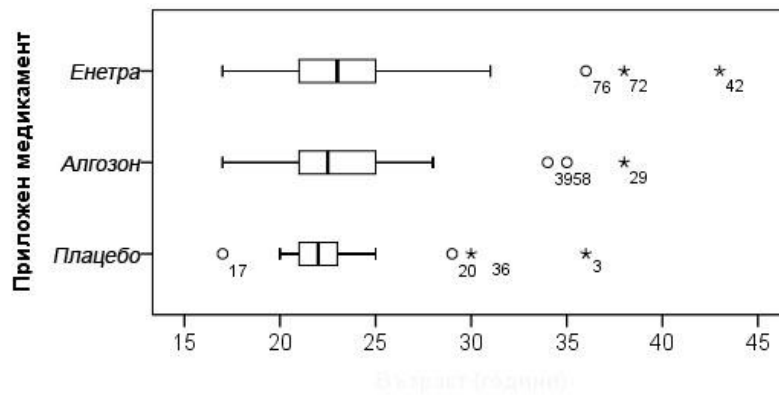
Оперирани са 80 пациенти разделени на две опитни и една контролна (плацебо-контролирана) група. Разпределението по пол е дадено във Диаграма 1.



Диаграма 1. Разпределение на пациентите по пол

От представените данни се вижда, че има неравномерно разпределение по показател „пол“. И в трите проследени групи преобладава броят на жените (70% в групата получаваща Enetra; 67% при групата получаваща Алгозон, и 65% в контролната група получаваща плацебо). По показател – „възраст“ отново се установява неравномерно разпределение. С цел обективно показване на резултатите се използваха „boxplot“ диаграми, които освен добро визуално представяне илюстрират и разсейването на стойностите във всяка от групите. Освен това дават възможност да се сравнят визуално формата на разпределението по групи с изобразяване на медианата (точката, под която се намират 50% от всички измервания). На абцисата на диаграмата е отбелязано нивото на болката, а на ординатната ос са трите проучвани групи.

На Диаграма 2 е показано разпределението на пациентите по възраст за всяка изследвана група.



**Диаграма 2.** Разпределение на пациентите по възраст;  
 Легенда: ° -“бегълци“ \* -екстремални стойности

На представената „boxplot“ диаграма се вижда, че и в трите групи има резултати, които са извън нормалното разпределение. В групата с Енетра се наблюдава най-широк диапазон на възрастово разпределение.

В групата с Плацебо се вижда, че е съставена от пациенти със сходна възраст.

И в трите групи се установяват т.нар. „екстремни стойности“, които представляват пациенти с възрастова характеристика извън средната за групата.

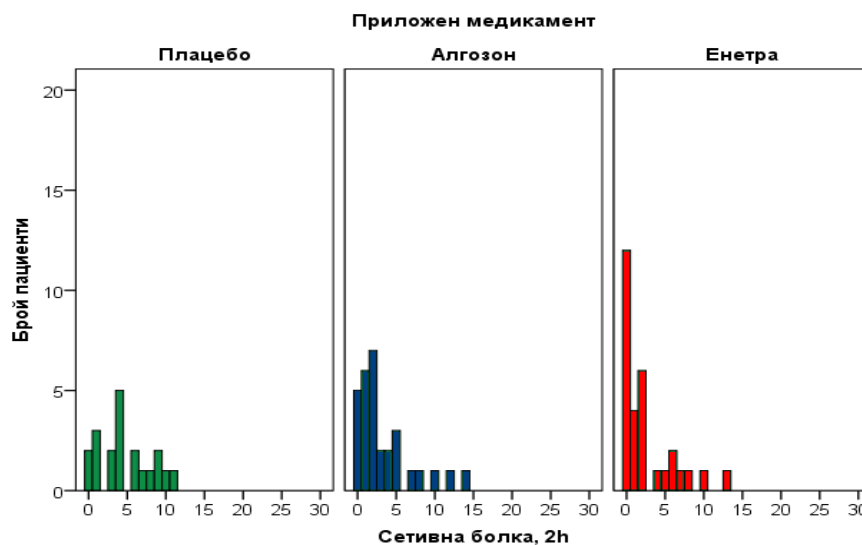
### Качествени характеристики на болката

Проучванията върху характеристиките на болката и интензитета показаха разлики в сетивната, емоционална и крайна болка по часове.

#### Сетивна болка

Резултатите от проучването на сетивната болка 2 часа следоперативно показаха статистически значима разлика между трите изследвани групи (p-value-0,024).

При междугруповото съпоставяне статистически значима разлика бе установена в сравняването на групите на Енетра и Плацебо (p-value-0,010). Графичното изображение на тези резултати е представено на Диаграма 3.



**Диаграма 3.** Ниво на сетивната болка на 2 следоперативен час

На диаграмата се вижда, че най-високо е нивото на сетивната болка при групата получавала Плацебо. Най слабо е изразена тази болка при пациентите получавали Енетра. Независимо, че няма статистически значима разлика при съпоставянето на групите с Енетра и Алгозон на диаграмата се вижда добре изразена разлика в усещането за сетивната болка при тези групи.

**Таблица 1.** Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 2 постоперативен час

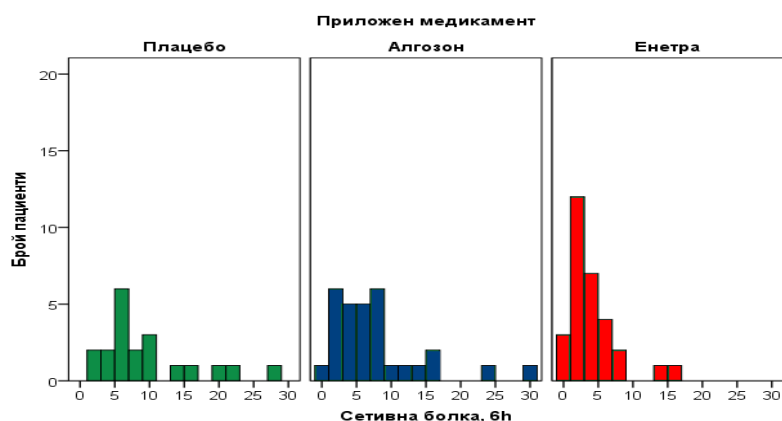
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	4,8	4,0	3,4	0,0	11,0	1,5	4,0	7,8
Алгозон	30	3,3	2,0	3,6	0,0	14,0	1,0	2,0	5,0
Енетра	30	2,5	0,0	3,4	0,0	13,0	0,0	1,0	4,3

В таблица 1 се вижда, че модата (групиране на данни с най-голяма честота) за групата третирана с Енетра е „0“, докато при групата третирана с Алгозон е „2“, а за групата с Плацебо е „4“.

Проучването на сетивната болка 6 часа следоперативно показва статистически значима разлика при съпоставка между трите групи (p-value-0,0003). Междугруповите сравнения показаха статистически значима разлика при сравнение на групата на Енетра с Плацебо ( p-value-0.0001).

Разлика се установи и при сравнение на групите на Алгозон и Енетра (p-value-0.009).

На Диаграма 4 са резултатите от изследването на сетивната болка на 6 следоперативен час. На диаграмата се установява демонстративно по-ниска сетивна болка в този изследван час за групата приемаща Енетра. Прави впечатление, че сетивната болка на Плацебо групата е видимо по висока сравнена с групата получавала Енетра.



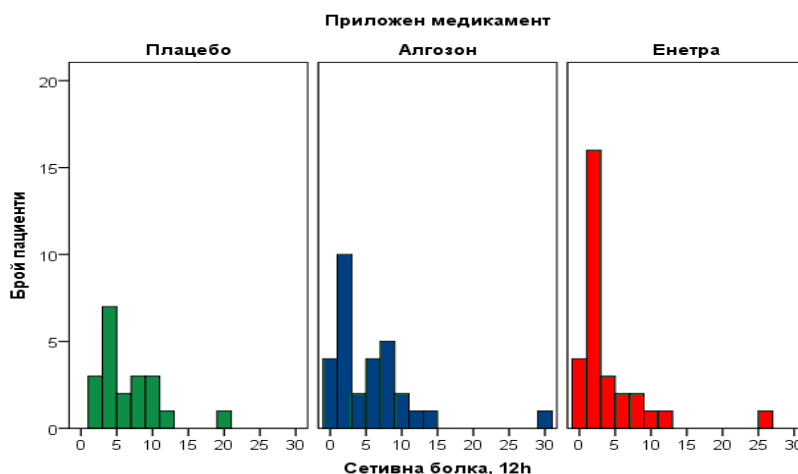
**Диаграма 4.** Ниво на сетивната болка на 6 постоперативен час

На таблица 2 се вижда ясно, че нивото на сетивната болка е най-ниско изразено при групата третирана с Енетра. Друга констатирана особеност е наличието на повече от една „мода“ в групата с Алгозон.

**Таблица 2.** Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 6 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	9,3	6,0	6,9	2,0	28,0	5,3	6,5	12,3
Алгозон	30	7,1	1,0	6,8	0,0	30,0	2,8	5,5	8,3
Енетра	30	3,5	1,0	3,5	0,0	15,0	1,0	2,5	5,0

Резултатите за сетивната болка на 12 час отново показват, че е налице статистическа разлика при сравняване на трите групи (p-value-0,016). Съпоставянето на групите една с друга показва разлика само при сравнение между Енетра и Плацебо (p-value-0.002). Съпоставянето между другите групи не показва статистически значима разлика. Визуализацията на сетивната болка за 12 постоперативен час е на Диаграма 5.



**Диаграма 5.** Ниво на сетивната болка на 12 постоперативен час

На диаграмата се вижда, че има общо снижаване на сетивната болка, но независимо от това пациентите получавали Енетра изпитват значително по ниска сетивна болка от другите две групи. Като сравним резултатите от 6 и 12 постоперативен час се установява, че сетивната болка е с най-високи стойности през 6 час. Прави впечатление, че почти се изравняват усещанията за сетивна болка за този час между групите с Алгозон и Плацебо.

**Таблица 3.** Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 12 постоперативен час

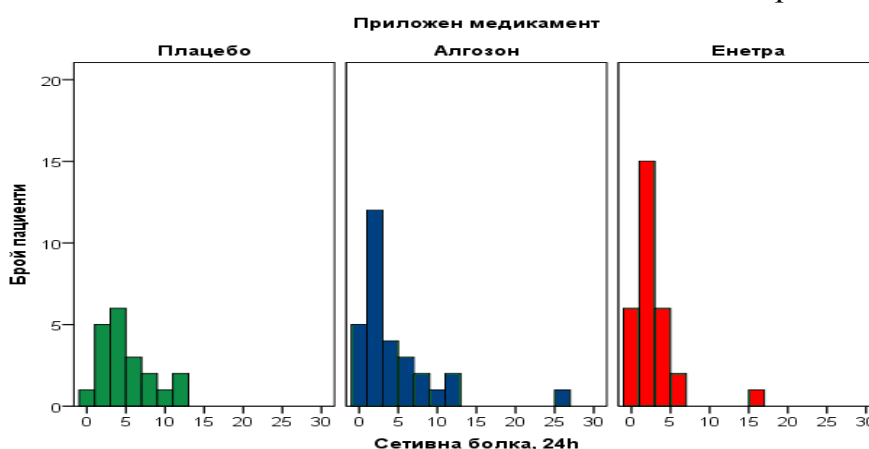
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	6,0	3,0	4,3	1,0	19,0	3,0	5,0	8,8
Алгозон	30	5,1	1,0	5,8	0,0	29,0	1,0	4,0	7,0
Енетра	30	3,5	1,0	5,0	0,0	26,0	1,0	2,0	4,3

На таблица 3 се вижда, че нивото на сетивната болка при групата приемала Енетра е най-ниска (сравнявайки „мода“ и „медиана“). Установява се, че при групата с Енетра е налице повече от една „мода“.

Сетивната болка на 24 час продължава тенденцията към редуциране, като усещанията и на трите групи са в близък интервал. Налице е разлика при съпоставяне на трите групи (p-value-0.004).

Статистически значима разлика бе установена при сравняването на групата получавала Енетра с групата на Плацебо (p-value-0.0005).

На Диаграма 6 е показано графичното изображение на резултатите за сетивната болка на 24 постоперативен час. Прави впечатление, че медианите и на трите групи са близко разположени. Макар и не така представително групата приемала Енетра е с по-ниски стойности в сравнение с другите групи. На 24 час сетивната болка се повлиява почти по идентичен начин от Енетра и Алгозон.



**Диаграма 6.** Ниво на сетивната болка на 24 постоперативен час

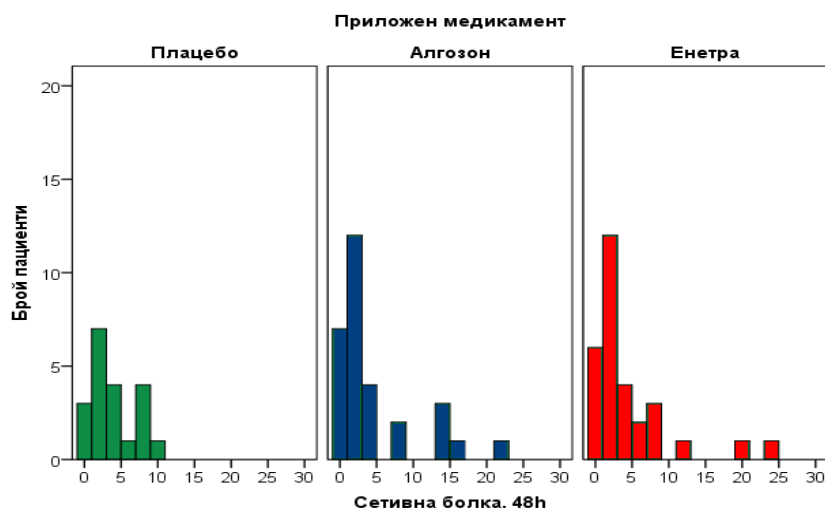
На таблица 4 се вижда, че медианите и на трите наблюдавани групи са редуцирани като числова стойност, но при групата с плацебо тя е най-висока – 3,5. Идентични са резултатите при сравняване на „мода“.

**Таблица 4.** Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 24 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	4,7	2,0	3,2	0,0	11,0	2,0	3,5	6,8
Алгозон	30	3,9	1,0	5,4	0,0	26,0	1,0	2,0	5,3
Енетра	30	2,2	1,0	3,1	0,0	16,0	1,0	1,0	3,0

Резултатите от изследването на сетивната болка за 48 час показаха, че не съществува статистически значима разлика  $P > 0,05$ . Повлияването на сетивната компонента на болката е идентично и при трите групи.

На Диаграма 7 са показани резултатите от 48 час. Независимо от липсата на статистически значима разлика, на диаграмата се вижда, че групите приемащи медикамент са с по-ниско ниво на сетивната болка в сравнение с Плацебо групата.



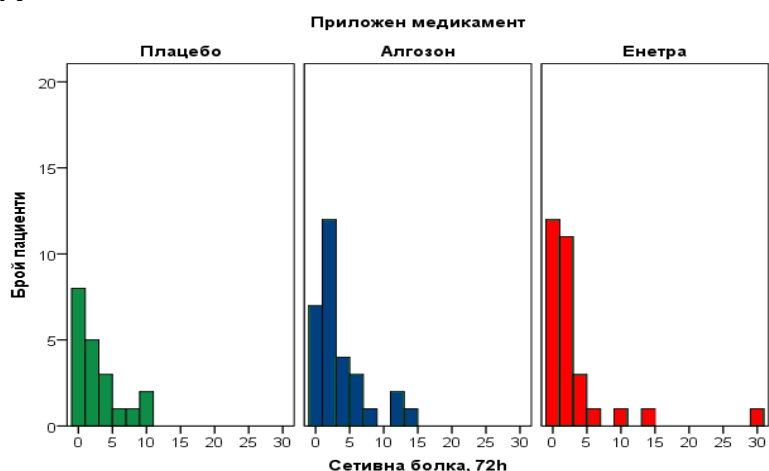
**Диаграма 7.** Ниво на сетивната болка на 48 постоперативен час

На таблица 5 се вижда, че е налице изравняване на усещането за сетивната болка и при трите изследвани групи, като разликите между тях са незначителни.

**Таблица 5.** Наблюдавани показатели при проучване на сетивната болка на 48 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	3,6	1,0	3,2	0,0	10,0	1,0	2,5	6,8
Алгозон	30	4,2	1,0	5,8	0,0	22,0	0,8	1,5	5,0
Енетра	30	3,9	1,0	5,6	0,0	24,0	1,0	2,0	6,0

На Диаграма 8 са показани резултатите от 72 час. На диаграмата се виждат сравнително идентични нива на сетивната болка и в трите групи. Съпоставяйки диаграмите е налице разлика в усещането на сетивна болка, която и макар да не е статистически значима показва по-добър ефект на Енетра на 72 час в сравнение с другите две групи.



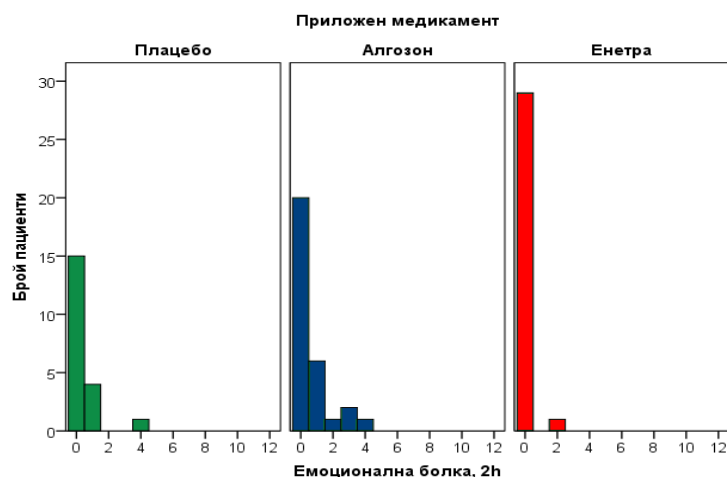
**Диаграма 8.** Ниво на сетивната болка на 72 постоперативен час

### Емоционална болка

Резултатите от изследването на емоционалната болка за същите часове показват съществени различия в сравнение със сетивната болка. На 2 постоперативен час се установява статистически значима разлика между групите (p-value-0.014).

При междугруповите сравнения статистически значими разлики бяха установени, когато се съпоставят Енетра и Плацебо (p-value-0.026), и при сравнение между групите на Алгозон и Енетра (p-value-0.003).

На Диаграма 9 графично са визуализирани резултатите от изследването на емоционалната болка на 2 постоперативен час.



Диаграма 9. Ниво на емоционалната болка на 2 постоперативен час

На диаграмата се вижда слабо повлияване на емоционалната компонента на болката от приеманите медикаментозни средства. Независимо от това за групата, получаваща Енетра, може да се види липса на емоционална болка в сравнение с другите две групи.

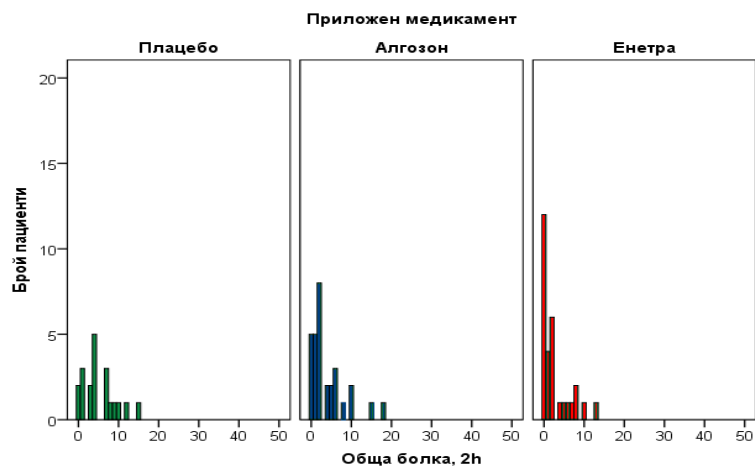
На следващите изследвани часове няма статистически значима разлика по отношение емоционалната компонента на болката.

### Обща болка

Общата болка, която представлява сумата от емоционалната и сетивната компонента на болката. Резултатите от изследването за общата болка на 2 час след операцията показват сигнификантни различия при съпоставяне на трите групи (P – 0.023).

Друга статистически значима разлика бе установена при сравняване на Плацебо групата с групата приемаща Енетра (P – 0.009).

На Диаграма 10 е показано графичното разпределение при трите групи. Диаграмата показва ниско ниво на общата (крайна) болка, което може да се дължи на ефекта на местното обезболяване. На диаграмата на групата получаваща Енетра се вижда, че стойностите на общата болка са близко до „0“ в сравнение с другите две групи.



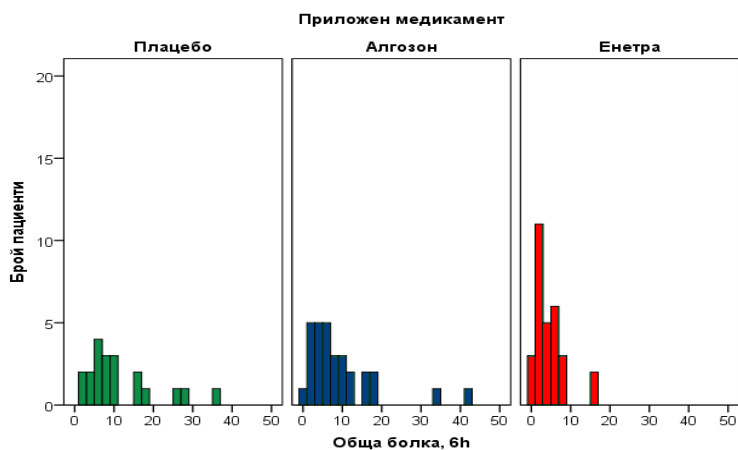
**Диаграма 10.** Ниво на общата болка на 2 постоперативен час

На таблица 6 се вижда, че съпоставяйки показатели „мода“ и „медиана“ най-ниски са стойностите на общата болка при групата третирана с Енетра. За групата получавала плацебо тези показатели са значително по-високи.

**Таблица 6.** Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 2 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	5,2	4,0	4,1	0,0	15,0	1,5	4,0	7,8
Алгозон	30	3,9	2,0	4,5	0,0	18,0	1,0	2,0	6,0
Енетра	30	2,6	0,0	3,5	0,0	13,0	0,0	1,0	4,3

Резултатите 6 часа следоперативно показват наличие на сигнификантна разлика при сравнение на трите групи ( $P = 0.0004$ ). Статистически значима разлика се установи и при сравнение на групата на Енетра с Плацебо групата ( $P = 0.0001$ ) и между групите с Алгозон и Енетра ( $P = 0.009$ ). Онагледяването на проучването на общата болка за 6 следоперативен час е на Диаграма 11.



**Диаграма 11.** Ниво на общата болка на 6 постоперативен час

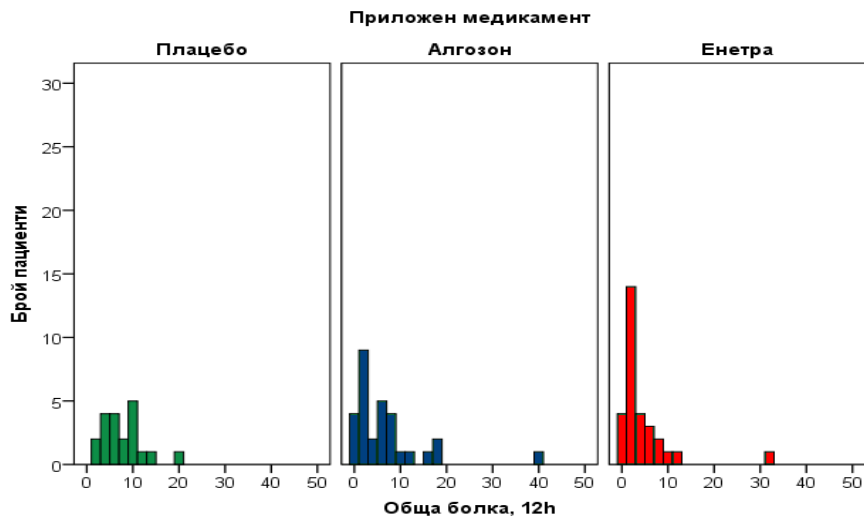
Съпоставянето на резултатите от проучването на всяка група показани на таблица 7 демонстрира покачване на стойностите за общата болка. Най-слабо е изразена общата болка в групата с Енетра, а най-драстично е покачването при групата получавала Плацебо. Установява се, че при групата с Енетра е налице повече от една „мода“.

**Таблица 7.** Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 6 постоперативен час

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	11,2	6,0	9,3	2,0	36,0	6,0	7,5	15,8
Алгозон	30	8,8	1,0	9,3	0,0	41,0	3,0	5,5	12,0
Енетра	30	3,9	1,0	3,8	0,0	15,0	1,0	3,0	5,3

На 12 час след операцията общата болка показва сигнификантни разлики при сравнения между групите. При сравнение на трите групи се установява статистически значима разлика ( $P = 0.007$ ).

При междугруповите сравнения разлика бе установена само при групата приемаща Енетра, съпоставена с групата, приемаща Плацебо ( $P = 0.001$ ). Диаграма 12 демонстрира резултатите от 12 постоперативен час.



**Диаграма 12.** Ниво на общата болка на 12 постоперативен час

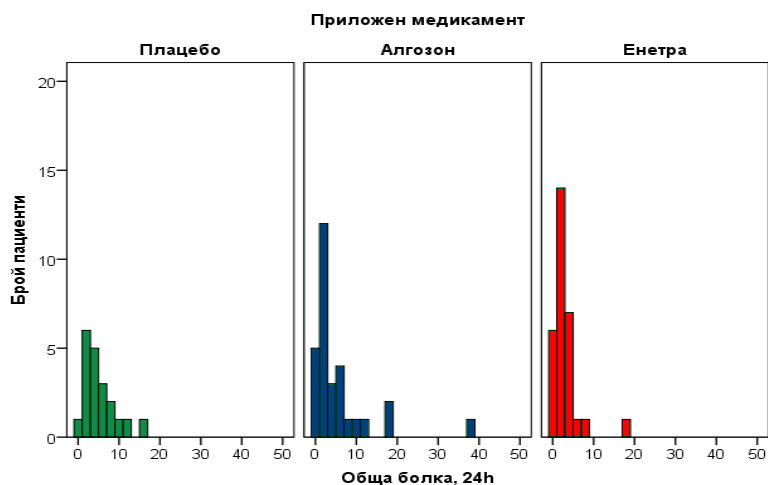
На диаграмата се вижда снижаване на нивото на общата болка в сравнение с 6 час. Демонстративно най-ниско е нивото на групата с Енетра съпоставено с другите две групи. На таблица 8 ясно се вижда, че съпоставянето по показатели „медиана“ и „мода“ най-ниска е общата болка при групата третирана с Енетра.

**Таблица 8.** Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 12 постоперативен час

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	7,1	9,0	4,5	1,0	19,0	3,0	7,0	9,0
Алгозон	30	6,3	1,0	8,1	0,0	40,0	1,0	4,5	8,0
Енетра	30	3,8	1,0	5,9	0,0	31,0	1,0	2,0	5,0

На 24 час след операцията общата болка снижава своите стойности в сравнение с 12 час. При сравняване на трите групи бе установена статистически значима разлика ( $P = 0.011$ ).

При съпоставяне на групите с Плацебо и Енетра бе установена статистически значима разлика ( $P = 0.002$ ). Графичното представяне на резултатите е на Диаграма 13.



**Диаграма 13.** Ниво на общата болка на 24 постоперативен час

На диаграмата се вижда минимална обща болка при групата с Енетра. Другите две групи имат по изразена обща болка, като най-силна е тя при групата с Плацебо. На таблица 9 ясно се вижда дисонансът между групите сравнявайки усещането за обща болка за 24 постоперативен час.

**Таблица 9.** Наблюдавани показатели при проучване на общата болка на 24 постоперативен час

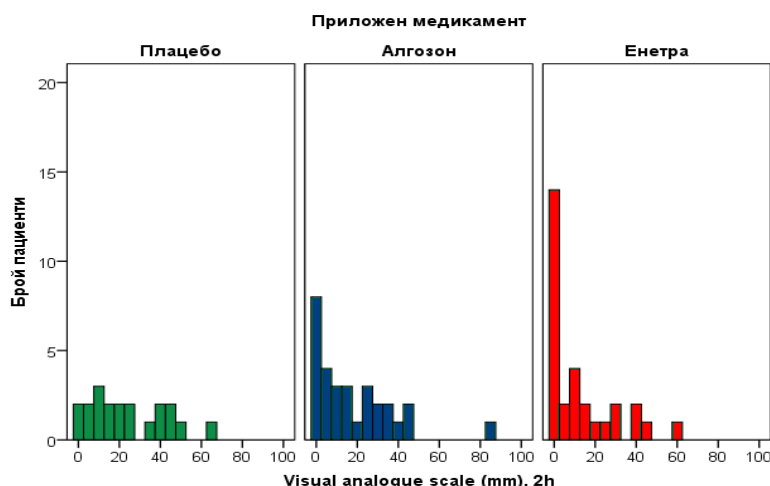
под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	5,0	2,0	4,0	0,0	16,0	2,0	4,0	6,8
Алгозон	30	4,8	1,0	7,6	0,0	37,0	1,0	2,0	5,3
Енетра	30	2,4	1,0	3,4	0,0	18,0	1,0	1,0	3,0

На 48 и 72 час не бяха установени разлики в общата болка между групите.

### Изследване на интензитета на болката чрез VAS

Интензитетът на болката е проучен посредством приложението на VAS и PPI. В разгледаните часови зони се получиха интересни резултати и при трите наблюдавани групи.

При сравняване на резултатите от VAS на 2 постоперативен час при трите групи се получи статистически значима разлика в интензитета на болката ( $P = 0.021$ ). При сравняването на Енетра с Плацебо групата също бе установена статистически значима разлика ( $P = 0.007$ ). Онагледяването на тези резултати е на Диаграма 14.



**Диаграма 14.** Интензитет на постоперативната болка на 2 постоперативен час по VAS

На диаграмата се вижда, че най-голяма е интензивността на болката през втория час при групата получаваща Плацебо. За тази група се вижда, че интензивността на болката по VAS при някои пациенти надминава 60 мм. В другите две групи интензитетът на болката е значително по-малък. Най-нисък интензитет се установява при групата с Енетра.

На таблица 10 се вижда, че „медианата“ за групата получавала Енетра е 6 мм, докато за Алгозон е 13, а за плацебо групата 19 мм. Друга особеност, която се установява, е наличието на повече „моди“ в групата с плацебо.

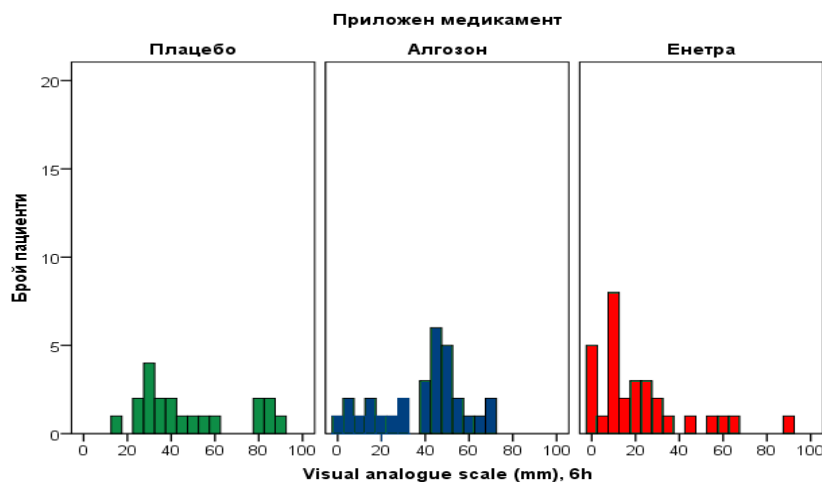
**Таблица 10.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 2 постоперативен час

под група	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	24	9	18	1	64	9	19	40
Алгозон	30	18	0	20	0	87	2	13	31
Енетра	30	12	0	16	0	59	0	6	20

При съпоставяне на интензитета на постоперативната болка за 2 и 6 час се установи повишение и при трите изследвани групи. Резултатите при сравняване на трите групи показват наличие на статистически значима разлика ( $P = 0.0002$ ).

Сигнификантна разлика бе установена при сравняване на групите с Енетра и Плацебо ( $P = 0.0001$ ), както и при Енетра и Алгозон ( $P = 0.002$ ).

На Диаграма 15 е направено графичното онагледяване на интензитета за 6 следоперативен час.



**Диаграма 15.** Интензитет на болката на 6 постоперативен час по VAS

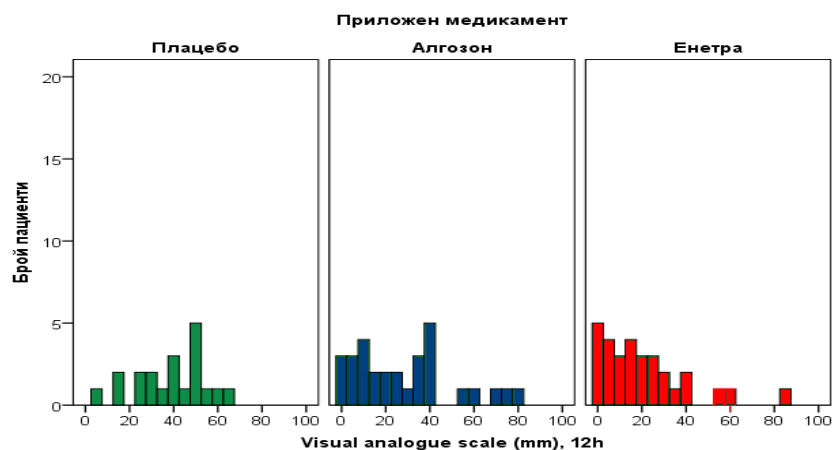
При групата получавала Енетра интензитета по VAS е 15-16 мм. Най-сериозно е увеличението при групата с Алгозон-медианата е на 44-45 мм, а нормата за този час на цялата група достига до 75 мм. При групата с Плацебо VAS показва интервал за цялата група до 90 мм и медиана на 37-38 мм. За 6 постоперативен час вече няма ефект от местното обезболяване, както е при 2 час и за това е налице ефекта от всеки използван медикамент.

На таблица 11 се вижда, че сравнението между наблюдаваните показатели показва значително нарастване на интензитета на болката за 6 постоперативен час. Прави впечатление и наличието на „множествени моди“ за групата с Енетра.

**Таблица 11.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 6 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	48	32	23	16	89	32	38	73
Алгозон	30	39	44	19	1	72	24	44	52
Енетра	30	23	2	22	0	90	10	16	30

На 12 постоперативен час се установява статистически значима разлика при сравняване резултатите на трите групи ( $P = 0.003$ ). Сигнификантна разлика бе установена при сравнение на групите с Алгозон и Плацебо ( $P = 0.034$ ) и Плацебо групата с Енетра групата ( $P = 0.001$ ).



**Диаграма 16.** Интензитет на постоперативната болка на 12 постоперативен час по VAS

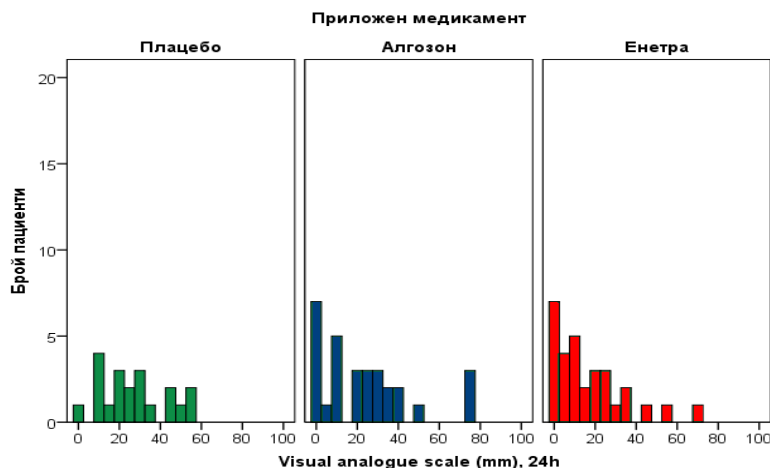
На Диаграма 16 са графично изобразени резултатите от 12 час. Там ясно се вижда, че е налице значително намаление на интензитета на болката по VAS, сравнено с 6 постоперативен час. Най-демонстративно е понижаването на интензитета при групата получавала Алгозон.

На таблица 12 се вижда понижение на интензитета на болката по сравняваните показатели. В групата третирана с плацебо са налице „множествени моди“.

**Таблица 12.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 12 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	39	48	16	6	66	27	40	50
Алгозон	30	28	38	22	0	78	9	25	38
Енетра	30	21	0	20	0	87	5	16	30

На 24 постоперативен час се установи запазване на тенденцията за намаляване на интензитета на болката по VAS. Това се визуализира на Диаграма 17.



**Диаграма 17.** Интензитет на постоперативната болка на 24 постоперативен час по VAS

При сравнение на резултатите на трите групи бе установена статистически значима разлика ( $P = 0.047$ ). Друга статистически значима разлика бе установена при съпоставянето на групите с Плацебо и Енетра ( $P = 0.013$ ).

На таблица 13 се вижда, че при групата с Енетра интензивността на болката е приблизително на нивото на 2 постоперативен час. Другите две групи са с интензивност близка от тази на 12 час.

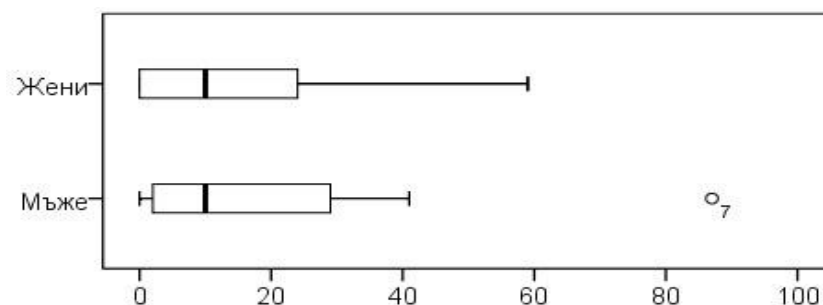
**Таблица 13.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база VAS на 24 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	27	22	17	0	57	13	27	43
Алгозон	30	24	2	23	0	77	4	22	36
Енетра	30	17	0	18	0	71	3	11	26

На 48 и 72 час се установява намаляване на интензитета на болката установена чрез VAS без да е налице статистически значима разлика между групите ( $P > 0,05$ ).

#### Сравнителна характеристика на интензитета на болката по VAS между двата пола

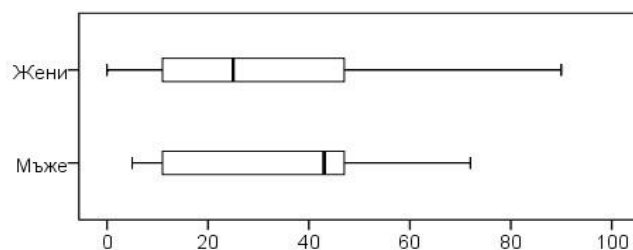
Направено бе сравнение за интензитета на болката между мъже и жени (само за групите с Енетра и Алгозон). Това сравнение не показва статистически значима разлика ( $P > 0,05$ ).



**Диаграма 18.** Интензитет на болката по VAS на 2 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

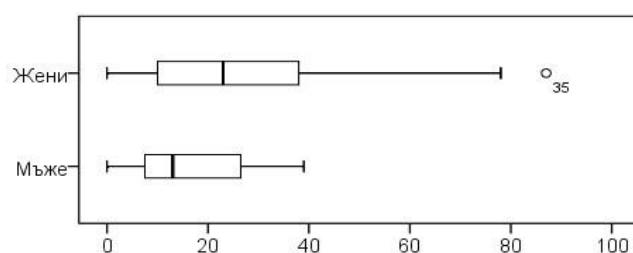
При разглеждането на Диаграма 18 се вижда, че няма разлика между мъже и жени на втория постоперативен час.

На 6 час след операцията няма статистическа разлика в интензитета при мъже и жени, но на „boxplot” диаграмата ясно се вижда разликата в медианата за двете групи. Налице покачване на интензитета при мъжете, като медианата по VAS е на 43-44мм, докато при жените е на 24-25мм, което се демонстрира графично на Диаграма 19.



**Диаграма 19.** Интензитет на болката по VAS на 6 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

На 12 постоперативен час сравнението на интензитета между мъже и жени по VAS не показва статистически значима разлика. Независимо от това при сравняване на медианите на от Диаграма 20 се установи намаляване на интензитета на болката при мъжете, а при жените се запази на нивото от 6 час.

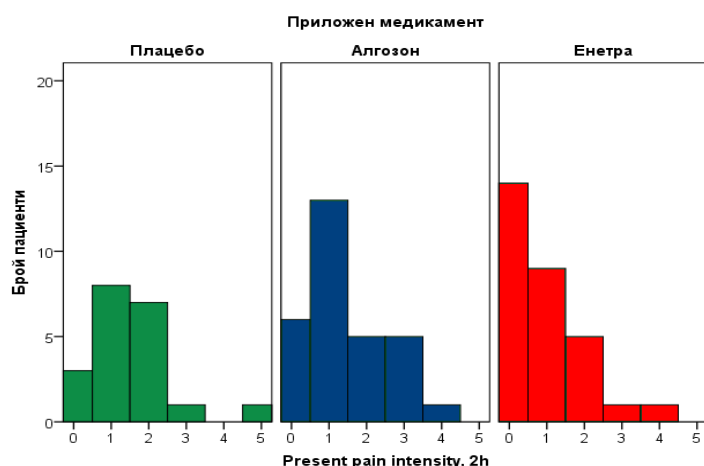


**Диаграма 20.** Интензитет на болката по VAS на 12 постоперативен час при съпоставяне между мъже и жени

### Изследване на интензитета на болката чрез PPI

Другият използван показател е PPI (скала за крайна оценка на интензитета на болката). Резултатите от изследването на PPI за втория следоперативен час показват, че е налице разлика при съпоставяне на трите групи (p-value-0.044).

Установи се статистически значима разлика при сравняване между групите с Енетра и Плацебо (P – 0.028) и между групите на Енетра и Алгозон (P – 0.041).



**Диаграма 21.** Интензитет на болката на 2 постоперативен час по PPI

На диаграма 21 се вижда, че най-нисък е интензитетът на болката по PPI за групата получавала Енетра, другите две групи имат сходни резултати.

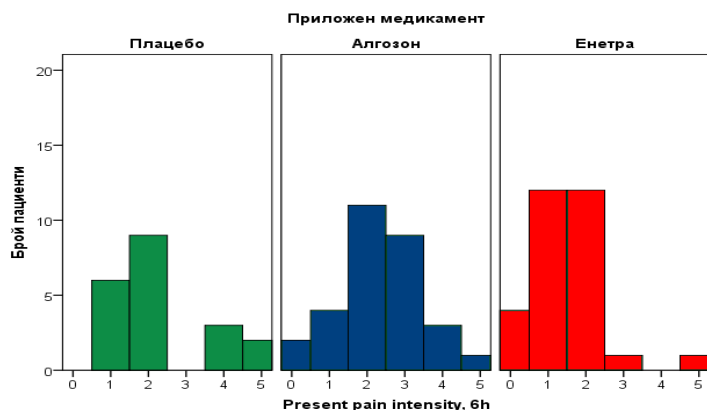
На таблица 14 се вижда, че единствено по показател „мода“ се наблюдава различие в интензитета на болката по PPI.

**Таблица 14.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база PPI на 2 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	1,5	1,0	1,1	0,0	5,0	1,0	1,0	2,0
Алгозон	30	1,4	1,0	1,1	0,0	4,0	1,0	1,0	2,0
Енетра	30	0,9	0,0	1,0	0,0	4,0	0,0	1,0	1,3

На 6 следоперативен час резултатите от проучването на PPI показват статистически значими разлики при съпоставката на трите групи ( $P = 0.004$ ). Други статистически значими разлики се установяват при съпоставянето на резултатите на групите с Енетра и Плацебо ( $P = 0.028$ ) и групите с Енетра и Алгозон ( $P = 0.001$ ). На диаграма 22 се вижда повишаване на интензитета и на трите групи с „1“, което корелира с данните за интензитета на болката поVAS. Прави впечатление, че групата приемала Плацебо има резултати, които са максимални за пет степенната скала PPI.

На Диаграма 22 е графичното представяне на групите на 6 час.



**Диаграма 22.** Интензитет на болката на 6 постоперативен час по PPI

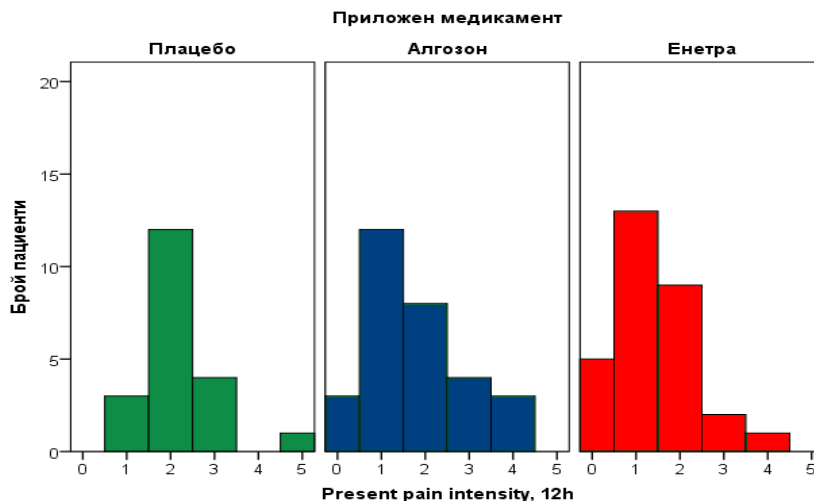
На таблица 15 се вижда, че при групата получавала Енетра са налице „множествени моди“. Установява се съвпадение на стойностите на „медиана“ и „мода“ и за трите групи.

**Таблица 15.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база PPI на 6 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	0	2,3	2,0	1,3	1,0	5,0	1,0	2,0	3,5
Алгозон	30	2,3	2,0	1,2	0,0	5,0	2,0	2,0	3,0
Енетра	30	1,5	1,0	1,0	0,0	5,0	1,0	1,0	2,0

На 12 следоперативен час се установяват сериозни промени в стойностите на РРІ. Сравняването на трите групи установи статистически достоверни разлики в резултатите (p-value-0.012).

Друга установена статистически значима разлика е при сравнение на групите на Енетра и Плацебо (P – 0.002).



**Диаграма 23.** Интензитет на болката на 12 постоперативен час по РРІ

На диаграма 23 се демонстрира цялостното намаляване на интензитета на болката, установено чрез РРІ. Единствено резултатите в групата с Плацебо остават при по-високи стойности.

На таблица 16 се вижда, че само при плацебо групата „мода“ и „медиана“ са с по-високи стойности.

**Таблица 16.** Наблюдавани показатели при проучване на интензитета на болката на база РРІ на 12 постоперативен час

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Минимум	Максимум	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо	20	2,2	2,0	0,9	1,0	5,0	2,0	2,0	2,8
Алгозон	30	1,7	1,0	1,1	0,0	4,0	1,0	1,5	2,3
Енетра	30	1,4	1,0	1,0	0,0	4,0	1,0	1,0	2,0

На 24, 48 и 72 час следоперативно не се установиха статистически значими разлики между групите. В тези часове продължава тенденцията за намаляване на интензитета.

### Заклучение:

1. Демонстративно преобладаване на пациентите жени спрямо мъже при съотношение приблизително 2:1.
2. Използването на Енетра и Алгозон повлиява основно сетивната и общата болка след оперативно отстраняване на долночелюстен мъдрец.
3. Енетра демонстрира висока ефективност по отношение повлияване на всички компоненти на болката в сравнение с Алгозон и Плацебо.

4. Интензитетът на болката след операция е най-силно изразен около 6 постоперативен час.
5. Независимо от липсата на статистически значима разлика, налице е тенденция за увеличаване на интензитета на болката при мъжете, но за това са необходими допълнителни значимо по-големи като обхват на пациенти проучвания.

## 2.1. Втора задача.

За изпълнение на втора задача се взема венозна кръв от 80 пациенти преди и след извършване на оперативната намеса. Идеята бе да се установи дали има количествена промяна на два невротрансмитера (substance P и IL-6), след прием на медикаменти и направена екстракция на ретениран трети долночелюстен молар.

Резултатите от проучването показаха високи нива на SP (над 3000 pg/ml), както в пробата взета преди оперативната намеса, така и в пробата след операцията, което изключи възможността за съпоставка.

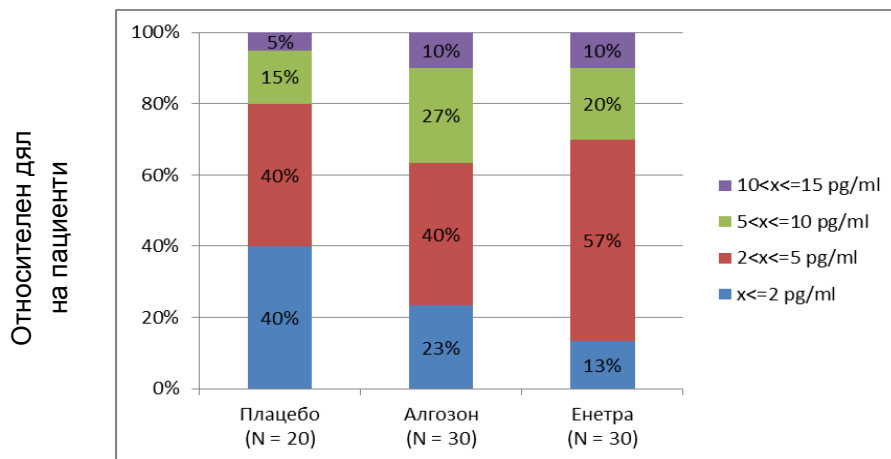
Резултатите показаха, че преди оперативната намеса стойностите на IL-6 са под LOQ (limit of quantitation-граница на количествено определяне), което е нормално при здрави пациенти и направи използването на статистически тестове излишно. Резултатите на пробата, взета 24 часа след оперативното отстраняване на трети долночелюстен молар, не показаха статистически значима разлика при съпоставяне между трите групи ( $P > 0,05$ ) (Таблица 17).

**Таблица 17.** Статистически тестове използвани при трите наблюдавани групи

Сравнявани групи	Приложен тест	N1	N2	N3	p-value
Плацебо<-->Алгозон<-->Енетра	Kruskal-Wallis Test	20	30	30	0,186
Плацебо<-->Алгозон	Mann-Whitney U	20	30	***	0,141
Плацебо<-->Енетра	Mann-Whitney U	20	30	***	0,074
Алгозон<-->Енетра	Mann-Whitney U	***	30	30	0,893

Най-изразена е разликата при съпоставяне на серумните нива на IL-6 за групите приемали Енетра и Плацебо ( $P = 0,074$ ). Независимо от граничните резултати липсва статистическа значимост на тази разлика.

Независимо от липсата на сигнификантна разлика между трите групи, на Диаграма 24 се вижда ясно, че групата с Енетра демонстрира повлияване на IL-6, което може да се провери при по-машабно проучване.



**Диаграма 24.** Разпределение на IL-6 по изследвани групи

Установи се статистически значима разлика при сравнение в самите групи – преди и след провеждане на оперативната намеса.

За групата с Плацебо ( $P = 0,002$ ), за групата с Алгозон ( $P = 0,00002$ ), а за групата с Енетра ( $P = 0,000004$ ).

### Заклучение

1. SP не може да бъде използвана като диагностичен маркер за нивото на болката и за възникване на централна сенситизация поради влиянието, което оказват различни фактори за покачване на нейното серумно ниво.
2. Не се установиха статистически значими разлики в нивата на IL-6 за трите групи, но се установи тенденция на повлияване на изследвания цитокин в групата, получаваща Енетра.
3. Повишаването на серумните нива на IL-6 в групите, съпоставено преди и след екстракция показва, че този цитокин може да бъде използван като маркер за инфламаторната компонента на постоперативната болка.

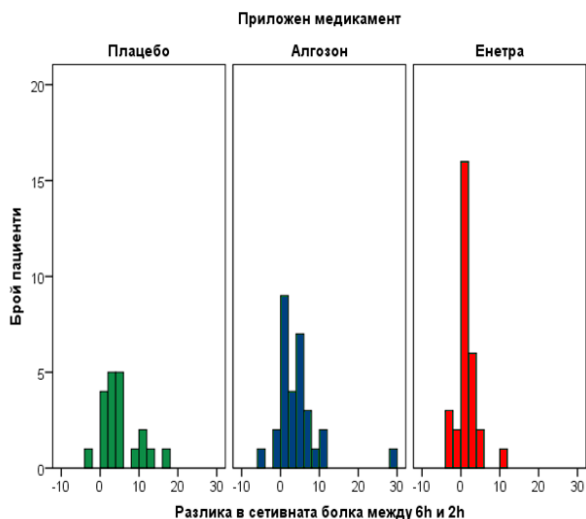
### 3.1. Трета задача.

За изпълнение на трета задача бяха съпоставени във времето сетивната, емоционална и обща болка, както и техният интензитет при предоперативен прием на Енетра, Алгозон и Плацебо.

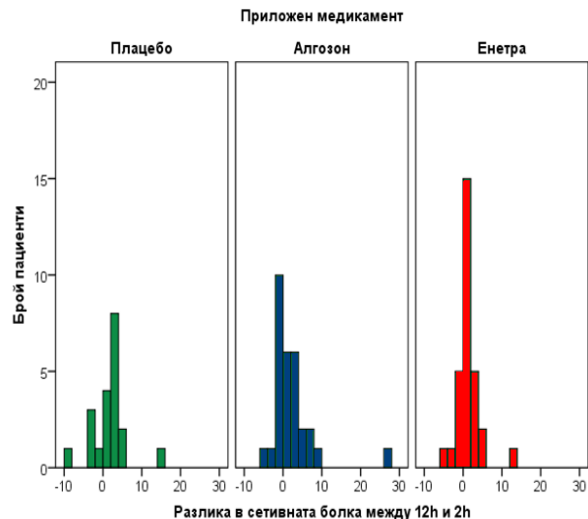
Проучените периоди са на 2, 6, 12, 24 и 72 час след операцията. Резултатите и за трите изследвани групи показаха статистически значима разлика.

#### *Изследване на сетивната болка*

При разглеждане на резултатите на групата с Плацебо във всички времеви периоди се установи статистически значима разлика ( $P = 0.00001$ ). Друга сигнификантна разлика в тази група се установи при съпоставянето на резултатите между 2 и 6 час ( $P = 0.001$ ). Сравняването между другите времеви периоди не показва статистически достоверна разлика.



**Диаграма 25.** Съпоставяне на сетивната болка болка между групите на 2 и 6 час

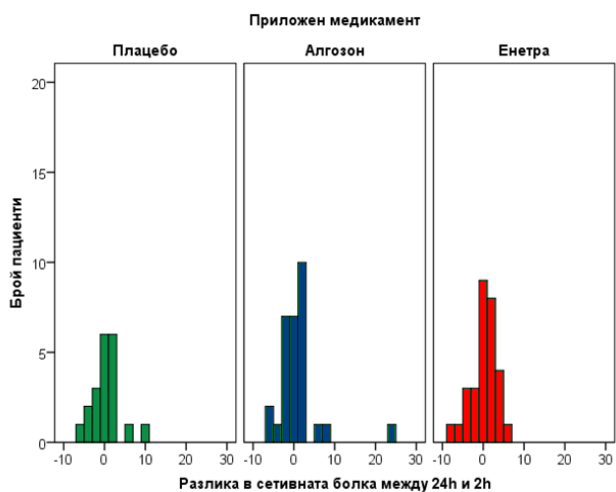


**Диаграма 26.** Съпоставяне на сетивната болка между групите на 2 и 12 час

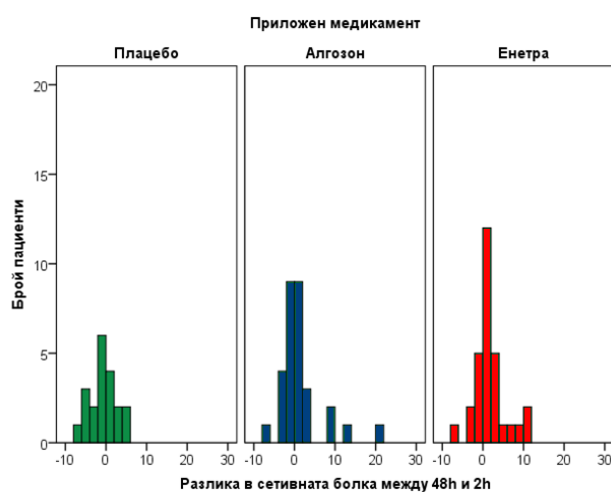
На таблица 18 се виждат резултатите от изследване на всички съпоставени часове, като изразена разлика в усещането за сетивна болка има само между 2 и 6 час. По показатели „медиана“ и „мода“ сравнението на 2 и 6 час е най-демонстративно. За всички други часове тези показатели са близки до „0“, което означава, че няма изразена разлика за сетивната болка в сравняваните часове.

Резултатите на групата с Алгозон показаха, че е налице разлика при съпоставяне на всички времена (p-value бе 0.00001).

При сравняване на резултатите на 2 и 6 час за сетивната болка бе констатирана статистически значима разлика (p-value-0.0002). Сетивната болка бе с изявена динамика и при съпоставянето на 6 и 12 час (p-value-0.018), както и на 12 и 24 час (P за 12-24 час 0.021).



**Диаграма 27.** Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 24 час

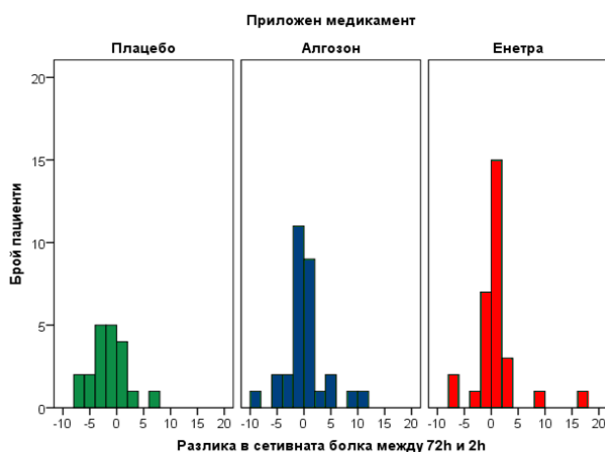


**Диаграма 28.** Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 48 час

На таблица 19 се вижда, наличие на сигнификантна разлика само за съпоставянето между 2 и 6 час – „медианата“ е „3“, а са налице и „множествени моди“. За останалите съпоставяни часове не се установява разлика в усещането за сетивната болка.

Групата приемаща Енетра е с най-изразени различия при съпоставяне на времевите интервали. При сравняване на всички наблюдавани времена бе констатирана статистически значима разлика (p-value-0.0005). При разглеждане на почасовото съпоставяне разлика не бе установена само между 6 и 12 час. За останалите резултати статистически значимата разлика бе (p-value- 0.019) за 2-6 час, (p-value-0.038) за 12-24 час, (p-value-0.032)за 24-48 час и (p-value-0.043) за 48-72 час.

На Диаграми 25, 26, 27, 28 и 29 е представено графично съпоставянето между 2 час и останалите времена.



**Диаграма 29.** Съпоставяне на сетивната болка между групите за 2 и 72 час

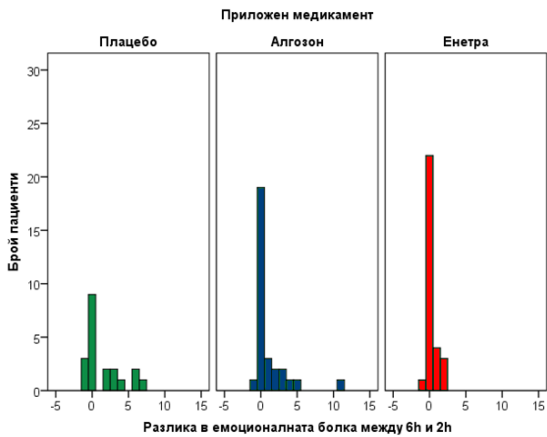
Сравнявайки показатели „медиана“ и „мода“ от таблица 18 се установява, че групата третирана с Енетра е със стойности близки до „0“, което показва липса на разлика в усещането за сетивната болка между всички съпоставени часове.

**Таблица 18.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на сетивната болка между изследваните групи

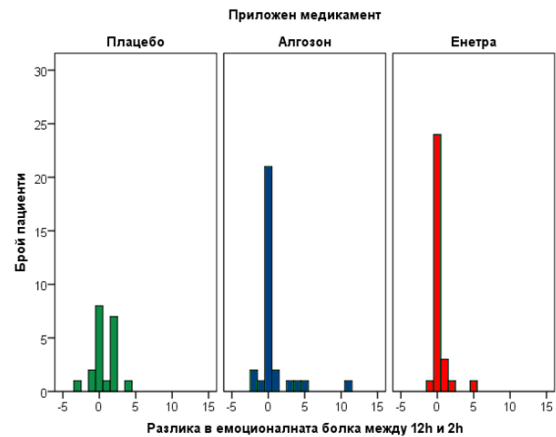
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	4,6	2,0	5,0	-3,0	17,0	1,3	3,5	7,3
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	3,8	1,0	5,7	-5,0	28,0	0,8	3,0	5,3
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,0	1,0	2,6	-4,0	11,0	0,0	1,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	1,3	2,0	4,5	-9,0	15,0	-0,8	2,0	3,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,7	-1,0	5,7	-5,0	27,0	-1,0	0,0	3,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,0	1,0	3,1	-6,0	13,0	-0,3	1,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	-0,1	-1,0	3,3	-6,0	9,0	-2,0	-0,5	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,6	2,0	5,3	-7,0	24,0	-2,0	0,0	2,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	-0,3	0,0	3,0	-8,0	5,0	-2,0	0,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-1,2	-1,0	3,2	-7,0	5,0	-3,0	-1,0	0,8
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,9	-1,0	5,3	-7,0	20,0	-2,0	0,0	1,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,4	0,0	4,0	-7,0	11,0	-1,0	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-2,2	-4,0	3,4	-8,0	6,0	-4,0	-2,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,4	0,0	3,8	-9,0	10,0	-2,0	-1,0	0,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,3	0,0	4,0	-7,0	16,0	-1,0	0,0	1,0

### Изследване на емоционалната болка

Резултатите от изследването на емоционалната болка във времето за трите групи показва по слабо въздействие на приложените медикаменти върху емоционалната компонента на болката. При сравнение на резултатите по часове за групата с Плацебо се установи статистически значима разлика ( $P = 0.002$ ). При сравнение на времевите периоди един с друг, сигнификантна разлика бе открита за 2-6 час ( $P = 0.016$ ).



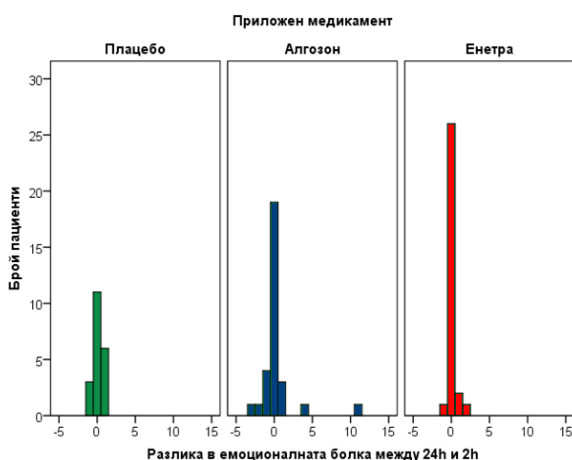
**Диаграма 30.** Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 6 час



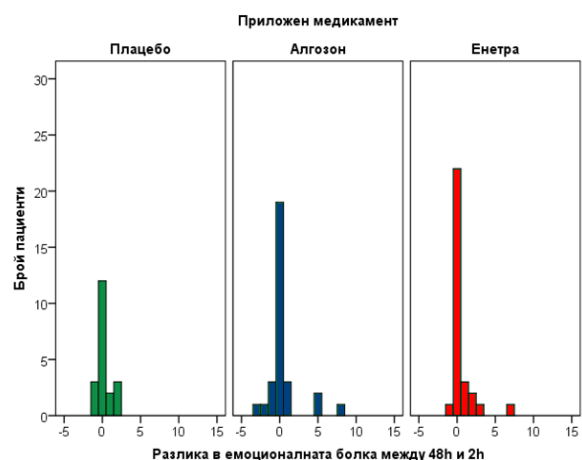
**Диаграма 31.** Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 12 час

На Диаграма 30 се вижда групиране на резултатите близо до „0“, което означава липса на разлики в усещането за емоционална болка на сравняваните часове. От таблица 20 се вижда, че показатели „мода“ и „медиана“ са „0“ във всички сравняване часове, което означава липса на разлика в усещането за емоционална болка за групата приемала плацебо.

За групата с Алгозон резултатите са идентични с предната група. Налице е статистическа разлика при сравнение между всички времеви периоди ( $p\text{-value} = 0.013$ ). Друга статистически значима разлика се установи между 2 и 6 час ( $p\text{-value} = 0.006$ ).



**Диаграма 32.** Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 24 час



**Диаграма 33.** Съпоставяне на емоционалната болка между групите за 2 и 48 час

На Диаграми 30, 31, 32, 33 и 34 се вижда групиране на резултатите от проучването около „0“. Това означава идентично усещане на емоционалната болка при сравняване на 2 постоперативен час с всички наблюдавани часове. Идентични са резултатите и от таблица 20.

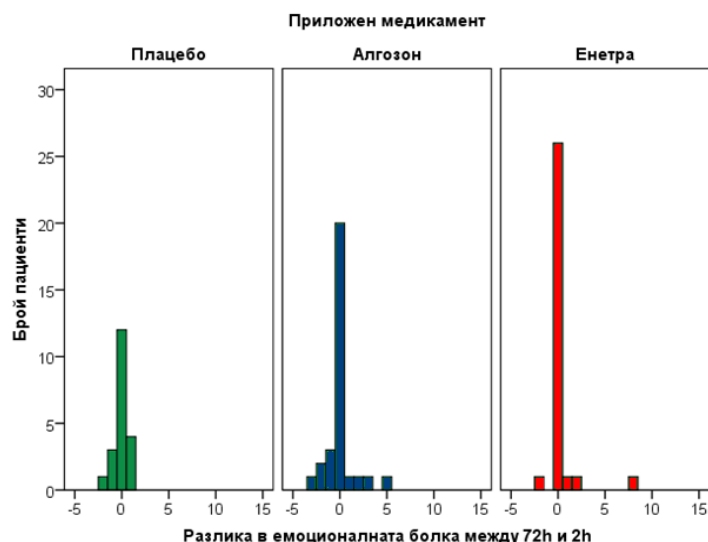
Резултатите на групата използвала Енетра са по-различни от предните две групи. При сравнение между всички времеви периоди е налице статистически значима разлика.

На таблица 19 са представени резултатите от проучванията и приложените статистически тестове на групата с Енетра.

**Таблица 19.** Сравнение по часове и използвани статистически тестове

Сравнявани групи	Приложен тест	Енетра (N=30)
		p-value
2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,040
2h-->6h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,030
6h-->12h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,672
12h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,131
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,042
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,053

Графичното представяне на резултатите от сравнението на 2<sup>ри</sup> постоперативен час с другите часови интервали показва демонстративно групиране около „0“. Това показва липса на динамика в усещането за емоционална болка на групата получавала Енетра.



**Диаграма 34.** Съпоставяне на емоционалната болка за групата с Енетра

Анализирайки данните от таблица 20 ясно се вижда липса на каквато и да е емоционална болка за групата третирана с Енетра.

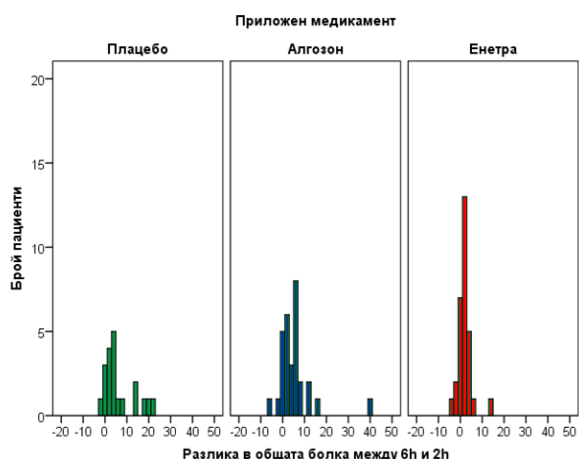
**Таблица 20.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на емоционална болка между изследваните групи

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	1,5	0,0	2,5	-1,0	7,0	0,0	0,0	3,0
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,1	0,0	2,3	-1,0	11,0	0,0	0,0	1,3
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,3	0,0	0,7	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	0,7	0,0	1,6	-3,0	4,0	0,0	0,0	2,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,7	0,0	2,4	-2,0	11,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,3	0,0	1,0	-1,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	0,2	0,0	0,7	-1,0	1,0	0,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,3	0,0	2,3	-3,0	11,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,1	0,0	0,5	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	0,3	0,0	0,9	-1,0	2,0	0,0	0,0	0,8
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,4	0,0	2,1	-3,0	8,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,5	0,0	1,5	-1,0	7,0	0,0	0,0	0,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-0,1	0,0	0,8	-2,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,0	0,0	1,4	-3,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,3	0,0	1,6	-2,0	8,0	0,0	0,0	0,0

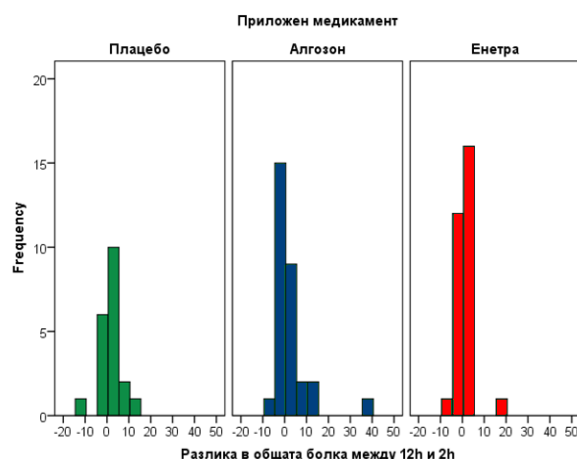
### Резултати от изследване на общата болка

Данните от изследването на групата с прием на Плацебо по отношение на общата болка показват, че е налице статистически значима разлика при сравняване на всички времеви периоди ( $P = 0.00001$ ).

Други установени сигнификантни разлики са при сравняване на 2 и 6 час ( $P = 0.001$ ), както и на 12 и 24 час ( $P = 0.042$ ).



**Диаграма 35.** Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 6 час



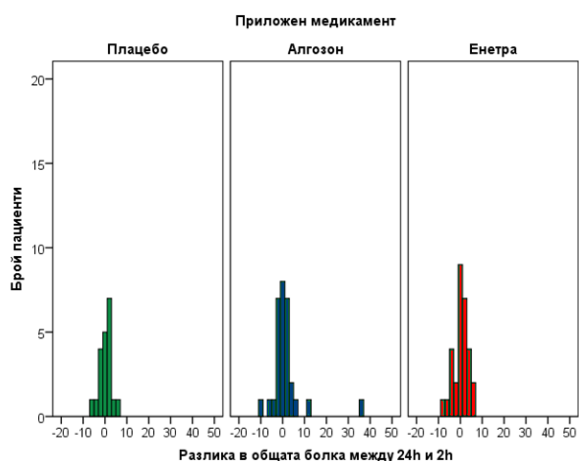
**Диаграма 36.** Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 12 час

На диаграмите се вижда, че е налице разлика в усещането за общата болка при сравняване на 2 и 6 час. Резултатите при другите сравнявани часове са групирани близо до „0“, което показва, че няма разлика в усещането за общата болка при групата получавала плацебо. От таблица 21 се вижда, че показателите

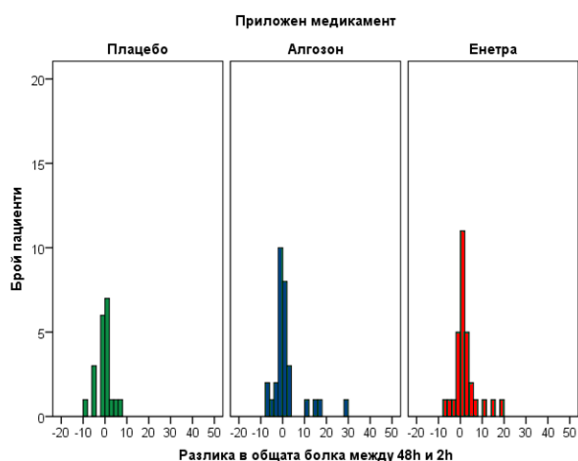
„мода“ и „медиана“ са най-добре изразени при сравняване на 2 и 6 час за плацебо групата. При другите сравнявани часове от тази група също са налице разлики в усещането за общата болка, макар и не така добре изразени.

За групата получаваща Алгозон сравнението между всички наблюдавани времена показва, че е налице статистическа разлика ( $P < 0.001$ ). Установиха се и статистически достоверни разлики при сравнение между 2 и 6 час ( $P = 0.0002$ ), 6 и 12 час ( $P = 0.024$ ) и 12 и 24 час ( $P = 0.015$ ).

На Диаграми 35, 36, 37, 38 и 39 се представят графично разликите между 2 час и другите изследвани часове за групата с Алгозон.



**Диаграма 37.** Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 24 час



**Диаграма 38.** Съпоставяне на обща болка между групите за 2 и 48 час

Прегледът на диаграмите показва, че най-изразена е общата болка при съпоставянето на 2 и 6 час. За другите часове в групата с Алгозон не се откриват съществени разлики в усещането за този тип болка.

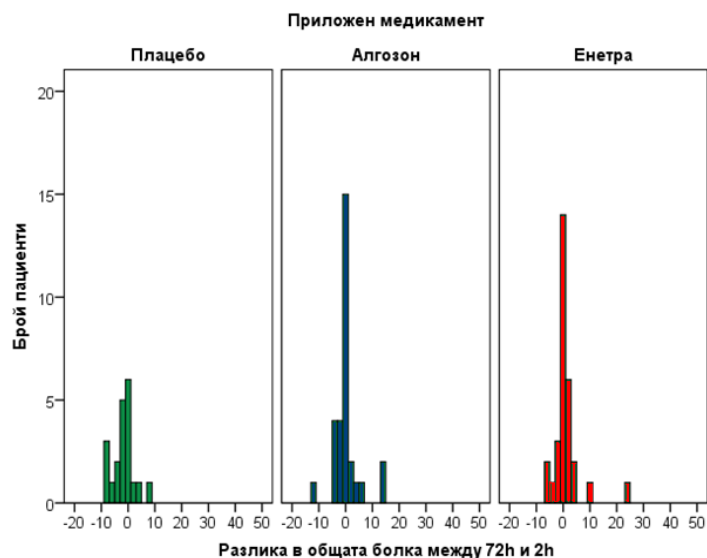
От таблица 21 се вижда, че по показател „медиана“ резултатите са идентични за всички часове с изключение на съпоставянето на 2 и 6 час. По показател „мода“ са налице промяна в групирането на резултатите за 2 и 24 час, както и за 2 и 48 час.

Резултатите за общата болка от групата с Енетра показват разлики както при сравнение между всички, така и при сравнение на едно време с друго.

**Таблица 21.** Сравнение по часове и използвани статистически тестове за общата болка при групата с Енетра

Сравнявани групи	Приложен тест	Енетра (N=30)
		p-value
2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h	Friedman Test	0,0003
2h-->6h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,010
6h-->12h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,405
12h-->24h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,030
24h-->48h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,032
48h-->72h	Wilcoxon Signed Rank Test	0,032

Единствено при сравнение между 6 и 12 час не се установява статистически значима разлика, всички други съпоставяни часове е налице такава. На Диаграми 35, 36, 37,38 и 39 са графично представени съпоставяне на общата болка при сравнение на 2 час след операцията с другите наблюдавани часове. На диаграмите се вижда липсата на изразена разлика в усещането за общата болка при сравняване на 2 следоперативен час и другите проучвани часове.



**Диаграма 39.** Съпоставяне на общата болка за групата с Енетра

От представените показатели в таблица 22 се вижда, че общата болка за групата третирана с Енетра е слабо изразена за всички съпоставяни часове.

**Таблица 22.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на сетивната болка между изследваните групи

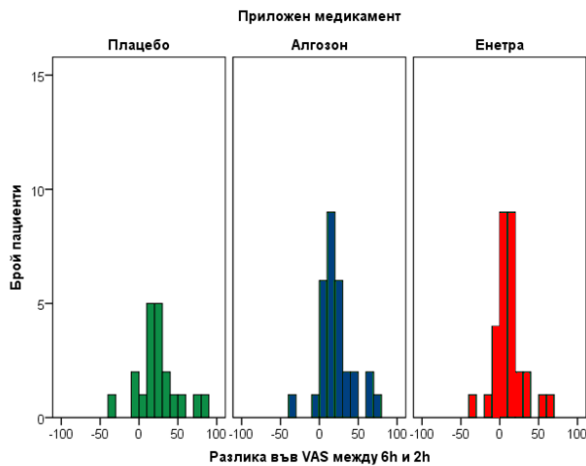
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	6,0	4,0	7,2	-3,0	21,0	1,3	4,0	12,5
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	4,8	0,0	7,8	-6,0	39,0	0,8	3,5	6,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	1,3	1,0	3,0	-4,0	13,0	0,0	1,0	2,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	1,9	2,0	4,9	-12,0	15,0	0,0	2,0	4,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	2,4	-1,0	7,9	-7,0	38,0	-1,3	0,0	3,3
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	1,3	1,0	3,9	-6,0	18,0	-0,3	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	-0,3	-1,0	2,9	-7,0	6,0	-2,0	-0,5	1,8
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,9	-2,0	7,4	-10,0	35,0	-2,0	0,0	2,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	-0,2	0,0	3,3	-8,0	6,0	-2,0	0,0	2,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-1,0	-2,0	3,6	-9,0	7,0	-2,0	-0,5	1,0
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,3	-2,0	7,2	-7,0	28,0	-2,0	-0,5	1,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	1,9	1,0	5,1	-7,0	18,0	-1,0	1,0	3,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-2,3	-3,0	4,0	-9,0	7,0	-4,8	-2,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,3	0,0	4,8	-12,0	14,0	-3,0	-1,0	0,0
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,6	0,0	5,3	-7,0	24,0	-1,0	0,0	1,0

Резултати за интензитета на болката на база VAS.

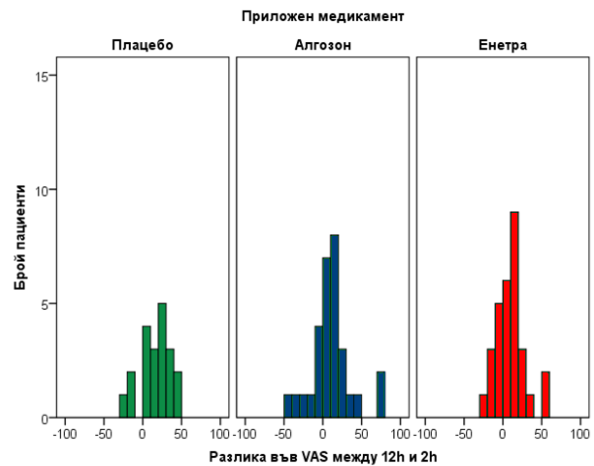
Друг важен момент при изпълнение на тази задача е дали е налична разлика в интензитета на болката при съпоставяне във времето и с приложението на медикаментите Алгозон, Енетра и Плацебо.

Резултатите от групата използвала Плацебо показват, че е налице статистически значима разлика при съпоставяне на всички наблюдавани часове (p-value-0.00001).

Друга сигнификантна разлика в интензитета на болката за тази група бе между 2 и 6 час (p-value-0.001).



Диаграма 40. Съпоставяне на интензитета болката по VAS между групите на 2 и 6 час



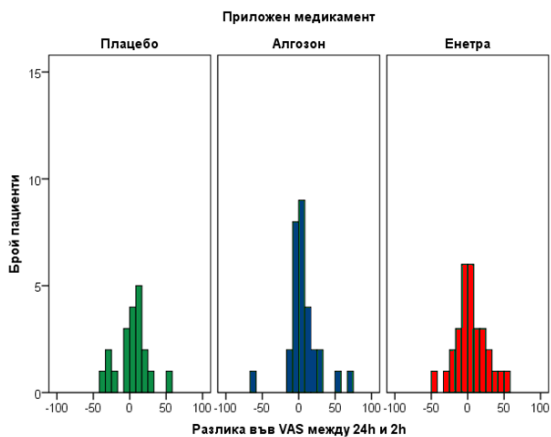
Диаграма 41. Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 12 час

На Диаграми 40 и 41 се вижда изразен интензитет на болката при сравняване на 2 с 6 и 12 следоперативни часове. Съпоставянето на интензитета на болката в тази група между 2 и 12 час показва намаляване в сравнение с времевия интервал между 2 и 6 час. При другите съпоставяни часове не се установява разлика в интензитета.

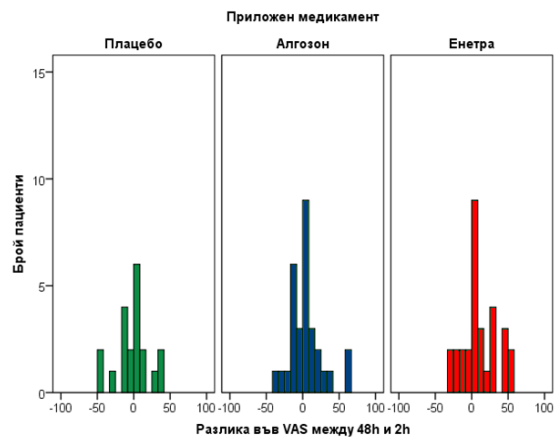
На таблица 23 се вижда, че групата третирана с плацебо е с най-високи стойности на интензитета на болката по VAS. По показатели „медиана“ и „мода“ тази група е с многократно по-висок интензитет на болката в сравнение с другите две изследвани групи.

За групата използвала Алгозон се получиха интересни резултати. Налице е статистически значима разлика при сравняване на всички наблюдавани часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h (P <0.001).

Сравнението на 2 и 6 час също показва сигнификантна разлика (P – 0.00003). Налице са статистически значими разлики между 6 и 12 час, 12 и 24 час и 48 и 72 час (P бе съответно 0.007, 0.041 и 0.003).



**Диаграма 42.** Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 24 час



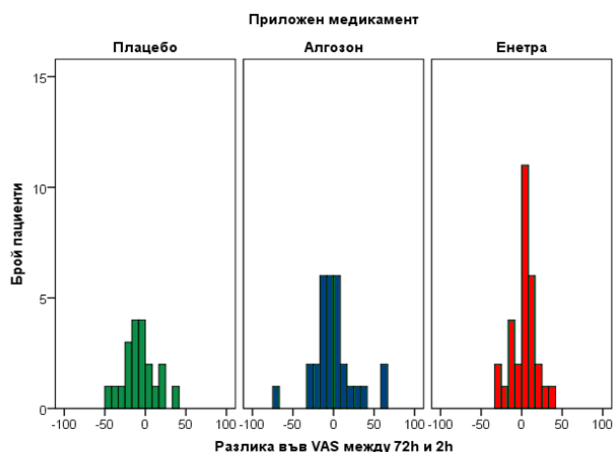
**Диаграма 43.** Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите на 2 и 48 час

При сравняването на втори постоперативен час с другите проучвани часове се установи разлика в интензитета на болката за групата с Алгозон само за 6 и 12 час, което ясно се вижда на диаграми 40 и 41.

От таблица 23 се вижда, че при тази група стойностите на показателите „медиана“ и „мода“ са по-ниски от групата третирана с плацебо и значително по-високи от групата с Енетра. Най-високи са тези показатели при сравняване на 2 с 6 и 12 час, а при следващите часове значително намалява.

За групата с Енетра получените резултати показват, че е налице сигнификантна разлика при сравняване на всички часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h ( $P = 0.015$ ). Сравнението на интензитета на болката между 2 и 6 час също показва статистически значима разлика ( $p\text{-value}=0.002$ ).

Другите часове, при които се установи разлика, са между 48 и 72 час ( $p\text{-value}=0,028$ ). Съпоставянето на 2 следоперативен час с другите проучвани времена е представено на диаграми 43 и 44. Там ясно се вижда най-изразена разлика в интензитета на болката при сравняване на 2 и 6 час. В сравнение с другите групи тук интензитета е най-нисък като функция на времето.



**Диаграма 44.** Съпоставяне на интензитета на болката по VAS между групите за 2 и 72

На таблица 23 се вижда, че показателите „медиана“ и „мода“ в групата третирана с Енетра са с най-ниски стойности в сравнение с другите изследвани групи. В тази група горните показатели са с леко завишени до 12 постоперативен час.

**Таблица 23.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на интензитета болка по VAS между изследваните групи

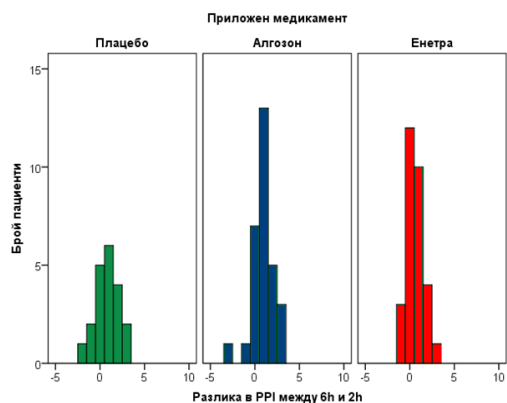
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	24,5	15,0	26,8	-34,0	87,0	15,0	22,5	35,8
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	20,8	2,0	22,0	-34,0	71,0	6,3	17,5	29,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	10,3	2,0	19,3	-40,0	65,0	0,0	9,5	18,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	14,9	2,0	19,5	-29,0	46,0	2,8	18,0	29,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	10,1	13,0	25,7	-49,0	76,0	-2,5	9,0	19,5
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	8,6	12,0	19,5	-28,0	56,0	-2,8	7,5	15,8
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	3,7	10,0	21,5	-39,0	55,0	-7,8	7,5	15,3
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	5,8	-8,0	22,4	-63,0	73,0	-6,0	4,5	11,3
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	4,4	0,0	21,6	-42,0	55,0	-7,5	0,0	17,8
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	-0,9	-12,0	21,7	-47,0	36,0	-11,3	0,0	9,5
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	3,5	0,0	23,0	-34,0	66,0	-11,0	0,0	11,3
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	9,8	0,0	23,7	-31,0	52,0	-3,3	3,5	30,3
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-7,6	-9,0	20,3	-50,0	39,0	-21,5	-8,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-1,3	-18,0	25,5	-72,0	62,0	-12,3	-3,5	5,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	2,4	0,0	15,5	-31,0	40,0	-6,0	1,0	12,0

### Резултати от изследване на PPI

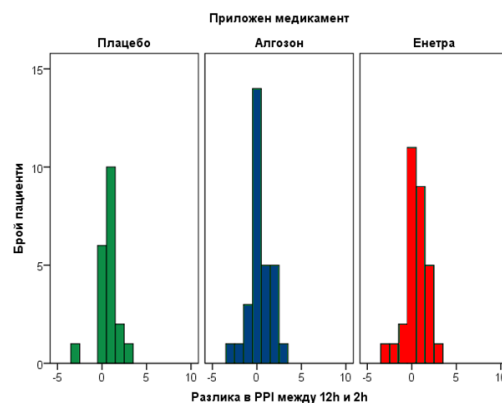
Сравняването на резултатите от всички часове за групата с Плацебо показва, че е налице статистически значима разлика ( $p$ -value-0.0004). Сигнификантна разлика се установи при сравняване резултатите от 2 и 6 час ( $p$ -value-0.020) и 12 и 24 час ( $p$ -value-0.0496), а именно се установява повишаване на интензитета на болката на база PPI.

На Диаграми 37 е графично изразено сравнението между 2 и другите часове от проучването за групата с Плацебо. Данните от таблица 24 показват изразена разлика при съпоставяне на показатели „медиана“ и „мода“ за сравнението между 2и 6 час, както и между 2 и 12 час.

При другите съпоставяния не се открива статистически значима разлика( $P>0.05$ ).



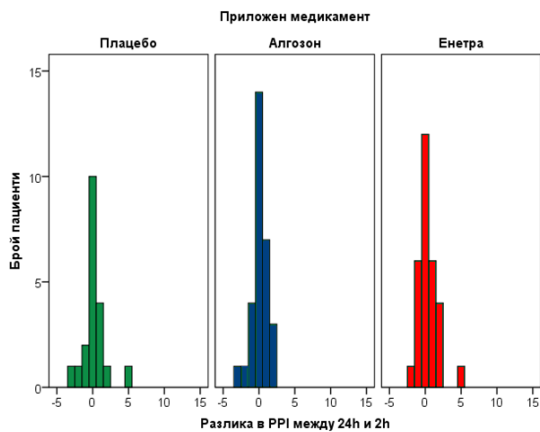
**Диаграма 45.** Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 6 час



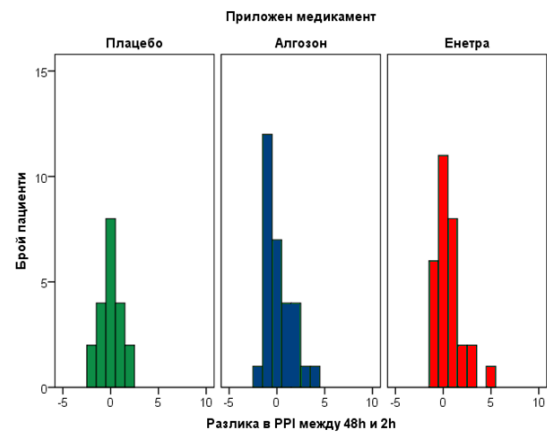
**Диаграма 46.** Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 12 час

За групата с Алгозон резултатите показват статистическа достоверна разлика между всички наблюдавани часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h (P – 0.00004).

Сигнификантна разлика се установи при сравняване на 2 и 6 час (p-value-0.001) както и 6 и 12 час (p-value-0.002). На Диаграма 38 са показани резултатите при сравнение на 2 и 6 час. При другите сравнявани двойки часове липсва такава разлика(P>0.05). На таблица 24 са представени резултатите от изследването на интензитета на болката за групата с Алгозон на основа PPI. Вижда се, че само при сравнение на 2 и 6 час са налице промени в показателите „медиана“ и „мода“.



**Диаграма 47.** Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 24 час

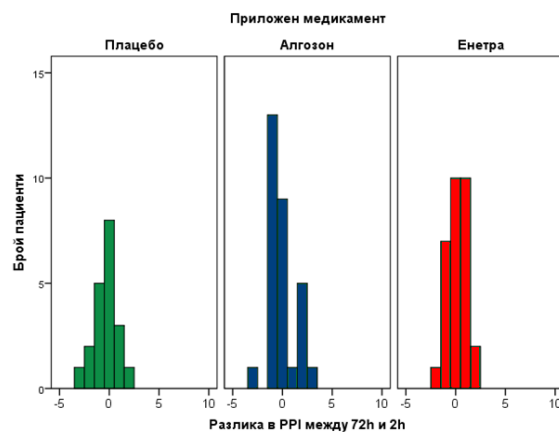


**Диаграма 48.** Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 48 час

При групата с Енетра има установена статистически значима разлика(намалява интензитета на болката) при сравняване на всички часове 2h-->6h-->12h-->24h-->48h-->72h (p-value-0.012).

Сигнификантна разлика бе установена при сравнение на 2 и 6 час (p-value-0.003) и при 48 и 72 час (p-value-0.027).

На диаграми 45, 46, 47, 48 и 49 се виждат графично представени резултати от сравнението на 2 следоперативен час с 6, 12, 24, 48 и 72 час. Най-демонстративна е разликата от сравнение на 2 и 6 час, както и на 2 и 12 час. За групата с Енетра резултатите показват много по нисък интензитет оценен по PPI скалата.



**Диаграма 49.** Съпоставяне на интензитета на болката по PPI между групите на 2 и 72 час

На таблица 24 се вижда, че интензитета на болката на база PPI е нисък в тази група. По показател „медиана“ се установява намаляване на интензитета на болката след 12 час.

**Таблица 24.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на интензитета болка по PPI между изследваните групи

Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 6h и 2h)	20	0,8	1,0	1,3	-2,0	3,0	0,0	1,0	2,0
Алгозон (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,9	1,0	1,2	-3,0	3,0	0,0	1,0	2,0
Енетра (разлика м/у 6h и 2h)	30	0,6	0,0	1,0	-1,0	3,0	0,0	0,5	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 12h и 2h)	20	0,7	1,0	1,2	-3,0	3,0	0,0	1,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,3	0,0	1,3	-3,0	3,0	0,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 12h и 2h)	30	0,5	0,0	1,3	-3,0	3,0	0,0	0,5	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 2h)	20	0,2	0,0	1,6	-3,0	5,0	0,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,1	0,0	1,1	-3,0	2,0	0,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 24h и 2h)	30	0,4	0,0	1,4	-2,0	5,0	0,3	0,0	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 48h и 2h)	20	0,0	0,0	1,1	-2,0	2,0	-1,0	0,0	1,0
Алгозон (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,2	-1,0	1,4	-2,0	4,0	-1,0	0,0	1,0
Енетра (разлика м/у 48h и 2h)	30	0,6	0,0	1,4	-1,0	5,0	0,0	0,0	1,0
Подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 персентил	Медиана	75 персентил
Плацебо(разлика м/у 78h и 2h)	20	-0,4	0,0	1,2	-3,0	2,0	-1,0	0,0	0,0
Алгозон (разлика м/у 78h и 2h)	30	-0,1	-1,0	1,3	-3,0	3,0	-1,0	0,0	0,3
Енетра (разлика м/у 78h и 2h)	30	0,2	0,0	1,0	-2,0	2,0	-1,0	0,0	1,0

## Заклучение

1. Установи се, че сетивната болка най-добре се повлиява във времето при групата получавала Енетра.
2. Емоционалната болка не се повлиява от приема на медикаменти.
3. Общата болка като функция на времето се повлиява най-добре в групата третирана с Енетра.
4. Интензитетът на болката по VAS във времето е с най-малка динамика в групата получавала Енетра.
5. Анализът на всички данни показва, че е налице изразен преемптивен ефект за групата с Енетра.

### 4.1. Четвърта задача.

За изпълнение на четвърта задача се приложи замерване на пет предварително определени дистанции, имащи отношение към постоперативния възпалителен процес. Тези пет дистанции са: Д1 – от ъгъла на мандибулата до трагуса, Д2 – от ъгъла на мандибулата до външния очен ъгъл, Д3 – от ъгъла на мандибулата до крилото на носа, Д4 – от ъгъла на мандибулата до лабиалната комисура и Д5 – от ъгъла на мандибулата до rogonion.

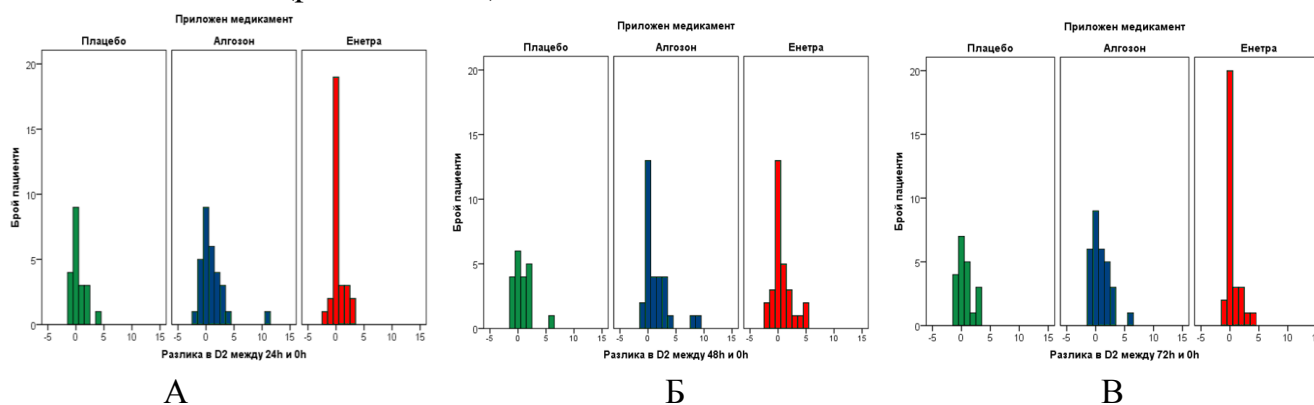
Нашите резултати показаха, че при съпоставяне на всяка дистанция в трите групи проучвани групи не се установи статистически значима разлика (Приложение 3).

При обработка на резултатите като функция на времето се установиха сигнификантни разлики (Приложение 4).

При сравняване на замерванията за Д1 в трите групи не се откриха статистически значими разлики (Приложение 3).

Резултатите за Д2 показаха сигнификантна разлика в посока увеличаване на постоперативния оток при сравняване на преоперативните с постоперативните замервания за групата приемаща Алгозон (p-value-0.007).

Друга установена разлика е при сравняването на данните преоперативно с тези от 24 час (p-value-0.011).



**Диаграма 50.** Промени в Д2 за групата получавала Алгозон

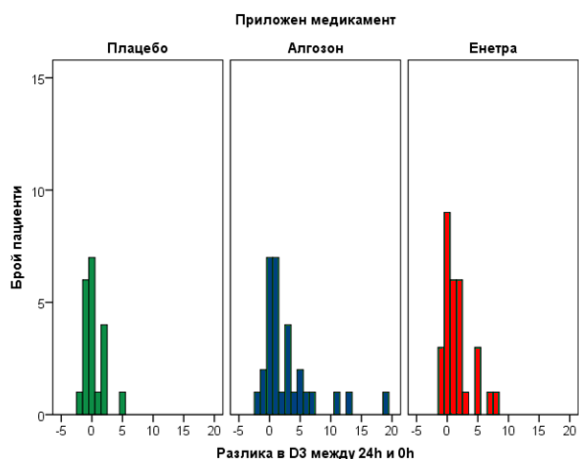
На Диаграми 50, А, Б и В се вижда, че изследваната дистанция в тази група не показва отклонения при сравняване на предоперативните с трите постоперативни замервания. На таблица 25 се вижда, че показатели „медиана“ и „мода“ не се променят в сравняваните времеви интервали.

**Таблица 25.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д2 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

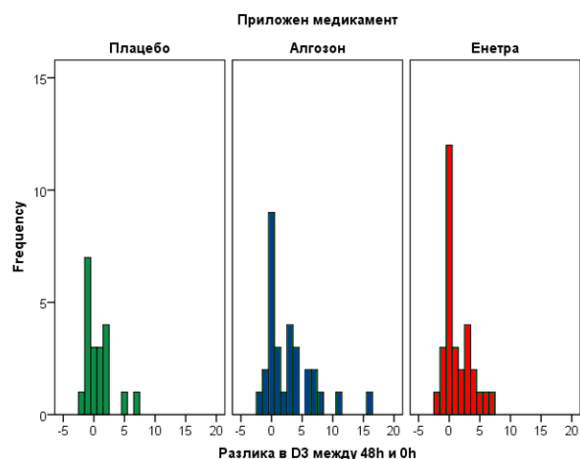
подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	1,0	0,0	2,4	-2	11,0	0,0	0,5	2,0
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	1,4	0,0	2.3	-1	9,0	0,0	0,5	2,3
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	0,8	0,0	1,6	-1	6,0	0,0	0,5	2,0

При сравняване почасово на Д3 в трите групи, статистически значима разлика(в положителна посока – увеличаване на отока) бе установена само за групите с Алгозон и с Енетра, като Р е съответно – 0.0004 и 0.003.

В групата с Алгозон сравнението на замерванията за всички часови интервали установи сигнификантна разлика (p-value-0.0004), а друга установена статистически значима разлика бе при съпоставянето на предоперативните замервания с тези от 24 час (p-value-0.0003).



**Диаграма 51.** Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 24 час



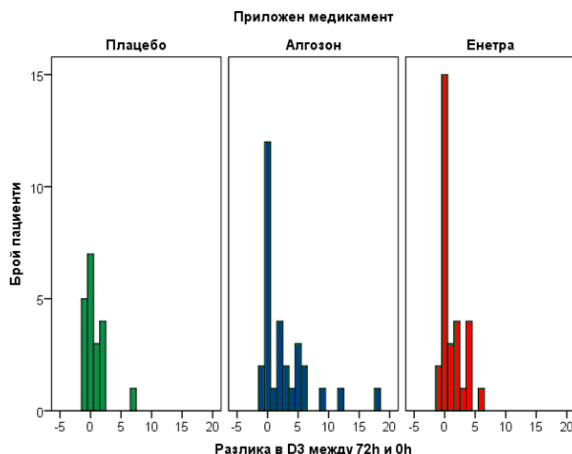
**Диаграма 52.** Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 24 час

На Диаграми 51, 52 и 53 личи тенденцията за увеличаване на дисонанса между преоперативните замервания на ДЗ и постоперативните замервания, а именно измерваната дистанция е с настъпили промени и при трите наблюдавани времена постоперативно. На таблица 26 се вижда, че има промяна само по показател „медиана“, който нараства.

**Таблица 26.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на ДЗ между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	2,9	0,0	4,6	-2,0	19,0	0,0	1,0	4,3
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	2,9	0,0	4,0	-2,0	16,0	0,0	1,5	4,5
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	2,8	0,0	4,2	-1,0	18,0	0,0	1,5	5,0

Разглеждането на резултатите на ДЗ за групата с Енетра показва статистически значима разлика(нарастване на отока) при сравнението между всички замервания ( $P = 0.003$ ), както и при сравнение между предоперативното замерване с това от 24 час ( $P = 0.0004$ ).



**Диаграма 53.** Съпоставяне на стойностите на ДЗ между предоперативни и тези от 72 час

При сравняване на диаграми 53, 54 и 55 има демонстративната разлика между резултатите от предоперативното замерване на ДЗ и постоперативното от 24 час, която се изразява в намаляване на постоперативния оток в изследваната дистанция.

На таблица 27 се вижда редуцирането на показател „медиана“ след 24 постоперативен час. При показател „мода“ не се установява промяна в групирането на данните.

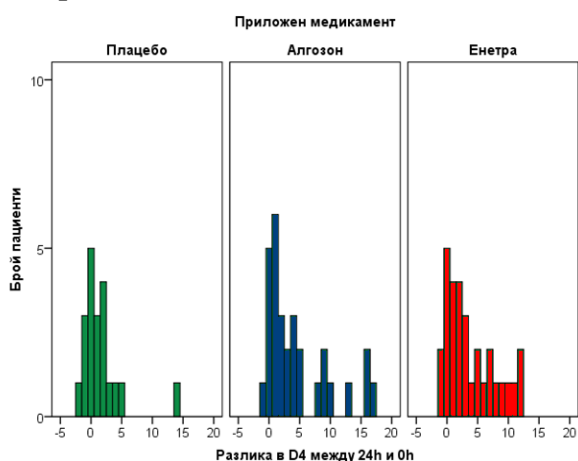
**Таблица 27.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на ДЗ между предоперативни и постоперативни замервания на групата с Енетра

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Енетра(разлика м/у 24 и 0 h)	30	1,6	0,0	2,3	-1,0	8,0	0,0	1,0	2,0
Енетра(разлика м/у 48 и 0 h)	30	1,3	0,0	2,2	-2,0	7,0	0,0	0,0	3,0
Енетра(разлика м/у 72 и 0 h)	30	1,1	0,0	1,8	-1,0	6,0	0,0	0,0	2,0

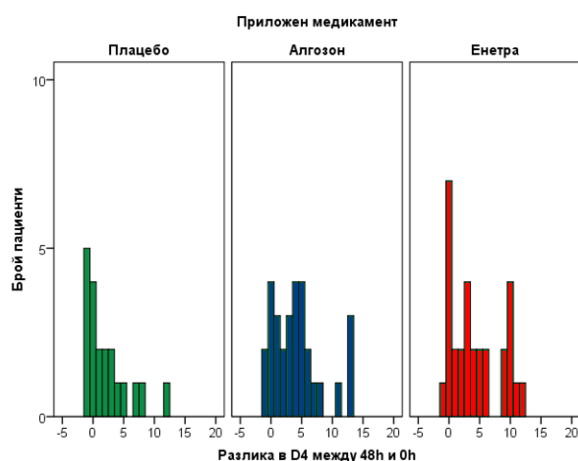
Резултатите от замерванията на Д4 във изследваните времена показаха, че за групата с Плацебо отново не бе установена статистическа разлика ( $P = 0.064$ ).

Групата приемаща Алгозон показва сигнификантна разлика (нарастване на постоперативния оток) при сравнение между всички времена 0h-->24h-->48h-->72h ( $P = 0.0000002$ ), както и при съпоставяне на нулевия и 24 час ( $p\text{-value} = 0.00002$ ).

Сравняването на диаграми 54, 55 и 56 показва, че е налице слабо нарастване на стойностите на Д4 за 48 час в сравнение с предоперативните замервания.



**Диаграма 54.** Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 24 час



**Диаграма 55.** Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 48 час

На таблица 28 се вижда повишаване на стойностите на „медиана“ за 48 постоперативен час, както и множествени „моди“ за същото време. За 72 час се вижда намаляване на стойностите на Д4.

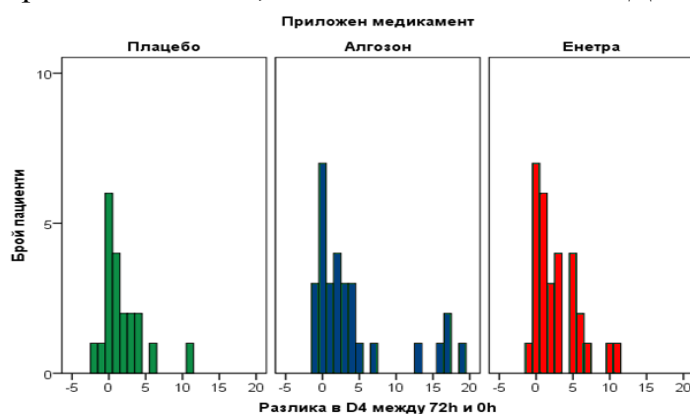
**Таблица 28.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д4 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Мак.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24 и 0 h)	30	4,6	1,0	5,3	-1,0	17,0	1,0	2,5	8,3
Алгозон(разлика м/у 48 и 0 h)	30	4,2	0,0	4,1	-1,0	13,0	1,0	4,0	6,0
Алгозон(разлика м/у 72 и 0 h)	30	4,1	0,0	6,0	-1,0	19,0	0,0	2,0	4,3

Групата приемаща Енетра показва статистически значими разлики (в положителна посока) в стойностите на Д4 при сравнение между всички часови интервали 0h-->24h-->48h-->72h (P – 0,0000001).

Сравнението на предоперативните замервания с тези от 24 час показаха сигнификантна разлика (p-value-0.00003), както и при сравнението на 48 и 72 час (p-value-0.011).

Сравнението на предоперативните замервания на Д4 за групата третирана с Енетра и постоперативните от 24, 48 и 72 час се вижда на Диаграми 56, 57 и 58.



**Диаграма 56.** Съпоставяне на стойностите на Д4 между предоперативни и тези от 72 час

При сравнение на диаграми 56, 57 и 58 се вижда, че най-значимо е нарастването на Д4 в групата приемала Енетра за 48 постоперативен час.

На таблица 29 са представени резултатите от сравняването на Д4 при всички часови интервали. От таблицата се установява, че има повишаване на стойностите на Д4 в тази група за 48 час, като „медиана“ и „средна стойност“ са най-високи именно тогава.

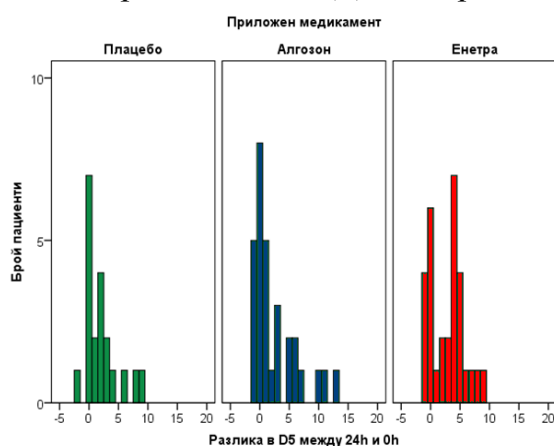
**Таблица 29.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д4 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Енетра

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Макс.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Енетра(разлика м/у 24h и 0h)	30	3,8	0,0	4,0	-1,0	12,0	0,8	2,5	7,0
Енетра(разлика м/у 48h и 0h)	30	4,3	0,0	4,1	-1,0	12,0	0,0	3,0	9,0
Енетра(разлика м/у 72h и 0h)	30	2,8	0,0	3,0	-1,0	11,0	0,0	2,0	5,0

Резултатите от почасовото замерване на Д5 са най-динамични, поради наличие на статистически значими разлики и в трите наблюдавани групи (нарастване на постоперативния оток) 0h-->24h-->48h-->72h, като P е 0.003 за плацебо, 0.005 за групата с Алгозон и 0.0001 за групата с Енетра.

За групата с Плацебо бе установена сигнификантна разлика при съпоставяне във времето на всички стойности на Д5 (p-value-0.003), както и при сравнението на предоперативните замервания с тези от 24 час и между 48 и 72 час (p-value съответно 0.004 и 0.027).

На Диаграми 57, 58 и 59 се представя сравнението между предоперативните замервания на Д5 и постоперативните от 24, 48 и 72 час. Вижда се, че най значимо е нарастването на Д5 за първите 48 часа.



**Диаграма 57.** Съпоставяне на стойностите на Д5 между предоперативни и тези от 24 час

От таблица 30 се установява, че при тази група Д5 е с най-високи стойности за 48 постоперативен час. Демонстративни в това отношение са показателите „медиана“ и „мода“, които са най-изразени през 48 час. Налице са и множествени „моди“ за този час.

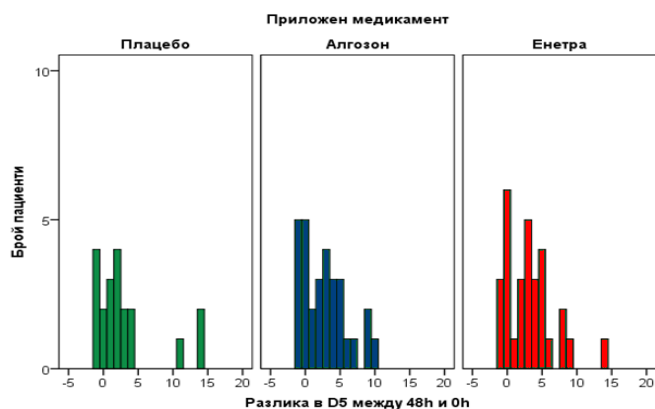
**Таблица 30.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д5 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Плацебо

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Макс.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Плацебо(разлика м/у 24h и 0h)	20	2,1	0,0	2,8	-2,0	9,0	0,0	1,5	3,0
Плацебо(разлика м/у 48h и 0h)	20	3,0	-1,0	4,6	-1,0	14,0	0,0	2,0	3,8
Плацебо(разлика м/у 72h и 0h)	20	1,2	0,0	2,0	-2,0	5,0	0,0	0,5	2,8

Групата приемаща Алгозон показва сигнификантна разлика(с нарастване на отока) при сравнение на всички резултати 0h-->24h-->48h-->72h (p-value-0.005).

Друга статистически значима разлика бе установена при сравняването на стойностите на Д5 преоперативно с тези от 24 час (p-value-0.001).

На диаграми 59, 60 и 61 се вижда, че е налице изразена разлика за 48 час при съпоставяне на резултатите на Д5 предоперативно с тези от другите наблюдавани часове.



**Диаграма 58.** Съпоставяне на стойностите на D5 между предоперативни и тези от 48 час

В таблица 31 резултатите показват изразено нарастване на стойностите на показатели „медиана“ и „мода“ за 48 следоперативен час. За 48 и 72 час се установяват множествени „моди“.

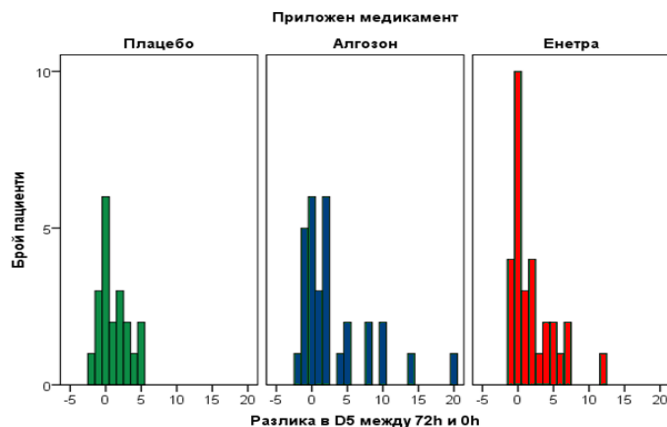
**Таблица 31.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на D5 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Алгозон

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Макс.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Алгозон(разлика м/у 24h и 0h)	30	2,5	0,0	3,8	-1,0	13,0	0,0	1,0	5,0
Алгозон(разлика м/у 48h и 0h)	30	2,8	-1,0	3,2	-1,0	10,0	0,0	2,5	5,0
Алгозон(разлика м/у 72h и 0h)	30	3,1	0,0	5,1	-2,0	20,0	0,0	1,5	5,0

За групата с Енетра се установиха статистически значими разлики(увеличаване на отока) при съпоставяне на всички часове 0h-->24h-->48h-->72h (P – 0.0001).

Други сигнификантни разлики бяха установени при сравнение на предоперативното замерване с постоперативните от 24 час и 48 с 72 час (P – съответно 0.0001 и 0.011).

На диаграми 59, 60 и 61 е демонстрирана промяната в стойностите на D5 за 24 и 48 час, в сравнение с предоперативните замервания. Вижда се, че стойностите на D5 нарастват до 48 час, след което започва тяхното редуциране.



**Диаграма 59.** Съпоставяне на стойностите на D5 между предоперативни и тези от 72 час

На таблица 32 се вижда, че групата третирана с Енетра по отношение на показатели „медиана“ и „мода“ е с най-високи стойности за Д5 през 24 час.

**Таблица 32.** Наблюдавани показатели при съпоставяне на Д5 между предоперативни и постоперативни замервания за групата с Енетра

подгрупа	N	Ср.ст.	Мода	Ст. Отк.	Мин.	Макс.	25 перцентил	Медиана	75 перцентил
Енетра(разлика м/у 24h и 0h)	30	2,8	4,0	2,8	-1,0	9,0	0,0	3,5	5,0
Енетра(разлика м/у 48h и 0h)	30	3,2	0,0	3,4	-1,0	14,0	0,0	3,0	5,0
Енетра(разлика м/у 72h и 0h)	30	2,0	0,0	3,1	-1,0	12,0	0,0	1,0	4,0

За установяване наличието на корелация между петте измервани дистанции бе използван непараметричният коефициент на корелация Kendall's tau-b.

Резултатите за трите изследвани групи в наблюдаваните часове показва различна степен на корелация. Най-силно е изразена зависимостта на изследваните величини при групата с Енетра, където се установяват най-голям брой статистически достоверни корелации, както и високи стойности на коефициента на корелация.

Резултатите на групата с Плацебо за предоперативното замерване са представени на Таблица 33.

**Таблица 33.** Корелация между дистанциите предоперативно в Плацебо групата

		Коефициент на корелация на Kendall's tau_b				
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,645				
	p-value	0,0001				
	N	20				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,399	0,318			
	p-value	0,017	0,058			
	N	20	20			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,277	0,239	0,490		
	p-value	0,101	0,158	0,004		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,121	0,082	0,414	0,669	
	p-value	0,472	0,623	0,013	0,0001	
	N	20	20	20	20	

На Таблица 33 е налице корелация между Д1 и Д2 с коефициент 0.654 при p-value-0.0001. Друга корелация съществува между Д1 и Д3, където Р е 0.017, а коефициентът на корелация е 0.399.

Установи се зависимост при съпоставяне на Д3 и Д4, както и на Д3 и Д5 при p-value съответно 0.004 (коэф. на корелация – 0.490) и 0.013 (коэф. на корелация – 0.414). Последната установена зависимост е между Д4 и Д5 p-value 00.0001. Независимо от факта, че е налице статистически достоверна корелация между разгледаните по-горе дистанции, от значение за анализа е и коефициентът на корелация. Колкото този коефициент е по-близък до “1” толкова корелацията е по достоверна. На таблица 33 се вижда, че най-голям коефициент на корелация се установява при съпоставяне на Д4 и Д5.

Резултатите се дължат на факта, че съответните дистанции между които има установена корелация, са разположени в съседни анатомични ложи.

На Таблицы 34, 35 и 36 са представени следоперативните резултати за 24, 48 и 72 час.

Не съществуват сериозни разминавания в корелациите между разглежданите дистанции за наблюдаваните часове. На таблица 34 няма корелация между Д1, Д2 и Д3 с Д5, както и между Д2 и Д4, но е налице такава между Д1 и Д4. Анализът на данните показва, че най-висок коефициент на корелация има при съпоставяне на Д4 и Д5 (0.616). Високи стойности на коефициента на корелация има при съпоставяне на Д1 с Д2 (0.606).

**Таблица 34.** Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 24 постоперативен час

		Коефициент на корелация на Kendall's tau_b				
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,606				
	p-value	0,0003				
	N	20				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,484	0,475			
	p-value	0,004	0,005			
	N	20	20			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,328	0,250	0,484		
	p-value	0,050	0,139	0,004		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,202	0,127	0,320	0,616	
	p-value	0,226	0,450	0,054	0,0002	
	N	20	20	20	20	

На таблица 35 не се установява корелация между Д1 и Д5, и между Д2 с Д4 и Д5. Налице е висок коефициент на корелация (0.687) при съпоставяне на Д4 и Д5 при P – 0.00005. Друга статистически значима корелация има при съпоставяне на Д1 и Д2, където коефициентът на корелация е 0.614, при P – 0.0004.

**Таблица 35.** Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 48 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,614				
	p-value	0,0004				
	N	20				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,490	0,442			
	p-value	0,004	0,010			
	N	20	20			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,340	0,174	0,461		
	p-value	0,045	0,307	0,006		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,079	0,017	0,308	0,687	
	p-value	0,644	0,921	0,069	0,00005	
	N	20	20	20	20	

На Таблица 35 резултатите от анализа показват, че е налице незначителна разлика с данните за 24 час. Установява се покачване на коефициентите на корелация при съпоставяне на D1 и D2 (0.614), D3 и D4 (0.461) и D4 и D5 (0.687).

На Таблица 36 се вижда, че при групата с Плацебо на 72 час се установява намаляване на коефициентите на корелация при съпоставяне на дистанции D1 и D2 (0.607) и на D4 и D5 (0.648). Единствено при съпоставяне на D3 и D4 има нарастване на коефициента на корелация (0.572). Липсва корелация при съпоставяне на D1 с D4 и D5, и на D2 с D4 и D5 като коефициентите на корелация са пренебрежимо ниски, съответно за D1 – 0.372 и 0.123, а за D2 – 0.158 и -0.017.

**Таблица 36.** Корелация между дистанциите в Плацебо групата за 72 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,607				
	p-value	0,0004				
	N	20				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,448	0,360			
	p-value	0,008	0,035			
	N	20	20			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,372	0,158	0,572		
	p-value	0,028	0,355	0,001		
	N	20	20	20		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,123	-0,017	0,336	0,648	
	p-value	0,468	0,921	0,048	0,0001	
	N	20	20	20	20	

Резултати от съпоставянето на дистанциите за групата, приемаща Алгозон, показват, че за предоперативния час няма сериозни отклонения в

сравнение с групата приемаща Плацебо, а именно е налице статистически значима корелация само при съпоставяне на Д2 и Д3 ( $P = 0.002$ , коефициент на корелация – 0.411), което е по-различно от групата третирана с плацебо.

На представените на таблица 37 резултати от предоперативните замервания за групата третирана с Алгозон се установява, че са налице силно изразени корелации при съпоставяне на Д1 и Д2 (0.544) и между Д4 и Д5 (0.566).

**Таблица 37.** Корелация между дистанциите предоперативно в групата третирана с Алгозон

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,544				
	p-value	0,00005				
	N	30				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,279	0,411			
	p-value	0,038	0,002			
	N	30	30			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,061	0,212	0,365		
	p-value	0,653	0,110	0,006		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,212	0,375	0,483	0,566	
	p-value	0,113	0,005	0,0003	0,00002	
	N	30	30	30	30	

Резултатите от съпоставянето на дистанциите за групата с Алгозон от 24 постоперативен час са представени на Таблица 38. Установява се, че за този постоперативен час липсва корелация между Д1 и Д3, Д4, както и Д5, където коефициентът на корелация е съответно – 0.266, 0.158 и 0.190, при  $P > 0.05$ . При прегледа на коефициентите на корелация се установява, че най-значима е корелацията при съпоставяне на Д3 и Д4 (0.537) и на Д4 и Д5 (0.606)

**Таблица 38.** Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 24 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,480				
	p-value	0,0004				
	N	30				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,266	0,536			
	p-value	0,051	0,0001			
	N	30	30			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,158	0,323	0,537		
	p-value	0,241	0,015	0,0001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,190	0,445	0,559	0,590	
	p-value	0,160	0,001	0,00003	0,00001	
	N	30	30	30	30	

На Таблица 39 са показани резултатите от анализа за наличие на корелация на 48 постоперативен час за групата приемала Алгозон. Установява се най-висок коефициент на корелация при съпоставяне на Д3 и Д4 (0.538), както и на Д4 и Д5 (0.606). За този наблюдаван час липсва корелация само между Д1 и Д4, където коефициентът на корелация е 0.255, а  $P = 0.058$ .

**Таблица 39.** Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 48 постоперативен час

		Коефициент на корелация на Kendall's tau_b				
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,484				
	p-value	0,0003				
	N	30				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,410	0,487			
	p-value	0,002	0,0003			
	N	30	30			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,255	0,317	0,538		
	p-value	0,058	0,018	0,0001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,282	0,378	0,518	0,606	
	p-value	0,037	0,005	0,0001	0,00001	
	N	30	30	30	30	

На Таблица 40 са представени резултатите от 72 постоперативен час. Най-високи коефициенти на корелация са съпоставянията на Д3 и Д4 (0.504) и Д4 и Д5 (0.517), но техните стойности са по-ниски от тези на 48 постоперативен час. Съпоставяйки с резултатите от 48 час, и тук се установява липса на корелация между Д1 и Д4 – коеф. на корелация 0.087 и  $P = 0.517$ .

**Таблица 40.** Корелация между дистанциите в групата третирана с Алгозон на 72 постоперативен час

		Коефициент на корелация на Kendall's tau_b				
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,498				
	p-value	0,0002				
	N	30				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,295	0,499			
	p-value	0,028	0,0002			
	N	30	30			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,087	0,283	0,504		
	p-value	0,517	0,035	0,0002		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,317	0,325	0,420	0,517	
	p-value	0,018	0,015	0,002	0,0001	
	N	30	30	30	30	

Резултатите от групата получаваща Енетра показват, че е налице корелация между стойностите на различните дистанции във всички наблюдавани часове.

На Таблица 41 са показани резултатите от предоперативните замервания за групата третирана с Енетра. Не се установява корелация само между Д1 и Д4, където коефициента на корелация е 0.193 при  $P = 0.154$ . При тази група сравняваните дистанции (Д1 и Д2; Д2 и Д3; Д3 и Д4; Д4 и Д5) са с коефициент на корелация по-голям от 0.5 и  $P < 0.05$ , което демонстрира висока степен на зависимост.

**Таблица 41.** Корелация между дистанциите преоперативно в групата получавала Енетра

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 0h	D2 (mm), 0h	D3 (mm), 0h	D4 (mm), 0h	D5 (mm), 0h
D1 (mm), 0h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,512				
	p-value	0,0001				
	N	30				
D3 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,414	0,685			
	p-value	0,002	0,0000004			
	N	30	30			
D4 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,193	0,398	0,568		
	p-value	0,154	0,003	0,00003		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 0h	Коеф. на корелация	0,440	0,407	0,544	0,611	
	p-value	0,001	0,003	0,0001	0,00001	
	N	30	30	30	30	

На таблица 42 са показани резултатите, демонстриращи зависимост между отделните дистанции на 24 постоперативен час. Прави впечатление, че не се установява корелация само при съпоставяне на Д1 и Д4, където коеф. на корелация е 0.238, а  $P$  е 0.079. Най-високи са коефициентите на корелация при съпоставяне на Д1 и Д2 (0.558), Д2 и Д3 (0.717) и Д3 и Д4 (0.725), като  $P < 0.05$ . Всички останали коефициенти на корелация са по-ниски от по-горе изложените, но са при  $P < 0.05$ .

**Таблица 42.** Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 24 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 24h	D2 (mm), 24h	D3 (mm), 24h	D4 (mm), 24h	D5 (mm), 24h
D1 (mm), 24h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,558				
	p-value	0,00004				
	N	30				
D3 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,416	0,717			
	p-value	0,002	0,0000001			
	N	30	30			
D4 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,238	0,515	0,725		
	p-value	0,079	0,0001	0,0000001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 24h	Коеф. на корелация	0,504	0,489	0,557	0,486	
	p-value	0,0002	0,0002	0,00003	0,0003	
	N	30	30	30	30	

На Таблица 43 са представени резултатите от постоперативните замервания за 48 час. Липсва корелация при сравняването на Д1 и Д4, което е идентично с предните проведени замервания. Най-съществена е корелацията между Д2 и Д3 (0.668), Д3 и Д4 (0.673) и Д4 и Д5 (0.557) при  $P < 0.05$ . При останалите съпоставени дистанции също е налице статистически значима зависимост, макар и с по-нисък коефициент на корелация, но при  $P < 0.05$ .

**Таблица 43.** Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 48 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 48h	D2 (mm), 48h	D3 (mm), 48h	D4 (mm), 48h	D5 (mm), 48h
D1 (mm), 48h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,485				
	p-value	0,0003				
	N	30				
D3 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,418	0,668			
	p-value	0,002	0,000001			
	N	30	30			
D4 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,184	0,483	0,673		
	p-value	0,167	0,0003	0,0000004		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 48h	Коеф. на корелация	0,349	0,365	0,540	0,557	
	p-value	0,009	0,006	0,00005	0,000003	
	N	30	30	30	30	

На таблица 44 са представени резултатите от замерванията на изследваните дистанции за 72 постоперативен час. За 72 постоперативен час в групата третирана с Енетра се установява липса на корелация при съпоставяне на Д1 и Д4 (коеф. на корелация 0.252 и  $P = 0.059$ ). За тези сравнявани дистанции липсва корелация при всички изследвани часове. Статистически достоверна корелация има при съпоставяне на всички останали дистанции, но най-добре е изразена тази зависимост при сравняване на Д1 и Д2 (0.574), Д2 и Д3 (0.622), Д3 и Д4 (0.667) и Д4 и Д5 (0.707), като  $P < 0.05$ .

**Таблица 44.** Корелация между дистанциите в групата получавала Енетра на 72 постоперативен час

Коефициент на корелация на Kendall's tau_b						
		D1 (mm), 72h	D2 (mm), 72h	D3 (mm), 72h	D4 (mm), 72h	D5 (mm), 72h
D1 (mm), 72h	Коеф. на корелация					
	p-value					
	N					
D2 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,574				
	p-value	0,00002				
	N	30				
D3 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,393	0,622			
	p-value	0,004	0,000004			
	N	30	30			
D4 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,252	0,418	0,667		
	p-value	0,059	0,002	0,000001		
	N	30	30	30		
D5 (mm), 72h	Коеф. на корелация	0,380	0,360	0,548	0,707	
	p-value	0,005	0,007	0,00005	0,0000001	
	N	30	30	30	30	

## **Заклучение**

1. Д1 не се повлиява при екстракция на ретенирани трети долночелюстни молари в нито една от трите изследвани групи.
2. В групата, приемаща Плацебо, има най-слабо изразена корелация между отделните дистанции.
3. Най-изразена динамика в стойностите на постоперативния оток се наблюдава за дистанции Д4 и Д5 и в трите проучвани групи.
4. Най-изразен е отокът и за трите групи на 48 постоперативен час.
5. Преемптивната аналгезия с Енетра и Алгозон не повлияват постоперативния възпалителен процес респ. отока.

## V. ОБОБЩЕНИЕ

По данни от литературата от изразен болков синдром в ранния постоперативен период страдат от 30-75% от пациентите. Това касае и пациентите подложени на оперативни намеси в Оралната хирургия. Екстракцията на ретенирани трети долночелюстни молари е една от най-често извършваните оперативни интервенции, протичащи с умерена до високо интензивна болка.

Контролът на постоперативната болка изисква познаване на механизмите на болката и методиките за въздействие върху нея. Изпреварващата аналгезия е една сравнително нова техника за редуциране на болковата симптоматика в ранния постоперативен период и намаляване на количеството консумирани аналгетици.

Въз основа на направения литературен обзор се установиха проблемите, които изискваха допълнителни проучвания. Към тези проблеми се отнасяха качествената оценка на постоперативната болка и нейният интензитет след оперативното отстраняване на третите долночелюстни молари, промени в серумните нива на SP и IL-6, които са важни невротрансмитери и невромодулатори на болката. Промените в качествените характеристики на болката и нейния интензитет като функция на времето след изпреварваща аналгезия, както и оценка на въздействието на преемптивно приложените медикаменти върху постоперативния оток, са фактори определящи необходимостта от въвеждане и прилагане на алгоритъм за контрол на постоперативната болка и оток.

В проучването се изследва качествените характеристики на постоперативната болка и нейния интензитет. Това се осъществи с приложението на MPQ-SF. Резултатите показаха ниско повлияване на емоционалната компонента на болката от прилаганите медикаменти. За разлика от нея сетивната и крайна болка при групата, получавала Енетра, се повлиява добре от преемптивно давания медикамент.

Изследваха се серумните нива на SP и IL-6 преди оперативната намеса и до 24 час след нея. Резултатите от това проучване показаха, че серумните нива на SP не могат да бъдат използвани като диагностичен маркер за силата на болката и възпалението, поради влиянието, което оказва предоперативният стрес върху тези нива. Тези данни съответстват на проучванията в общата хирургия.

Изследването на IL-6 не показва сигнификантна разлика за трите проучвани групи. Налице е статистическа тенденция за повлияване на IL-6 от Нимезулида, за което е необходимо по-мощно проучване.

При проучване на влиянието на фактор „време“ върху различните компоненти на болката и нейния интензитет се установи изразен преемптивен ефект при групата приемала Енетра. Изпреварващият ефект на обезболяването при групата, приемала Алгозон, бе слабо изразен.

Изследването на изпреварващото приложение на Енетра и Алгозон по отношение на постоперативния оток не показва ефект от използването на препаратите. Установи се, че за групата, приемала Енетра, нарастването на отока е в рамките на първите 24 часа, а при другите две групи нарастването на отока е

изразено добре до 48 постоперативен час. При изследването за наличие на корелация между отделните проучвани дистанции се установи силно изразена зависимост при групата приемала Енетра.

В резултат на данните от нашите проучвания се създаде алгоритъм за приложение на Енетра с цел контрол на постоперативната болка.

### **Алгоритъм за контрол на постоперативната болка след оперативно отстраняване на долночелюстни трети молари**

На база данните от литературата и получените от нас резултати за качествените характеристики и интензитета на постоперативната болка, както и промяната в усещането на болката като функция на времето предлагаме следния алгоритъм:

1. Прием на Енетра 100 мг, 30 мин преди оперативна намеса като по-този начин се прави превенция на централната сенситизация
2. Местна анестезия за обезболяване на оперативното поле с анестетик на базата на артикаин хидрохлорид, за да осигури достатъчно дълъг период на блокиране на нервните окончания и пренос на болкова информация (120-240мин.)
3. Прием на Енетра 6 часа след първата доза, като по този начин се блокира пикът на болката, който по наши данни е на 6 постоперативен час и се въздейства на периферната сенситизация след оперативната намеса. Тази периферна сенситизация може да е причина за вторично възникване на централна сенситизация.
4. Прием на Енетра на 12 час след първоначално получената доза, за да се въздейства върху реактивното възпаление, водещо до оток и персистиране на болката.
5. Последващите приеми на Енетра са на 12 часа.

Медикаментът се приема за не повече от 5 дни. Няма опасност от възникване на интоксикация от Енетра, защото максималната доза на нимезулида е 400мг разпределена в 4 приема. Приема на препарата за 5 дни не създава условия за развитие на хепатотоксичност.

## VI. ИЗВОДИ

1. При използване на нимезулид 30 мин. преди оперативно отстраняване на ретенирани трети долночелюстни молари се получава добро повлияване на всички компоненти на болката.
2. Интензитетът на постоперативната болка проучен по VAS е най-висок на 6 час след операцията.
3. Не се установява връзка между пола на пациента и интензитета на болката, независимо от наличието на статистически тенденции за по-интензивна болка при мъжете.
4. Налице са промени в серумните нива на IL-6, които се обуславят от травматичността на проведената оперативна намеса.
5. Доказа се ефективността в изпреварващото приложение на Енетра като функция на времето по отношение на качество и интензитет на болката.
6. Установи се, че преемптивното приложение на медикаменти не влияе върху постоперативния оток.
7. Налице е корелация по отношение на локализацията на отока и приемания медикамент.

## **VII. ПРИНОСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Научни (теоретични) приноси**

1. За първи път в България се провежда проучване за ефективността на преемптивната аналгезия в Оралната хирургия
2. За първи път у нас се изследват серумните нива на SP и IL-6 по-повод оперативни намеси в Оралната хирургия.
3. Разработи се алгоритъм за повлияване на постоперативната болка след екстракция на ретениран трети долночелюстен молар.

### **Научно-приложни приноси**

1. Потвърди се липсата на корелация между пол, възраст и усещане за болка.
2. Потвърди се влиянието на тревожността преди извършване на оперативна намеса върху серумните нива на SP, което ни лишава от възможността за използване на този тахикинин като маркер на болката и възпалението.
3. Потвърди се повишаването на IL-6 при оперативното отстраняване на трети молари.

## **VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Публикации, свързани с дисертационния труд**

1. Assessment of Postoperative Pain Intensity after Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium And Placebo In Removal Of Impacted Mandibular Third Molars. Neychev D, Simitchiev K, Pechalova P, Atanasov D. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2016; 15 (4); pp 42-46.
2. A Comparative Study of the Effect of Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium or Placebo on Postoperative Edema After Extraction of Impacted Third Molars. Neychev D, Simitchiev K, Chenchev I, Atanasov D. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2016; 15(5): pp 74-79.
3. Changes in Serum Levels of IL-6 in the Early Postoperative Period after Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium and Placebo in Removal of Impacted Mandibular Third Molars. Neychev D, Stanimirova I, Simitchiev K, Murdjeva M, Atanasov D. International Journal of Surgery and Medicine. DOI:10.5455/ijsm.mandibular-third-molar.

### **Научни съобщения, свързани с дисертационния труд**

1. Д. Нейчев, Ив. Ченчев, Д. Атанасов. Преемптивна аналгезия в оралната хирургия. Сборник научни трудове юбилейна научна сесия “45 години факултет дентална медицина Пловдив”
2. Д. Нейчев, Ив. Ченчев, Д. Атанасов. Ретенция на вторите долночелюстни молари- диагностика и лечение. (Клинични случаи). Сборник научни трудове юбилейна научна сесия “45 години факултет дентална медицина Пловдив” Пловдив 2015
3. Д. Нейчев, Ив. Ченчев. Атипична ретенция на долночелюстни молари: ”Kissing molars”. Scientific research of the Union of scientists Plovdiv, International Conference of Young Scientists, 11-13 June 2015

Настоящият труд отговаря на изискванията за етика в научните проучвания и е обсъден в Комисията по научна етика при МУ – Пловдив.