

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola N. Lađević

**RADIKALNA NEFREKTOMIJA – EFEKTI  
INTRAOPERATIVNE PRIMENE MALIH  
DOZA LEKOVA MAGNEZIJUM-SULFATA  
I KETAMINA NA INTENZITET  
AKUTNOG POSTOPERATIVNOG BOLA**

doktorska disertacija

Beograd, 2026.



UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Nikola N. Lađević

**RADICAL NEPHRECTOMY – EFFECTS  
OF INTRAOPERATIVE  
ADMINISTRATION OF LOW-DOSE  
MAGNESIUM SULFATE AND KETAMINE  
ON ACUTE POSTOPERATIVE PAIN  
INTENSITY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026



**Mentor:** Prof. dr Zoran Džamić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. Prof. dr Jelena Nešović Ostojić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Aleksandar Jančić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Vesna Šuljagić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske Akademije, Univerziteta odbrane u Beogradu



***Hteo bih da izrazim svoju zahvalnost:***

*Mentoru, Prof. dr Zoranu Džamiću, na velikoj pomoći i podršci kao i savetima i komentarima koji su umnogome doprineli da disertacija ima ovakav finalni oblik;*

*Članovima komisije: Prof. dr Jeleni Nešović Ostojić, Prof. dr Aleksandru Janičiću i Prof. dr Vesni Šuljagić, koji su svojim korisnim savetima doprineli oblikovanju ove disertacije;*

*Mojim koleginicama i kolegama sa Klinike za urologiju i Odeljenja anestezije i reanimacije pri Klinici za urologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, na ogromnoj pomoći u prikupljanju podataka i moralnoj podršci tokom izrade ove teze;*

*Mojoj porodici, na ljubavi, strpljenju i podršci.*

**Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:**

1. Kreiranju koncepta teze: Prof. dr Zoran Džamić, Prof. dr Nebojša Lađević;
2. Prikupljanju podataka: klin. asist. dr Jelena Jovičić, klin. asist. dr Vesna Jovanović, klin. asist. dr Nataša Petrović, dr Branka Terzić, dr Miloš Lazić;
3. Formalnoj analizi: Prof. dr Zoran Džamić, Prof. dr Nebojša Lađević, Prof. dr Ivana Likić Lađević;
4. Istraživanju: Prof. dr Zoran Džamić, klin. asist. dr Vesna Jovanović; klin. asist. dr Svetlana Srećković;
5. Metodologiji: Prof. dr Zoran Džamić;
6. Superviziji: Prof. dr Zoran Džamić, Prof. dr Aleksandar Janičić;
7. Pisanju – originalni nacrt: Prof. dr Zoran Džamić;
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: Prof. dr Zoran Džamić, Prof. dr Aleksandar Janičić.

# **RADIKALNA NEFREKTOMIJA – EFEKTI INTRAOPERATIVNE PRIMENE MALIH DOZA LEKOVA MAGNEZIJUM-SULFATA I KETAMINA NA INTENZITET AKUTNOG POSTOPERATIVNOG BOLA**

## **SAŽETAK**

**Uvod i cilj:** Ketamin i magnezijum-sulfat ( $MgSO_4$ ) su antagonisti NMDA receptora koji deluju putem različitih mehanizama. Preklinički podaci ukazuju da je njihova analgetička interakcija sekvencijalno zavisna: ketamin primenjen pre  $MgSO_4$  produkuje sinergistički antinocicepcijski efekat, dok obrnuta sekvenca dovodi do antagonizma. Cilj ove studije bio je kliničko testiranje ove hipoteze kod pacijenata podvrnutih otvorenoj radikalnoj nefrektomiji.

**Materijal i metode:** U ovoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji, 208 pacijenata planiranih za elektivnu otvorenu radikalnu nefrektomiju primilo je dva uzastopna intravenska bolusa intraoperativno: Lek A neposredno posle indukcije anestezije, Lek B deset minuta kasnije. Agensi su bili ketamin 0,2 mg/kg,  $MgSO_4$  15 mg/kg ili placebo (0,9% NaCl) u svih devet mogućih kombinacija. Primarni ishodi bili su intenzitet postoperativnog bola (NRS 0–10, u mirovanju i pri pokretu) i kumulativna intravenska potrošnja morfina, praćeni na 14 vremenskih tačaka tokom 48 sati. Sekundarni ishodi uključivali su sedaciju, mučninu, povraćanje i prisustvo halucinacija.

**Rezultati:** Sekvenca ketamin→ $MgSO_4$  (K→Mg) statistički značajno je smanjila NRS score bola u poređenju sa placebom na više vremenskih tačaka: 30 minuta, 3 sata, 12 sati, 20 sati, 24 sata i 32 sata postoperativno, pri čemu razlike na 30 minuta i 3 sata prevazilaze minimalnu klinički važnu razliku od 2 NRS poena. Sekvenca  $MgSO_4$ →ketamin (Mg→K) nije se razlikovala od placeba ni na jednoj vremenskoj tački. Kumulativna potrošnja morfina bila je uporediva između svih podgrupa. Nisu zabeležene halucinacije ni psihotomimetički događaji. Ni K→K ni Mg→Mg nisu ispoljile analgetičku superiornost u poređenju sa placebom, što isključuje doznu aditaciju i potvrđuje sinergistički karakter K→Mg sekvence.

**Zaključak:** Intraoperativna primena ketamina praćena  $MgSO_4$  (K→Mg) obezbeđuje klinički značajnu postoperativnu analgeziju posle otvorene radikalne nefrektomije; obrnuta sekvenca (Mg→K) ne pruža benefit u poređenju sa placebom. Ovi nalazi predstavljaju prvu kliničku potvrdu sekvencijalno zavisnog NMDA receptorskog

antagonizma i podržavaju K→Mg protokol kao bezbednu i jednostavnu dopunu multimodalnoj perioperativnoj analgeziji.

**Ključne reči:** ketamin; magnezijum-sulfat; antagonist NMDA receptora; postoperativni bol; radikalna nefrektomija; sekvencijalno zavisna analgezija; multimodalna analgezija; centralna senzitivizacija

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:**

# **RADICAL NEPHRECTOMY – EFFECTS OF INTRAOPERATIVE ADMINISTRATION OF LOW-DOSE MAGNESIUM SULFATE AND KETAMINE ON ACUTE POSTOPERATIVE PAIN INTENSITY**

## **ABSTRACT**

**Background and Objectives:** Ketamine and magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) are NMDA receptor antagonists that act through distinct mechanisms. Preclinical data indicate that their analgesic interaction is sequence-dependent: ketamine administered before MgSO<sub>4</sub> produces synergistic antinociception, whereas the reversed sequence is antagonistic. This study aimed to test this hypothesis clinically in patients undergoing open radical nephrectomy.

**Materials and Methods:** In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 208 patients scheduled for elective open radical nephrectomy received two sequential intravenous boluses intraoperatively: Drug A immediately after induction of anesthesia, Drug B 10 minutes later. Agents were ketamine 0.2 mg/kg, MgSO<sub>4</sub> 15 mg/kg, or placebo (0.9% NaCl) in all nine possible combinations. Primary outcomes were postoperative pain intensity (NRS 0–10, at rest and on movement) and cumulative intravenous morphine consumption, assessed at 14 time points over 48 hours. Secondary outcomes included sedation, nausea, vomiting, and the presence of hallucinations.

**Results:** The ketamine→MgSO<sub>4</sub> (K→Mg) sequence significantly reduced NRS pain scores compared to placebo at multiple time points, including 30 minutes, 3 hours, 12 hours, 20 hours, 24 hours, and 32 hours postoperatively, with differences at 30 minutes and 3 hours exceeding the minimum clinically important difference of 2 NRS points. The MgSO<sub>4</sub>→ketamine (Mg→K) sequence did not differ from placebo at any time point. Cumulative morphine consumption was comparable across groups. No hallucinations or psychomimetic events were observed. Neither K→K nor Mg→Mg achieved analgesic superiority over placebo, excluding dose additivity as the mechanism and confirming the synergistic character specific to the K→Mg sequence.

**Conclusion:** Intraoperative ketamine followed by MgSO<sub>4</sub> (K→Mg) provides clinically meaningful postoperative analgesia after open radical nephrectomy; the reversed sequence (Mg→K) offers no benefit over placebo. These findings provide the first clinical confirmation of sequence-dependent NMDA receptor antagonism and

support the K→Mg protocol as a safe, simple addition to multimodal perioperative analgesia.

**Keywords:** ketamine; magnesium sulfate; NMDA receptor antagonist; postoperative pain; radical nephrectomy; sequence-dependent analgesia; multimodal analgesia; central sensitization

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Epidemiology

**UDK number:**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Karcinom bubrežnih ćelija – epidemiologija i globalni značaj.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Histopatološke karakteristike i faktori rizika za razvoj         karcinoma bubrežnih ćelija.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Hirurško lečenje karcinoma bubrega – radikalna nefrektomija.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Specifičnosti lumbotomijskog hirurškog pristupa         i njihov uticaj na postoperativni bol.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 Akutni postoperativni bol – definicija,         epidemiologija i kliničke determinante.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6 Hronični postoperativni bol – definicija prema MKB-11,         incidencija i faktori rizika.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7 Opioidna analgezija u postoperativnom periodu – prednosti,         ograničenja i opioid-sparing paradigma.....</b>	<b>9</b>
<b>1.8 Patofiziologija postoperativnog bola – nocicepcija         i periferna senzitivizacija.....</b>	<b>10</b>
<b>1.9 Centralna senzitivizacija i wind-up fenomen         – patofiziološka osnova hiperalgezije.....</b>	<b>12</b>
<b>1.10 N-metil-D-aspartat receptor – molekularna arhitektura         i mehanizmi aktivacije.....</b>	<b>13</b>
<b>1.11 Preemptivna i preventivna analgezija – konceptualna osnova         i klinički dokazi.....</b>	<b>15</b>
<b>1.12 Ketamin – farmakologija, mehanizmi delovanja         i perioperativna analgezija .....</b>	<b>16</b>
<b>1.13 Magnezijum-sulfat – biohemija, mehanizmi analgezije         i klinički dokazi.....</b>	<b>18</b>
<b>1.14 Kombinacija ketamina i magnezijum-sulfata – molekularna         interakcija i in vitro sinergizam.....</b>	<b>20</b>
<b>1.15 Pretklinički dokazi zavisnosti analgetičkog efekta         od redosleda primene.....</b>	<b>22</b>
<b>1.16 Klinička istraživanja kombinovane primene ketamina i magnezijum-         sulfata u perioperativnoj analgeziji.....</b>	<b>23</b>

1.17	Skale za procenu intenziteta postoperativnog bola.....	25
1.18	Istraživačka praznina u literaturi i naučno opravdanje studije.....	26
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	28
3.	MATERIJAL I METODE.....	32
3.1	Tip studije.....	32
3.2	Mesto i vreme izvođenja istraživanja.....	33
3.3	Veličina uzorka i izračunavanje statističke snage.....	33
3.4	Selekcija ispitanika .....	33
3.5	Randomizacija i zaslepljivanje.....	34
3.6	Preoperativna procena i prikupljanje podataka.....	35
3.7	Anestezijski protokol.....	35
3.8	Hirurška procedura.....	36
3.9	Postoperativni protokol analgezije.....	37
3.10	Instrumenti za procenu ishoda.....	37
3.11	Vremenski okvir postoperativnog praćenja i mernih tačaka.....	38
3.12	Statistička analiza .....	39
4.	REZULTATI .....	44
4.1	Demografske i kliničke karakteristike ispitanika.....	44
4.2	Postoperativni bol u mirovanju (NRS skala).....	47
4.3	Postoperativni bol pri pokretu (NRS skala).....	51
4.4	Postoperativna potrošnja morfina i vreme do prve analgezije.....	53
4.5	Bezbednosni profil – neželjeni efekti.....	55
4.6	Uticaj intraoperativnih faktora specifičnih za radikalnu nefrektomiju..	59
4.7	Analgetički efekat magnezijum-sulfata na nivou farmakološke klase.....	65
4.8	Prediktori intenziteta postoperativnog bola .....	66
4.9	Validacija skala bola – konvergentna validnost NRS i VRS.....	68
4.10	Analiza intenziteta postoperativnog bola po starosnim grupama.....	71
4.11	Odnos između preoperativnih očekivanja i stvarnog intenziteta bola – analiza 'expectation gap' .....	74
5.	DISKUSIJA .....	78
6.	ZAKLJUČCI .....	101
7.	LITERATURA .....	104

## 1. UVOD

### 1.1 Karcinom bubrežnih ćelija – epidemiologija i globalni značaj

Karcinom bubrežnih ćelija (engl. Renal Cell Carcinoma, RCC) predstavlja najčešći maligni tumor bubrežnog parenhima u odrasloj populaciji i jedan od onkološki i epidemiološki najrelevantnijih uroloških tumora savremene medicine. Prema podacima Globalnog registra za kancer (GLOBOCAN 2020), procenjeno je 431.288 novih slučajeva RCC-a i oko 179.368 smrtnih ishoda od ove bolesti širom sveta tokom 2020. godine, što ovaj malignom svrstava na 12. mesto po učestalosti svih karcinoma na globalnom nivou (Bukavina i sar., 2022; Cirillo i sar., 2024). Globalna starosno-standardizovana stopa incidencije (ASR) iznosi 4,6 na 100.000 stanovnika godišnje, pri čemu je kod muškaraca (6,1/100.000) znatno viša nego kod žena (3,1/100.000), u skladu sa opservacijom da se ovaj tumor približno dvaput češće dijagnostikuje kod muškaraca, bez obzira na geografski region (Cirillo i sar., 2024; Bray i sar., 2018). Globalni pondus RCC-a neproporcionalno opterećuje razvijene zemlje: karcinom bubrega (engl. renal cancer) se ubraja u šest vodećih novih dijagnoza kod muškaraca i deveti po redu kod žena u razvijenom svetu (Capitanio i sar., 2019).

Prema novijim projekcijama koje koriste podatke GLOBOCAN 2022. registra i modeluju demografske trendove do 2050. godine, broj godišnje dijagnostikovanih slučajeva RCC-a mogao bi porasti za čak 72%, dostigavši oko 746.000 novih slučajeva, prevashodno usled demografskog starenja svetske populacije i dalje rastuće prevalencije modifikovanih faktora rizika (Bukavina i sar., 2022). Ova projektovana ekspanzija tereta RCC-a ima direktne implikacije na planiranje onkoloških i hirurških kapaciteta, uključujući i potrebu za efikasnim perioperativnim protokolima u svim bolničkim sistemima koji zbrinjavaju ovu populaciju.

Geografska distribucija incidencije RCC-a pokazuje izrazitu neravnomernost. Najviše stope beleže se u Severnoj Americi (ASR = 12,2/100.000), zatim u Australiji i Novom Zelandu (10,2/100.000) i Evropi (9,5/100.000 – ukupno za oba pola), dok su stope u Aziji i Africi znatno niže (2,8 i 1,8/100.000, respektivno) (Cirillo i sar., 2024). Unutar Evrope postoji značajna varijabilnost: Litvanija i Češka Republika beleže jedne od najviših registrovanih stopa na kontinentu (14,5 i 14,42/100.000, respektivno, uz kumulativni rizik od 2,83% u Češkoj), dok su mediteranske i balkanske zemlje generalno

u nižem rangu, mada sa uzlaznim trendom koji prati rastuću prevalenciju faktora rizika i poboljšanje dijagnostičke infrastrukture (Bukavina i sar., 2022; Ferlay i sar., 2018). U Republici Srbiji incidencija RCC-a beleži kontinuiran porast u poslednjih dvadeset godina, u skladu sa opisanim panevropskim trendom.

Starosna distribucija pacijenata sa RCC-om pokazuje jasnu dominaciju starije populacije: prosečna starost u momentu dijagnoze iznosi 64 godine, pri čemu se najveći broj slučajeva dijagnostikuje između 65. i 74. godine života, dok je bolest retka kod osoba mlađih od 45 godina, ponekad u sklopu naslednih sindroma (von Hippel-Lindau, HLRCC i slično) (American Cancer Society, 2023). Polni odnos incidencije – otprilike 2:1 u korist muškaraca – konzistentno se beleži u svim populacionim registrima i pripisuje se višoj prevalenciji faktora rizika kao što su pušenje i gojaznost u muškoj populaciji, ali i potencijalnim hormonalnim protektivnim efektima estrogena (Capitanio i sar., 2019). Kumulativni životni rizik od razvoja RCC-a kod muškaraca iznosi oko 2,02% (1 od 46), dok je kod žena taj rizik nešto niži – oko 1,03% (1 od 80) (American Cancer Society, 2023).

Prognostički, RCC se odlikuje izrazito bimodalnim preživljavanjem u zavisnosti od stadijuma bolesti u momentu dijagnoze. Petogodišnje preživljavanje u lokalizovanom stadijumu (T1-T2, N0, M0) dostiže i do 93%, zahvaljujući napretku hirurškog lečenja i sve češćem slučajnom otkrivanju malih bubrežnih lezija primenom kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonancije (MRI) u dijagnostičkoj obradi drugih oboljenja (Capitanio i sar., 2019; Cirillo i sar., 2024). Nasuprot tome, bolesnici sa metastatskom bolešću (M1) imaju petogodišnje preživljavanje svega oko 12–16%, uprkos revolucionarnim promenama u terapijskom algoritmu koje su doneli inhibitori kontrolnih tačaka imunskog odgovora i kombinovana imunoterapija u poslednjih deset godina (Cirillo i sar., 2024; Motzer i sar., 2018). Upravo ova izrazita razlika u prognozi između stadijuma čini kurativnu hirurgiju u lokalizovanom stadijumu apsolutnim prioritetom lečenja.

## **1.2 Histopatološke karakteristike i faktori rizika za razvoj karcinoma bubrežnih ćelija**

Karcinom bubrežnih ćelija nije jedinstvena bolest već heterogena grupa malignih epitelnih tumora sa različitim morfološkim, genetskim i kliničkim karakteristikama.

Svetloćelijski karcinom (engl. clear cell RCC, ccRCC) je daleko najčešći histološki podtip – čini 75–80% svih slučajeva RCC-a – i karakteriše se inaktivacijom tumor supresorskog gena VHL na hromozomu 3p, što dovodi do konstitutivne aktivacije HIF-VEGF ose i snažne angiogeneze koja čini osnovu patogeneze ovog tumora (Bukavina i sar., 2022; Capitanio i sar., 2019). Papilarni RCC (pRCC) čini oko 15% slučajeva i deli se na podtip 1 (tromostabilno ponašanje) i podtip 2 (agresivniji, sa mutacijama FH gena). Hromofobni RCC čini oko 5% i generalno ima povoljniju prognozu. Preostali histološki entiteti – sarkomatoidni, translokacioni, mucinozni, onkocitni karcinom i drugi – zajedno čine manji udeo, ali imaju važne dijagnostičke i terapijske implikacije (Bukavina i sar., 2022; Moch i sar., 2016).

Etiologija RCC-a je multifaktorijalna, sa jasno identifikovanim nepromenljivim i promenljivim faktorima rizika. Pušenje cigareta predstavlja jedan od najsnažnijih i najbolje dokumentovanih faktora rizika sa relativnim rizikom (RR) od 1,3–2,0 za teške pušače, i procenjuje se da je odgovorno za 20–30% svih slučajeva RCC-a kod muškaraca (Capitanio i sar., 2019; Ferlay i sar., 2018). Gojaznost, definisana kao indeks telesne mase (ITM)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, povećava rizik od RCC-a za oko 36% po svakih 5 kg/m<sup>2</sup> porasta ITM, sa mehanizmom koji obuhvata hiperinsulinemiju, povišene nivoe insulina sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) i hroničnu niskostepensku inflamaciju u masnom tkivu (Chow i sar., 2000; Renehan i sar., 2008). Arterijska hipertenzija, prisutna u značajnoj prevalenciji u populaciji pacijenata sa RCC-om, povećava rizik od 1,4–2,0 puta, pri čemu se mehanizmi objašnjavaju ishemijskom renalnog parenhima, aktivacijom renin-angiotenzinskog sistema i oksidativnim stresom (Hidayat i sar., 2017).

Nasledni sindromi čine manji ali klinički značajan deo RCC-a. Von Hippel-Lindau (VHL) sindrom uzrokuje bilateralne, multifokalne ccRCC uz hemangioblastome CNS-a i mrežnjače, kao i feohromocitom (Latif i sar., 1993). Hereditarni leiomyomatosis i RCC (HLRCC), Birt-Hogg-Dube sindrom, hereditarni papilarni RCC tip 1 (mutacije MET gena) i sukciat-dehidrogenaza-deficijentni RCC (SDH-RCC) su drugi genetski definisani entiteti koji zahtevaju specifične terapijske i skrining pristupe (Menko i sar., 2009). U kliničkom kontekstu ove disertacije – pacijenti sa operabilnim RCC-om koji su kandidati za radikalnu nefrektomiju – nasledni sindromi su retki ali ne zanemarivi, jer utvrđivanje genetske podloge ima implikacije na kontralateralni bubreg i porodično testiranje.

### 1.3 Hirurško lečenje karcinoma bubrega – radikalna nefrektomija

Hirurško otklanjanje tumora i dalje predstavlja jedini kurativni modalitet lečenja lokalizovanog i lokalno uznapređovalog karcinoma bubrega, a radikalna nefrektomija ostaje standardna procedura kod tumora koji nisu podobni za parcijalnu nefrektomiju zbog veličine, lokalizacije ili anatomskih odnosa (Correa i sar., 2019). Radikalna nefrektomija podrazumeva en bloc eksciziju bubrega zajedno sa okolnim masnim tkivom kroz prethodno otvaranje Gerotove fascije, ipsilateralnom nadbubrežnom žlezdom (kada postoji klinička indikacija) i, prema indikaciji na osnovu preoperativnih snimaka, regionalnim retroperitonealnim limfnim čvorovima. U zavisnosti od veličine i pozicije tumora, anatomije pacijenta i hirurških preferencija, operacija se može izvesti bočnim rezom (lumbotomijom), transperitonealnim pristupom kroz anteriornu laparotomiju ili laparoskopski (uključujući i robotski asistiranu laparoskopiju) (Gill i sar., 2007).

Parcijalna nefrektomija – resekcija samo tumora uz uski rub zdravog tkiva – postala je preferirana opcija za tumore ispod 4 cm (T1a) u resektabilnoj poziciji, a preporučuje se i za tumore T1b (4–7 cm) kada je tehnički izvodljiva, s ciljem očuvanja renalne funkcije (Capitano i sar., 2019). Međutim, za tumore T2 i T3 stadijuma, tumore koji zahvataju bubrežnu venu ili donju šuplju venu, kao i kod pacijenata sa nepovoljnom anatomijom, radikalna nefrektomija ostaje procedura izbora (Correa i sar., 2019). U studijskoj populaciji koja je bila predmet istraživanja ove disertacije, svi bolesnici su podvrgnuti otvorenoj radikalnoj nefrektomiji lumbotomijskim pristupom, što je pristup koji se dominantno koristio na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu studije i koji ima specifičan uticaj na profil postoperativnog bola.

Laparoskopska radikalna nefrektomija, uvedena u kliničku praksu početkom 1990-ih godina, postala je globalni standard minimalno invazivnog lečenja lokalizovanog RCC-a. Komparativne studije koje su poredile otvorenu i laparoskopsku nefrektomiju dosledno su pokazale prednosti laparoskopskog pristupa u smislu manjeg gubitka krvi, kraćeg bolničkog boravka i bržeg povratka svakodnevnim aktivnostima (Alper i Yuksel, 2016). Međutim, ključan i klinički kontrainuitivan nalaz proistekao je iz studija koje su merile postoperativni intenzitet bola: postoperativni NRS i VAS skori bola u prvih 24 sata nisu se statistički značajno razlikovali između otvorene i laparoskopske nefrektomije u većini prospektivnih studija (Alper i Yuksel, 2016; Thurm i sar., 2022). Štaviše, incidencija hroničnog postoperativnog bola na 2 i 6 meseci posle operacije bila je

ekvivalentna između oba pristupa (Alper i Yuksel, 2016). Ovi nalazi sugeriraju da intenzitet i hroničnost postoperativnog bola posle nefrektomije nisu primarno određeni veličinom kožnog reza, već dubinom tkivne traume, volumenom muskularne disekcije, stepenom nervne povrede i prisustvom komplikacija kao što su lezija pleure ali i resekcije rebra – većina faktora je prisutna bez obzira na operativni pristup (Troppmann i sar., 2010).

#### **1.4 Specifičnosti lumbotomijskog hirurškog pristupa i njihov uticaj na postoperativni bol**

Lumbotomija – bočni (engl. flank) rez koji prolazi između 10. i 11. ili 11. i 12. rebra ili ispod 12. rebra na ipsilateralnoj strani tumora – obezbeđuje direktan retroperitonealni pristup bubrežnoj loži bez ulaska u trbušnu duplju, čime se smanjuje rizik od intraperitonealnih komplikacija (adhezije, ileus, povrede creva) karakterističnih za transperitonealni pristup (Correa i sar., 2019; Desai i sar., 2005). Incizija tipično prolazi kroz tri mišićna sloja – musculus latissimus dorsi (u zavisnosti od visine i dužine reza), musculus obliquus abdominis externus i musculus obliquus abdominis internus, a u dubljim slojevima kroz musculus transversus abdominis i Gerotovu fasciju – uz obaveznu retrakciju tkiva i, u slučajevima tumora gornjeg pola ili krupnijih tumora, resekciju 11. ili 12. rebra radi proširenja ekspozicije operativnog polja (Correa i sar., 2019; Thurm i sar., 2022).

Resekcija rebra je intraoperativni faktor koji ima najizdašniji uticaj na intenzitet postoperativnog bola u ovoj populaciji. Periost rebra bogato je inervisan interkostalnim nervima, a resekcija neizbežno podrazumeva neku meru oštećenja ovih nerava – što se manifestuje neuropatskom komponentom bola u postoperativnom periodu (Srivastava i sar., 2003). Istraživanja konzistentno pokazuju da pacijenti sa resekcijom rebra imaju statistički i klinički značajno viši NRS skor bola u mirovanju i pokretu tokom prvih 48 sati posle operacije, a neuropatska komponenta može perzistirati mesecima i biti faktor rizika za razvoj hroničnog postoperativnog bola (CPSP) (Thurm i sar., 2022; Richebe i sar., 2018). Pored resekcije rebra, intraoperativna lezija pleure – koja se javlja u 5–15% lumbotomija, naročito kod tumora gornjeg pola – dovodi do pneumotoraksa ili hemotoraksa i neophodnog postavljanja pleuralnog drena, što dramatično pogoršava bol pri dubokom disanju, kašlju i mobilizaciji pacijenta (Atmaca i sar., 2009).

Pozicija pacijenta tokom lumbotomije – bočni prelomljeni položaj sa hiperekstenzijom trupa na operativnom stolu – izaziva opsežno istezanje paravertebralnih i abdominalnih mišića i ligamenata koje, samo po sebi, doprinosi postoperativnom muskuloskeletnom bolu. Dugotrajna istezanje tkiva operativnim retraktorima izaziva ishemično oštećenje i mikrotraumatizaciju mišićnih vlakana, što pokreće perifernu inflamatornu kaskadu i nocicepciju. Svi ovi faktori zajedno čine lumbotomijsku radikalnu nefrektomiju jednom od bolnijih operacija u urologiji i abdominalnoj hirurgiji, sa izraženom somatskom komponentom bola koja je direktno zavisna od obima muskularne disekcije, potrebe za resekcijom rebra i prisustva pleuralne komplikacije (Alper i Yuksel, 2016; Thurm i sar., 2022).

### **1.5 Akutni postoperativni bol – definicija, epidemiologija i kliničke determinante**

Akutni postoperativni bol (APB) definisan je kao bol koji nastaje kao direktna posledica hirurškog zahvata i pratećeg tkivnog oštećenja, tipično traje do 7 dana po operaciji, mada u komplikovanijim slučajevima može biti prisutan i do mesec dana (Kehlet i Dahl, 2003; Rawal, 2016). Uprkos decenijama istraživanja i napretku farmakoterapije, APB i dalje ostaje nedovoljno kontrolisan u kliničkoj praksi: istraživanja konzistentno pokazuju da 20–80% hirurških pacijenata, u zavisnosti od vrste operacije i primenjenog protokola analgezije, iskusi umereni do jaki bol u ranom postoperativnom periodu (Kehlet i Dahl, 2003). Ovaj terapijski jaz ima merljive kliničke posledice: produženu hospitalizaciju, povišenu stopu komplikacija, otežano psihičko funkcionisanje i pogoršanje kvaliteta života pacijenata u postoperativnom periodu.

Akutni postoperativni bol posle radikalne nefrektomije lumbotomijskim pristupom opisuje se kao bol umerenog do jakog intenziteta koji zahteva sistematski i individualizovan terapijski pristup. Vremenski profil bola karakteriše se naglim porastom neposredno po buđenju iz anestezije, sa pikom intenziteta u prvih 30 do 60 minuta postoperativno, a zatim postupnim smanjenjem tokom narednih 24 do 48 sati (Gorlin i sar., 2016; Alper i Yuksel, 2016). Visok procenat pacijenata u ovoj operativnoj grupi zahteva parenteralnu primenu opioida – morfinsku titraciju – već u prvom satu po operaciji, što ukazuje na nedovoljnu efikasnost standardnih protokola bez specifičnih adjuvanata NMDA-blokirajućeg mehanizma u ovoj populaciji (Aubrun i sar., 2012).

Na intenzitet akutnog bola posle radikalne nefrektomije utiče niz intraoperativnih i preoperativnih faktora. U domenu intraoperativnih faktora, već opisana resekcija rebra i lezija pleure imaju najizraženiji uticaj. Pored njih, statistički značajan prediktivni uticaj imaju: operativna strana (leva vs. desna – asimetrija nije konzistentno dokazana), trajanje operacije (svaki sat operacije povišava rizik za intenzivniji bol), intraoperativni gubitak krvi i transfuzija eritrocita (koja je marker kompleksnosti operacije), kao i stepen mišićne retrakcije i opseg limfne disekcije (Alper i Yuksel, 2016; Thurm i sar., 2022). U domenu preoperativnih faktora, konzistentno su identifikovani: preoperativni hronični bol i redovna preoperativna upotreba analgetika, preoperativna anksioznost i katastrofizacija bola, ranija loša iskustva sa postoperativnim bolom, preoperativna senzitivizacija (merena testovima kondicioniranog bola – CPM) i genetski polimorfizmi koji utiču na opioidne receptore i enzime metabolizma analgetika (Yang i sar., 2019; Kehlet i sar., 2006).

Neophodnost adekvatne kontrole bola u ovoj populaciji ne potiče isključivo iz etičkih razloga. Nedovoljno kontrolisan bol u ranom postoperativnom periodu ima niz klinički merljivih negativnih posledica: smanjenje vitalnog kapaciteta pluća do 40–50% od preoperativne vrednosti usled bolnog ograničavanja disanja (tzv. splinting fenomen), što povišava rizik od atelektaza i pneumonije; produženo zadržavanje u jedinici intenzivnog lečenja; smanjen Mobility Index Score koji je prediktor funkcionalnog oporavka; produžena hospitalizacija i povišen rizik od tromboembolijskih komplikacija; poremećaj sna; simpatička aktivacija koja povišava kardiovaskularni rizik (Sinatra, 2010). Osim toga, posebno je klinički relevantan sada dobro dokumentovan odnos između intenziteta APB-a i verovatnoće razvoja hroničnog postoperativnog bola, koji se danas smatra jednom od najozbiljnijih komplikacija hirurških zahvata.

## **1.6 Hronični postoperativni bol – definicija prema MKB-11, incidencija i faktori rizika**

Hronični postoperativni bol (engl. Chronic Postsurgical Pain, CPSP) definisan je kao bol koji nastaje ili se pogoršava u intenzitetu posle hirurškog zahvata, perzistira duže od tri meseca od momenta operacije, lokalizovan je u zoni hirurškog reza ili u dermatomu odgovarajućeg innervacionog područja, a isključuju se drugi uzroci bola kao što su rekurentna maligna bolest ili hronična infekcija (Schug i sar., 2019; Treede i sar., 2019). Uvođenje CPSP-a kao posebnog dijagnostičkog entiteta u Međunarodnu klasifikaciju bolesti, jedanaesto izdanje (MKB-11), 2019. godine – pod šifrom MG30.21 –

predstavljalo je važan korak u standardizaciji definicije i olakšalo je multinacionalno praćenje, poređenje studija i razvoj preventivnih strategija (Schug i sar., 2019; Moka i sar., 2025). Pre ovog konsenzusa, CPSP je bio definisan različito u različitim studijama – od 2 meseca do godinu dana persistencije – što je dovelo do dramatičnih razlika u prijavljenoj incidenciji i otežavalo poređenje rezultata.

Incidencija CPSP-a varira dramatično u zavisnosti od tipa operativnog zahvata, što reflektuje razlike u obimu tkivne povrede i nerva, intraoperativnom pristupu i patofiziologiji bola specifičnoj za svaku operativnu regiju (Rosenberger i Pogatzki-Zahn, 2022; Moka i sar., 2025). Studije izveštavaju o incidencijama od 50 do 85% posle amputacije ekstremiteta, 11 do 57% posle mastektomije, 30 do 55% posle kardihirurških zahvata, 5 do 65% posle torakotomije i 5 do 63% posle reparacije ingvinalne hernije (Kehlet i sar., 2006; Rosenberger i Pogatzki-Zahn, 2022). U populaciji pacijenata podvrgnutih nefrektomiji – i otvorenoj i laparoskopskoj – incidencija CPSP-a na dva meseca po operaciji procenjena je na 11 do 28,6%, dok je na šest meseci niža, oko 4 do 8,6%, što sugerise da se značajan deo ovih bolova spontano povlači između dva i šest meseci (Alper i Yuksel, 2016; Simanski i sar., 2003). Ovi podaci imaju klinički značaj jer definišu ciljanu populaciju za preventivne intervencije.

Faktori rizika za razvoj CPSP-a klasifikuju se u preoperativne, intraoperativne i postoperativne. Preoperativni faktori koji su konzistentno dokumentovani u literaturi uključuju: ženski pol, mladu životnu dob (paradoksalno, mlađi pacijenti češće razvijaju CPSP nego stariji), preoperativni hronični bol bilo koje etiologije, preoperativnu anksioznost i depresiju, genetske faktore (polimorfizmi COMT, GCH1, OPRM1 i CACNG2 gena), centralnu senzitivizaciju merenu kvantitativnim senzornim testiranjem (QST) i conditioned pain modulation (CPM) testom, i neuropatske karakteristike preoperativnog bola (Hoofwijk i sar., 2016; . Intraoperativni faktori obuhvataju: tip hirurške procedure i stepen oštećenja nerava, trajanje operacije, intraoperativni nivo opioida (koji može paradoksalno povišavati postoperativni bol putem mehanizma opioidima indukovane hiperalgezije) i primenu regionalnih tehnika analgezije (Kehlet i sar., 2006; Rosenberger i Pogatzki-Zahn, 2022). Postoperativni faktori koji su od posebnog značaja su: intenzitet akutnog postoperativnog bola u prvih 24 do 48 sati, kvalitet analgezije u neposrednom postoperativnom periodu i prisustvo neuropatske komponente bola u ranoj fazi oporavka (Rosenberger i Pogatzki-Zahn, 2022).

Posebno je klinički relevantan konzistentno dokumentovan prediktivni odnos između intenziteta APB-a i razvoja CPSP-a. Pacijenti koji su iskusili intenzivan bol u ranom postoperativnom periodu imaju dvostruki do trostruki povišeni rizik od razvoja CPSP-a u poređenju sa onima koji su imali adekvatno kontrolisan bol (Gan, 2017). Ovaj nalaz – koji je potvrđen u brojnim prospektivnim studijama i meta-analizama – fundamentalno opravdava strategije preemtivne i preventivne analgezije: ako se intenzitet APB-a može efikasno smanjiti perioperativnom intervencijom, može se očekivati i redukcija incidencije CPSP-a (Glare i sar., 2019; . Ovo je direktna motivacija za istraživanje primene NMDA antagonista u studiji opisanoj u ovoj disertaciji.

### **1.7 Opioidna analgezija u postoperativnom periodu – prednosti, ograničenja i opioid-sparing paradigma**

Opioidi su decenijama bili osnova postoperativnog analgezijskog protokola, zahvaljujući svom snažnom, brzo nastupajućem analgetskom efektu posredovanom aktivacijom mi-opioidnih receptora u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Morfin, fentanil, hidromorfon HCl, oksimorfon i tramadol najšire su primenjivani u kliničkim uslovima, pri čemu je morfin intravenskim putem i dalje referentni analgetik za parenteralnu postoperativnu analgeziju u većini ustanova (Kehlet i Dahl, 2003). Analgetski efekat opioida nastupa brzo, dozno je zavisao i konzistentno efektivan za bol umerenog do jakog intenziteta bez obzira na vrstu operacije ili etiologiju bola, što ih čini nezamenjivim analgeticima u akutnim kliničkim situacijama.

Međutim, primena opioida praćena je nizom neželjenih efekata koji ozbiljno ograničavaju njihovu bezbednu i dugotrajnu primenu. Respiratorna depresija – najteži i potencijalno smrtonosni neželjeni efekat – nastaje usled aktivacije centralnih mi-opioidnih receptora u respiratornom centru u produženoj moždini i posebno je rizična u prvim satima postoperativno, kada se aditivan efekat opioida kombinuje sa rezidulanim anestheticima (Kehlet i Dahl, 2003). Mučnina i povraćanje (PONV) javljaju se u 30 do 70% pacijenata koji primaju opioide i predstavljaju najčešći razlog nezadovoljstva pacijenata postoperativnom negom, produžavaju vreme u sali za buđenje i otežavaju ranu mobilizaciju (Kehlet i Dahl, 2003; Gorlin i sar., 2016). Postoperativni ileus – pareza creva uzrokovana blokadom peristaltičkih mi-opioidnih receptora u gastrointestinalnom traktu – produžava hospitalizaciju i povećava troškove lečenja. Prekomerna sedacija, pruritis, retencija urina, kognitivni poremećaji i, pri dugoročnoj upotrebi, razvoj tolerancije i

fizičke zavisnosti, dopunjuju profil neželjenih efekata koji čine potragu za opioid-štedećim strategijama kliničkim imperativom (Kehlet i Dahl, 2003).

Fenomen opioidima indukovane hiperalgezije (OIH) zaslužuje posebnu kliničku pažnju. OIH je paradoksalna pojava pojačane percepcije bola koja nastaje kao posledica same primene opioida, a ne bolesti, i mehanistički je potpuno odvojena od tolerancije. Na molekularnom nivou, OIH je posredovana: aktivacijom NMDA receptora glutamatom čiji se nivo povećava usled opioidima indukovane dezinhibicije, desenzitizacijom mi-opioidnih receptora putem beta-arestina, aktivacijom spinalne ciklooksigenaze-2 i prostaglandinskog puta, i smanjenjem ekspresije glutamatnih transportera (GLT-1 i GLAST) koji uklanjaju glutamat iz sinapse (Chu i sar., 2008). Klinički, OIH se manifestuje kao paradoksalni porast intenziteta bola pri eskalaciji doze opioida, širenje hiperalgezije van zone inicijalne povrede i povišena senzitivnost na bolne stimulse. Ključno zapažanje je da antagonisti NMDA receptora – uključujući ketamin i magnezijum – mogu blokirati mehanizme koji su odgovorni i za centralnu senzitivaciju vezanu za hirurški bol i za OIH, što ih čini dvostruko vrednim adjuvantima u perioperativnoj analgeziji (De Kock i sar., 2007; Laskowski i sar., 2011).

Opioid-sparing paradigma – smanjenje ukupne doze opioida u perioperativnom periodu primenom komplementarnih ne-opioidnih analgetika – postala je standardni cilj savremene perioperativne medicine i osnova koncepta ubrzanog oporavka posle operacije (engl. Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) (Kehlet i Dahl, 2003). Ovaj pristup podrazumeva istovremenu primenu analgetika koji deluju na različite nivoe nociceptivnih puteva – perifernu inflamaciju, centralnu senzitivaciju, silaznu modulaciju – kako bi se postigla adekvatna kontrola bola uz minimizaciju opioidnih neželjenih efekata. U okviru ERAS protokola za urologiju i nefrektomiju, preemtivna primena acetaminofena, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), gabapentinoida i selektivnih antagonista NMDA receptora sve češće se inkorporira kao standardni deo protokola (Kehlet i Dahl, 2003; Gorlin i sar., 2016).

## **1.8 Patofiziologija postoperativnog bola – nocicepcija i periferna senzitivacija**

Bol koji nastaje kao posledica hirurškog zahvata rezultat je kompleksnog procesa koji počinje od perifernog tkivnog oštećenja i završava se u moždanoj kori, uz modulaciju na svakom nivou nociceptivnog puta (Woolf i Thompson, 1991). Razumevanje ovog

procesa preduslov je za racionalan razvoj farmakoloških intervencija koje ga ometaju na specifičnim nivoima i u specifičnim vremenskim prozorima.

Primarna aferentna nocicepcija počinje od aktivacije nociceptora – slobodnih nervnih završetaka Ad i C vlakana u perifernom tkivu. Hirurška incizija direktno aktivira mehanički osetljive nociceptore putem mehaničke deformacije tkiva, a paralelno pokreće kaskadu biohemijskih signala koji proširuju i amplifikuju nociceptivni signal. Na mestu hirurške lezije oštećene ćelije, mastoćelije, makrofagi i trombociti oslobađaju tzv. 'zapaljensku supu' (inflammatory soup) koja sadrži bradikinin, prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), histamin, serotonin, supstancu P, kalikrein i kalijumske jone (Ji i sar., 2018). Ovi medijatori direktno aktiviraju nociceptore i, što je patofiziološki važnije, snižavaju njihov prag aktivacije – fenomen koji nazivamo perifernom senzitivacijom.

Periferna senzitivacija (PS) definisana je kao porast transdukcione senzitivnosti primarnih aferentnih nociceptora koji nastaje kao direktna posledica tkivne traume i zapaljenja (Richebe i sar., 2018; Woolf i Thompson, 1991). Na molekularnom nivou, PS se postiže: fosforilacijom termičkih receptora (TRPV1) koji senzitivni su na toplotu i kiselost, fosforilacijom natrijskih kanala (Nav1.7, Nav1.8) koji povišavaju ekscitabilnost nervnog vlakna, upregulacijom kalcijumskih kanala koji povećavaju presinapsno oslobađanje glutamata i supstance P, i direktnom aktivacijom prostaglandinima putem EP receptora koji smanjuju aktivacioni prag nociceptora putem PKA signalizacije (Ji i sar., 2018; Petrenko i sar., 2003). Klinički korelat periferne senzitivacije je primarna hiperalgezija – pojačana percepcija bola na mestu tkivne povrede, lako prepoznatljiva kod operisanih pacijenata kao bolnost pri pritisku na operativni rez ili okolno tkivo.

Neurogena inflamacija predstavlja mehanizam kojim aktivirani primarni aferentni neuroni retrogradno oslobađaju proinflamatorne neuropeptide – supstancu P, CGRP (engl. Calcitonin Gene-Related Peptide) i glutamat – iz perifernih nervnih završetaka na mesto tkivnog oštećenja (Ji i sar., 2018). Supstanca P aktivira NK-1 receptore na mastocitima, krvnim sudovima i makrofagima, izazivajući vazodilataciju, povišenu vaskularnu permeabilnost i degranulaciju mastocita, što dalje amplifikuje perifernu inflamatornu reakciju. CGRP potencira ovo dejstvo inhibišući razgradnju supstance P i direktno senzitivišući nociceptore. Na ovaj način, periferni nociceptori nisu pasivni 'detektori oštećenja' već aktivni akteri koji pojačavaju i produžavaju inflamatorni odgovor – tzv.

neuroimuno-endokrini krug (Ji i sar., 2018). Razumevanje ovog kruga ključno je jer objašnjava zašto periferene antiinflamatorne intervencije (NSAIL, steroidi) same nisu dovoljne za prevenciju centralne senzitivacije pri opsežnim hirurškim zahvatima.

### **1.9 Centralna senzitivacija i wind-up fenomen – patofiziološka osnova hiperalgezije**

Centralna senzitivacija (CS) predstavlja jedan od temeljnih koncepata savremene neurobiologije bola i direktno je relevantna za razumevanje patofiziologije postoperativnog bola i tranzicije ka hroničnom bolu (Woolf, 1983; Latremoliere i Woolf, 2009). CS je definisana kao pojačanje ekscitatorne sinaptičke aktivnosti u neuronima centralnog nervnog sistema – primarno neuronima zadnjih rogova kičmene moždine (ZRKM) – koje nastaje kao posledica prolongirane ili intenzivne aktivnosti perifernih nociceptora i vodi ka izmenjenom obrađivanju senzornih informacija (Woolf i Chong, 1993). Za razliku od periferne senzitivacije koja je lokalizovana na mestu tkivne povrede, CS menja globalnu aktivnost nociceptivnog sistema, zbog čega se njeni efekti ne ograničavaju na operativno polje.

Wind-up fenomen je električka manifestacija temporalne sumacije u neuronima ZRKM i najraniji eksperimentalni marker CS. Kada se nociceptivni input ponavljano dostavlja kratkim intervalima (0.3–1 Hz), odgovor motoneurona i interneurona ZRKM progresivno raste – amplifikacija je vremenski zavisna i ne nastaje pri istoj frekvenciji stimulacije mijelinizovanih Ad vlakana (Mendell, 1966; Woolf i Thompson, 1991). Ovaj fenomen je posledica vremenskog zbrajanja sporih EPSP-a posredovanih aktivacijom NMDA receptora glutamatom: svaki sukcesivni sinaptički input traje duže nego interval između impulsa i dolazi do kumulativne depolarizacije koja progressivno uklanja naponski zavisni  $Mg^{2+}$  blok NMDA receptora, otvarajući kanal i pokrećući kalcijumski influks koji inicira intracelularne signalne puteve CS (Woolf i Thompson, 1991; Dickenson i Sullivan, 1987). Woolf i Thompson (1991) su u veoma značajnoj studiji pokazali da i kompetitivni (D-CPP) i nekompetitivni (MK-801) antagonisti NMDA receptora blokiraju wind-up i sprečavaju razvoj facilitacije fleksornog refleksa, direktno dokazujući ključnu ulogu NMDA receptora u indukciji CS.

Na molekularnom nivou, indukcija i održavanje CS u sinapsama ZRKM obuhvata kompleksne, međusobno isprepletene mehanizme: presinapsno oslobađanje glutamata,

supstance P i CGRP iz centralnih terminalnih vlakana nociceptivnih neurona, postsinapsnu aktivaciju AMPA i metabotropnih glutamatnih receptora (mGluR1/5), akutnu fosforilaciju NR1 i NR2B subjedinica NMDA receptora putem PKC i CaMKII, intracelularni porast  $Ca^{2+}$  koji aktivira kalmodulin i dalje kinaze, ushodnu regulaciju spinalnih ciklooksigenaza i sintezu PGE2, te aktivaciju transkripcijskih faktora (pCREB, pERK) koji vode dugoročnim genskim promenama (Ji i sar., 2018; Latremoliere i Woolf, 2009). Rezultat ovih promena je stanje neuralne hiperekscitabilnosti koje – ako perzistira dovoljno dugo – postaje autonomno i nezavisno od perifernog tkivnog nociceptivnog inputa. Ova tranzicija od zavisnog ka autonomnom stanju hiperekscitabilnosti analogna je procesu konsolidacije dugotrajne sinaptičke potencijacije (LTP) i smatra se jednim od ključnih mehanizama tranzicije akutnog u hronični bol (Latremoliere i Woolf, 2009).

Silazna (descendentna) modulacija – descendentni putevi od moždanog debla i limbičkog sistema koji moduliraju nociceptivnu transmisiju u ZRKM – doprinose i olakšanju i inhibiciji CS. Noradrenergički i serotoninergički silazni putevi koji deluju putem alfa-2 adrenergičkih receptora (inhibitorni) i 5-HT3 receptora (facilitacioni) su glavni modulatori, uz endogeni opioidni sistem koji putem mi, delta i kapa receptora ostvaruje inhibitorni efekat na presinapsnom i postsinapsnom mestu u ZRKM (Ji i sar., 2018). Poremećaj ravnoteže između facilitacijskih i inhibitornih silaznih uticaja – sa dominacijom facilitacijskih – doprinosi razvoju i persistenciji CS. Stresni i psihosocijalni faktori moduliraju silaznu kontrolu bola putem hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine, što objedinjuje psihosocijalne faktore rizika (anksioznost, depresija, katastrofizacija) sa neurobiološkim mehanizmima CS i delom objašnjava psihosomatsku komponentu CPSP-a (Ossipov i sar., 2010).

### **1.10 N-metil-D-aspartat receptor – molekularna arhitektura i mehanizmi aktivacije**

N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor je jonotropni glutamatni receptor koji je od fundamentalnog značaja za sinaptičku plastičnost, učenje i memoriju, ali i za patofiziologiju akutnog i hroničnog bola (Petrenko i sar., 2003; Woolf i Thompson, 1991). Svrstava se u porodicu jonotropnih glutamatnih receptora zajedno sa AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina) i kainatnim receptorima, ali ima

jedinstvene biofizičke karakteristike koje ga čine posebno važnim u kontekstu nocicepcije i analgezije.

Molekularno, NMDA receptor je heterotetramerni proteinski kompleks koji se u svom najčešćem obliku sastoji od dve obavezne NR1 (GluN1) subjedinice i dve NR2 (GluN2A-D) ili NR3 (GluN3A-B) subjedinice, pri čemu kombinacija specifičnih subjedinica određuje funkcionalne karakteristike receptora (Petrenko i sar., 2003; Ji i sar., 2018). NR1 subjedinica neophodna je za formiranje funkcionalnog jonskog kanala i sadrži vezujuće mesto za obigatorne ko-agoniste glicin i D-serin. NR2 subjedinice (A, B, C, D) sadrže vezujuće mesto za glutamat (agonist) i  $Mg^{2+}$  (naponski zavisni bloker), i određuju kinetiku receptora i modulaciju signalizacije. NR2A-sadržavajući receptori imaju brže kinetike aktivacije/inaktivacije i veću verovatnoću otvaranja kanala, dok su NR2B-sadržavajući receptori dominantni u spinalnim nociceptivnim neuronima i posebno relevantni za CS i wind-up (Ji i sar., 2018). NR2C karakteriše niska konduktansa i mala senzitivnost na  $Mg^{2+}$ , dok NR2D ima izuzetno sporo vreme raspada. NR3 subjedinice, koje se vezuju za glicin a ne glutamat, imaju modulatornu ulogu i smanjuju senzitivnost na  $Mg^{2+}$  blokadu i  $Ca^{2+}$  permeabilnost.

Aktivacija NMDA receptora zahteva simultano ispunjenje četiri uslova – tzv. 'gate' model: (1) vezivanje glutamata za NR2 subjedinicu, (2) vezivanje glicina ili D-serina za NR1 subjedinicu ('ko-agonistički zahtev'), (3) adekvatna depolarizacija postsinaptičke membrane i (4) disocijacija endogenog  $Mg^{2+}$  iz jonskog kanala (Mayer i sar., 1984; Petrenko i sar., 2003). Ova višestruka kapija aktivacije čini NMDA receptor jedinstvenim senzorom za koincidenciju – aktivira se jedino kada su istovremeno prisutni i presinaptički nociceptivni signal (glutamat) i postsinaptička aktivnost (depolarizacija). Upravo ova karakteristika objašnjava zašto NMDA receptori igraju ključnu ulogu u Hebb-ovom učenju i – u patološkim uslovima bola – u indukciji CS: kanal se 'otključava' samo kada je frekvencija nociceptivnog signala dovoljno visoka da izazove adekvatnu depolarizaciju, što je mehanizam wind-up fenomena.

Naponski zavisna blokada jonskog kanala endogenim  $Mg^{2+}$  je posebno važna u kontekstu nocicepcije i farmakologije NMDA antagonista (Mayer i sar., 1984). Pri fiziološkom mirovnom membranskom potencijalu (oko -70 mV),  $Mg^{2+}$  se nalazi unutar jonskog kanala i fizički blokira protok katjona ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) čak i kada su agonisti vezani za receptor. Tek kada dođe do adekvatne depolarizacije membrane – pri visokoj

frekvenciji nociceptivnih impulsa – električno polje u membrani 'isteruje'  $Mg^{2+}$  iz kanala, omogućavajući influks  $Ca^{2+}$  koji pokreće unutrašnje signalne kaskade. Ovaj naponski zavisni mehanizam blokade magnezijumom ima fundamentalne farmakološke implikacije: egzogeno primenjeni magnezijum-sulfat – koji povišava ekstracelularnu i, u određenoj meri, intracelularnu koncentraciju  $Mg^{2+}$  – pojačava ovu endogenu blokadu, čime se postiže analgetski efekat koji je zavisna od napona membrane. S druge strane, ketamin ulazi u jonski kanal koji je već otvoren (open-channel blokada) i blokira ga unutar njega. Ova komplementarnost mehanizama – blokada u stanju odmora za magnezijum vs. blokada u aktiviranom stanju za ketamin – farmakološka je osnova njihove sinergistične interakcije (Liu i sar., 2001a; Vujović i sar., 2021).

### **1.11 Preemptivna i preventivna analgezija – konceptualna osnova i klinički dokazi**

Preemptivna analgezija, u svojoj originalnoj definiciji, podrazumeva primenu analgetskog tretmana pre početka hirurškog nociceptivnog stimulusa, sa ciljem modulacije centralnog nociceptivnog odgovora i prevencije ili smanjenja centralne senzitivacije (Woolf i Chong, 1993). Konceptualna osnova ovog pristupa proistekla je iz fundamentalnih eksperimenata Woolfa (1983), koji je pokazao da C-vlaknima-indukovana centralna hiperekscitabilnost može biti prevenirana ali ne i ugašena kada NMDA antagonist bude primenjen pre, a ne posle nociceptivnog stimulusa. Richmond i sar. (1993), u kliničkoj studiji na 60 pacijentkinja podvrgnutih abdominalnoj histerektomiji, pokazali su da doza morfina neophodna za prevenciju centralne hipersenzibilnosti primenjena pre operacije iznosi samo jednu desetinu doze neophodne za ukidanje već uspostavljene centralne senzitivacije (Richmond i sar., 1993). Ovaj nalaz ima jasne implikacije za kliničku praksu i direktno motiviše primenu preemptivne analgezije u studiji opisanoj u ovoj disertaciji.

Međutim, kasnija sistematska istraživanja preemptivne analgezije u kliničkim uslovima pokazala su da jednostavna vremenski zasnovana definicija – 'pre vs. posle reza' – nije dovoljna za konzistentan klinički efekat (Richebe i sar., 2018). Randomizovane kontrolisane studije koje su poredile analgetike date pre vs. posle incizije u identičnim dozama su dale mešovite rezultate, što je dovelo do uvođenja koncepta preventivne analgezije (engl. preventive analgesia) kao širi, mehanistički zasnovaniji okvir (Richebe i sar., 2018). Preventivna analgezija podrazumeva svaku intervenciju koja smanjuje centralnu senzitivaciju i time redukuje APB ili CPSP – bez obzira na vremenski odnos

prema inciziji, sve dok intervencija neutrališe nociceptivni uticaj koji bi inače vodio CS. Ovaj širi koncept prepoznaje da su perioperativno primenjena anestezija i analgezija u kombinaciji efikasniji pristup od intervencije u jednom jedinom vremenskom trenutku pre reza.

U kliničkoj praksi, preemtivna i preventivna analgezija realizuju se kroz multimodalni pristup koji kombinuje analgetike koji deluju na različite ciljeve u nociceptivnom putu. Preporučeni perioperativni analgetski adjuvanti koji su stekli robusne dokaze efikasnosti uključuju: acetaminofen (centralni i periferni mehanizmi), NSAID i COX-2 inhibitori (inhibicija periferne i spinalne ciklooksigenaze), gabapentin i pregabalin (blokada alpha-2-delta subjedinice voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala, smanjenje presinapsnog oslobađanja glutamata i supstance P), lidokain intravenski (blokada natriumskih kanala, antiinflamatorni efekat), alfa-2 agonisti klonidin i deksmedetomidin (aktivacija silaznih noradrenergičkih inhibitornih puteva) i antagonisti NMDA receptora – ketamin i magnezijum-sulfat (Gorlin i sar., 2016; Kehlet i Dahl, 2003). Aditivni i sinergistički učinci kombinovane terapije posebno su izraženi u slučaju kada se kombinuju agense sa komplementarnim mehanizmima delovanja, što je farmakodinamska osnova multimodalnog pristupa i direktna motivacija za kombinovanu primenu ketamina i magnezijuma.

### **1.12 Ketamin – farmakologija, mehanizmi delovanja i perioperativna analgezija**

Ketamin (2-(2-hlorfenil)-2-(metilamino)cikloheksan-1-one) je fenciklidinski derivat koji je u kliničku upotrebu uveden 1970. godine kao disocijativni anestetik. Primenjuje se kao racemična smesa (R i S enantiomera) ili kao S-enantiomer (esketamin), pri čemu S(+) ketamin ima oko 3 do 4 puta jači afinitet za NMDA receptor od R(-) ketamina i stoga pokazuje veću analgetsku potenciju po jedinici doze (Barreveld i sar., 2013; Moon i Smith, 2021). Primarni mehanizam analgetskog delovanja ketamina zasniva se na nekompetitivnoj blokadi NMDA receptora vezivanjem za fenciklidinsko (PCP) vezujuće mesto unutar jonskog kanala, koje je dostupno isključivo kada je kanal u otvorenom, aktiviranom stanju – mehanizam koji se u literaturi označava kao 'open-channel' blokada ili 'use-dependent' blokada (Petrenko i sar., 2003; Moon i Smith, 2021). Ova karakteristika blokade je klinički fundamentalna: ketamin može blokirati NMDA kanal tek kada su nociceptivni neuroni u stanju aktivne nociceptivne transmisije, što ga

čini selektivnijim za patološki aktivirane puteve bola u poređenju sa endogenom fiziološkom NMDA aktivnošću.

Pored primarne NMDA antagonizacije, ketamin ostvaruje analgetski efekat kroz nekoliko sekundarnih mehanizama od kojih su klinički najrelevantniji: (1) aktivacija miopioidnih receptora pri visokim subanestezijskim dozama, što objašnjava deo opioid štedećeg (sparing) efekta; (2) blokada voltažno-zavisnih natriumskih kanala (Nav1.7, Nav1.8), što doprinosi lokalnom analgetskom efektu i antiepileptičkim svojstvima; (3) interakcija sa monoaminergičkim sistemima – inhibicija preuzimanja noradrenalina i serotonina, što aktivira silazne inhibitorne puteve i može doprineti antidepresivnim efektima koji su u žiži savremenih istraživanja; (4) antagonizam muskarinskih i nikotinskih receptora; i (5) antiinflamatorni efekat posredovan smanjenjem produkcije proinflamatornih citokina (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) iz aktiviranih makrofaga (Moon i Smith, 2021; Gorlin i sar., 2016). Svest o ovim višestrukim mehanizmima pomaže razumevanju raznolikosti kliničkih primena ketamina i kompleksnosti njegovog interakcijskog profila.

Farmakokinetiski, ketamin je visoko liposolubilno jedinjenje ( $\log P$  3,06) sa visokim volumenom distribucije od 3 L/kg, što objašnjava brzi prodor u centralni nervni sistem i kratko trajanje analgetskog efekta po jednokratnom bolusu. Poluvreme eliminacije iznosi 2 do 3 sata. Metaboliše se primarno u jetri putem N-demetilacije posredovane CYP3A4 i CYP2B6 do aktivnog metabolita norketamina, koji zadržava oko 33% analgetske potencije matičnog jedinjenja i može doprinositi produženom efektu pri prolongiranoj infuziji. Norketamin se dalje metaboliše do neaktivnih hidrosimetabolita koji se ekskretuju urinom. Nijedna klinički relevantna akumulacija pri standardnim analgetičkim dozama nije dokumentovana čak ni kod pacijenata sa umerenim oštećenjem renalne ili hepatičke funkcije (Moon i Smith, 2021).

Subanestetičke doze, konvencionalno definisane kao intravenski bolus  $\leq 0,5$  mg/kg ili infuzija  $\leq 0,3$  mg/kg/sat, ispoljaju snažan analgetski i NMDA-modulatorni efekat uz minimalan ekscitatorni efekat na CNS i bez klinički relevantnog psihotomimetičnog efekta pri adekvatnoj primeni (Gorlin i sar., 2016). Doza od 0,2 mg/kg koja je korišćena u studiji opisanoj u ovoj disertaciji odgovara donjoj granici ovog analgetičkog opsega i posebno je konzervativna, što minimalizuje rizik od neželjenih efekata pri zadržavanju analgetičke efikasnosti.

Klinički dokazi o efikasnosti subanestetičkih doza ketamina kao perioperativnog analgetika obimni su i generalno konzistentni kroz veći broj sistematskih pregleda i meta-analiza sa različitim hirurškim populacijama. Gorlin i sar. (2016) u sveobuhvatnom preglednom radu pokazuju da perioperativna primena ketamina smanjuje NRS/VAS skor bola u mirovanju i pokretu, ukupnu potrošnju opioida i incidencu opioidnih neželjenih efekata u prvih 48 sati posle operacije kroz nekoliko hirurških procedura. Meyer-Frießem i sar. (2022), u sistematskom pregledu i meta-analizi devet randomizovanih kontrolisanih studija kod pacijenata sa perioperativnom primenom ketamina, pokazali su klinički relevantno smanjenje kumulativne potrošnje morfina za 97,3 mg u prvih 24 sata i za 186,4 mg u prvih 48 sati (Meyer-Frießem i sar., 2022). Wang i sar. (2021), u meta-analizi RCT studija sa S-ketaminom, potvrdili su smanjenje NRS skora bola u mirovanju na 4, 12 i 24 sata postoperativno i redukciju opioidnih zahteva u istom vremenskom okviru (Wang i sar., 2021). Khan i sar. (2023), u preglednom radu koji je obuhvatio RCT studije i sistematske preglede objavljene između 2018. i 2022. godine, zaključuju da je smanjenje postoperativnih opioidnih zahteva najkonzistentniji efekat perioperativnog ketamina – dokumentovan u grudnoj, ortopedskoj, barijarijskoj, ginekološkoj i digestivnoj hirurgiji – mada je trajanje efekta varijabilno između studija (Khan i sar., 2023).

Profil neželjenih efekata subanestetičkih doza ketamina generalno je povoljan. Psihotomimetični efekti – halucinacije, disocijacija i noćne more – beleže se u blago povišenoj incidenciji u poređenju sa placeboom pri subanestetičkim dozama, ali su tipično blagog intenziteta i kratkotrajne i bez klinički relevantnih posledica (Wang i sar., 2021; Moon i Smith, 2021). Kardiovaskularna stimulacija – porast krvnog pritiska i srčane frekvencije posredovan centralnom simpatičkom aktivacijom i inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina – minimalno je izražena pri analgetičkim dozama. Povraćanje je retko pri analgetičkim dozama bez benzodiazepinskog premediciranja. Hepatotoksičnost je opisana isključivo pri hroničnoj intenzivnoj primeni (kod rekreativnih korisnika i kod pacijenata na dugotrajnoj infuziji) i nije relevantna za perioperativnu jednokratnu primenu (Moon i Smith, 2021).

### **1.13 Magnezijum-sulfat – biohemija, mehanizmi analgezije i klinički dokazi**

Magnezijum ( $Mg^{2+}$ ) je, nakon kalijuma, drugi najzastupljeniji intracelularni katjon u organizmu, sa ukupnim sadržajem od oko 21 do 28 g kod odraslog čoveka. Oko 60% ukupnog magnezijuma deponuje se u kostima, oko 20% u skeletnoj muskulaturi i

20% u ostalim tkivima, dok serumski nivo (normalne vrednosti 0,7–1,05 mmol/L) predstavlja samo 1% ukupnih zaliha i stoga nije pouzdan indikator ukupnog telesnog statusa magnezijuma (Guo i sar., 2015; Urits i sar., 2021). Magnezijum učestvuje u više od 300 enzimskih reakcija, uključujući ATP sintezu, replikaciju DNK, translaciju RNK, sintezu proteina i regulaciju aktivnosti voltažno-zavisnih kalcijumskih i kalijumskih kanala. Njegova uloga u regulaciji neuromišićne ekscitabilnosti – generalno inhibitorna, antagonistička kalcijumu – čini ga fiziološkim 'kočničarom' preekscitabilnih stanja u nervnom sistemu.

U kontekstu nocicepcije, magnezijum ispoljava antinocicepcione efekte putem dva osnovna mehanizma. Primarni mehanizam je naponom-zavisna blokada jonskog kanala NMDA receptora, koja je detaljno opisana u prethodnom poglavlju: endogeni  $Mg^{2+}$  pri negativnom membranskom potencijalu zauzima specifično vezujuće mesto unutar NMDA kanala i blokira influks  $Ca^{2+}$  bez obzira na to da li su glutamat i glicin vezani za receptor (Mayer i sar., 1984). Egzogeni, intravenski primenjeni magnezijum-sulfat povišava ekstracelularnu koncentraciju  $Mg^{2+}$  a posredno i unutar jonskog kanala NMDA receptora pojačavajući ovu endogenu blokadu. Sekundarni mehanizam obuhvata blokadu voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala (VOCC) tipa N i P/Q koji posreduju presinapsno oslobađanje neurotransmitera uključujući glutamat i supstancu P u spinalnim sinapsama, čime se smanjuje nociceptivni input u ZRKM (Guo i sar., 2015; Urits i sar., 2021). Pored ovih centralnih mehanizama, perifernu komponentu analgetskog efekta magnezijuma može objasniti antiinflamatorni efekat: smanjenje produkcije prostaglandina inhibicijom fosfolipaze A2 i smanjenje oslobađanja proinflamatornih citokina.

Ključna razlika između mehanizma delovanja magnezijuma i ketamina na NMDA receptor je u stanju receptora koje svaki od njih preferentno blokira: magnezijum blokira kanal primarno u stanju odmora (zatvoreni kanal pri negativnom membranskom potencijalu), dok ketamin blokira kanal isključivo u otvorenom, aktiviranom stanju (Liu i sar., 2001a). Ovo razlikovanje nije samo akademskog karaktera već ima direktne farmakološke implikacije za sekvencu primene ova dva leka, što će biti elaborirano u posebnom poglavlju. Bitno je naglasiti da oba leka dele isti jonski kanal kao metu blokade unutar NMDA receptorskog kompleksa, ali se vezuju za različita mesta unutar njega: ketamin za fenciklidinsko vezujuće mesto, magnezijum za posebno  $Mg^{2+}$ -vezujuće mesto.

Klinički dokazi o perioperativnoj primeni magnezijuma akumulirali su se kroz decenije istraživanja, ali su dugo bili nekonzistentni u pogledu magnitute efekta, što se objašnjava heterogenošću primenjivanih doza, vremenskog protokola primene, populacija i ishoda. Choi i sar. (2021) u sveobuhvatnoj (tkzv. umbrella) analizi sistematskih pregleda i meta-analiza (14 sistematskih pregleda i obnovljenom meta-analizi 47 RCT studija), koja je najaktuelniji konsolidovani pregled dokaza, pokazali su statistički značajno smanjenje postoperativnog skora bola i potrošnje analgetika pri perioperativnoj primeni magnezijuma (Choi i sar., 2021). Avci i sar. (2024), u sistematskom pregledu i meta-analizi fokusiranoj na opštu abdominalnu hirurgiju, potvrdili su smanjenje NRS/VAS skora bola mereno na 6 i 24 sata postoperativno i redukciju kumulativne potrošnje opioida (Avci i sar., 2024). Postoje i meta-analize koje su pronašle koristan efekat magnezijuma u ortopedskoj (u nekoliko od 11 RCT studija), spinalnoj, kardiohirurškoj i ginekološkoj hirurgiji, mada su veličine efekta varijabilne i zavise od specifičnih karakteristika primenjene intervencije (Guo i sar., 2015; Choi i sar., 2021).

Preporučene doze magnezijum-sulfata za perioperativnu analgetičku primenu iznose 15 do 50 mg/kg u intravenskom bolusu, pri čemu je konzistentno potvrđeno da je efekat zavisao od primene pre ili tokom hirurškog stimulusa (preemptivni ili intraoperativni pristup), za razliku od primene isključivo preoperativno bez nastavka kontinuirane primene tokom operacije (Guo i sar., 2015; Urits i sar., 2021). U studiji opisanoj u ovoj disertaciji korišćena je doza od 15 mg/kg u bolusu – doza u donjem opsegu terapijskih doza – što je konzervativni pristup koji minimalizuje rizik od neželjenih efekata. Neželjeni efekti magnezijuma pri analgetičkim dozama – hipotenzija, bradikardija, prolongirano vreme buđenja iz anestezije i prolongirani neuromuskularni blok – retko se beleže pri preporučenim dozama i uz standardni hemodinamski monitoring i praćenje nivoa magnezijuma u serumu. Toksične manifestacije nastaju isključivo pri serumskim nivoima iznad 4 do 5 mmol/L (9,7–12,2 mg/dL), što je daleko izvan terapijskog opsega analgetičke primene (Urits i sar., 2021).

#### **1.14 Kombinacija ketamina i magnezijum-sulfata – molekularna interakcija i in vitro sinergizam**

Farmakološka osnova za kombinovanu primenu ketamina i magnezijuma proistekla je iz fundamentalnih in vitro studija koje su direktno merile interakciju ova dva

agensa na funkcionalnoj razini NMDA receptorskog kanala. Liu i sar. (2001a) su u pionirskim eksperimentima na *Xenopus oocitima* koji su ekspresirali rekombinantne NR1/NR2A i NR1/NR2B glutamatne receptore ispitali efekte  $Mg^{2+}$ , racemičnog ketamina, R(-)-ketamina, S(+)-ketamina i kombinacije  $Mg^{2+}$  sa S(+)-ketaminom na NMDA signalizaciju. Ključni nalaz studije bio je da ko-aplikacija  $Mg^{2+}$  i S(+)-ketamina dovodi do superaditivne (sinergistične) inhibicije NMDA-posredovanih depolarizacija:  $IC_{50}$  za  $Mg^{2+}$  smanjen je za više od 90% u prisustvu S(+)-ketamina u subinhibitornoj koncentraciji, i obrnuto –  $IC_{50}$  za S(+)-ketamin smanjen je za više od 90% u prisustvu  $Mg^{2+}$  u subinhibitornoj koncentraciji. Izoblografška analiza je nedvosmisleno potvrdila superaditivni (sinergistični) karakter ove interakcije, koji daleko prevazilazi ono što bi se očekivalo od prostog zbrajanja efekata oba agensa.

Liu i sar. (2001b) u pratećoj studiji proširili su istraživanje na trodimenzionalnu interakciju  $Mg^{2+}$ , S(+)-ketamina i inhalatornih anestetika (izofluran, sevofluran, desfluran) na NMDA receptore. Rezultati su pokazali da dodavanje  $Mg^{2+}$  potencira inhibitorni efekat inhalatornog anestetika na NMDA receptor za oko 20%, dodavanje S(+)-ketamina za oko 30%, dok kombinacija oba agensa potencira efekat inhalatornih anestetika za oko 50% (Liu i sar., 2001b). Ovi podaci imaju direktnu relevantnost za intraoperativni klinički kontekst studije ove disertacije, u kome su pacijenti bili pod inhalacionom anestezijom sevofluranom: prisustvo sevoflurana verovatno je potenciralo NMDA-blokadni efekat i ketamina i magnezijuma, što može biti faktor koji treba uzeti u obzir pri interpretaciji kliničkih rezultata.

Molekularna osnova sinergizma između ketamina i magnezijuma zasniva se na komplementarnosti mehanizama i vezujućih mesta unutar NMDA kanala. Ketamin se vezuje za fenciklidinsko (PCP) vezujuće mesto unutar unutrašnjosti jonskog kanala, dostupno isključivo kada je kanal otvoren. Magnezijum se vezuje za zasebno  $Mg^{2+}$ -specifično vezujuće mesto unutar kanala, koje se nalazi bliže ekstracelularnoj strani i zauzima i kada je kanal u otvorenom i kada je u zatvorenom stanju (dominantno pri negativnom membranskom potencijalu). Kada su oba agensa prisutna, postižu geometrijski komplementarnu blokadu bez međusobnog steričnog sukoba, što rezultuje u aditivnoj ili superaditivnoj blokadi protoka jona kroz kanal (Liu i sar., 2001a; Vujović i sar., 2021). Ovaj model može biti analogizovan fizičkom blokadom kroz dvostruko zaključana vrata – ni jedan od 'ključeva' sam po sebi nije dovoljan, ali zajedno blokiraju 'prolaz' (jonski protok) na dva nezavisna mehanizovana nivoa.

### 1.15 Pretklinički dokazi zavisnosti analgetičkog efekta od redosleda primene

Pored sinergizma kombinovane primene ketamina i magnezijuma, pretklinička istraživanja Grupe za farmakologiju bola Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu otkrila su neočekivanu i farmakološki fascinantnu dimenziju ove interakcije: njen karakter nije fiksiran, već je kritično zavisna od redosleda primene oba leka. Savić Vujović i sar. (2015) sprovedli su seriju precizno kontrolisanih eksperimenata na mužjacima Wistar pacova (200–250 g) koristeći tail-immersion test – standardni model akutnog nociceptivnog bola u kom se meri latencija povlačenja repa iz vodenog kupatila na  $55^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Životinje su primale magnezijum-sulfat (2,5–30 mg/kg, supkutano) i/ili ketamin (2,5–30 mg/kg, intraperitonealno) samostalno ili u kombinaciji, pri čemu je redosled primene sistematski varirao. Oba leka primenjena samostalno, bez obzira na dozu u ispitivanom opsegu, nisu ispoljila statistički značajan antinociceptivni efekat u tail-immersion testu. Kombinacija oba leka pri specifičnim doznim proporcijama (ketamin:magnezijum = 2,5:5, 5:5, 10:5 mg/kg) dovela je do značajnog sinergizma u inhibiciji nociceptivnog odgovora. Međutim, ovaj sinergizam se konzistentno javljao isključivo pri aplikaciji ketamina pre magnezijuma (K→Mg redosled), dok je obrnuti redosled (Mg→K) davao statistički i klinički neznačajne efekte (Savić Vujović i sar., 2015).

Vučković i sar. (2015) proširili su istraživanje koristeći formalinski model inflamatornog bola – koji je relevantni model za postoperativni bol jer uključuje perifernu inflamatornu komponentu – i ispitali trostruku kombinaciju morfin-ketamin-magnezijum sa sistematskom varijacijom redosleda primene ketamina i magnezijuma. Morfin (2,6 mg/kg intraperitonealno) primenjen samostalno dao je umereni antinociceptivni efekat u drugoj fazi formalinskog testa (inflamatorna faza). Magnezijum-sulfat (5 mg/kg supkutano) dao je statistički značajan efekat u drugoj fazi. Ketamin (5 i 30 mg/kg intraperitonealno) dao je efekat u drugoj fazi u opsegu doza. Kada je ispitivana trostruka kombinacija morfin-ketamin-magnezijum, magnezijum-sulfat (5 mg/kg) povećao je antinociceptivni efekat morfin-ketamin kombinacije isključivo kada je primenjen posle ketamina, a ne kada je ketaminu prethodio. Štaviše, kada je magnezijum primenjen pre ketamina u kontekstu triple kombinacije, izoblografska analiza registrovala je antagonistički efekat – efektivna doza ketamina neophodna za isti analgetički efekat bila je oko 1,6 puta viša nego sa samim ketaminom (95% CI: 1,2–2,4), statistički značajno. Ovi rezultati nedvosmisleno pokazuju da redosled primene magnezijuma i ketamina nije

terapijsko-indiferentni detalj, već farmakodinamski kritičan faktor koji određuje karakter njihove interakcije – sinergistički pri  $K \rightarrow Mg$ , antagonistički pri  $Mg \rightarrow K$ .

Orser i sar. (1997) su, u ranijoj studiji na pacovima, dokumentovali da hipomagnezijemija (niska serumska koncentracija  $Mg^{2+}$ ) povećava senzitivnost eksperimentalnih životinja na anesteziju ketaminom, što je konzistentno sa konceptom da endogeni  $Mg^{2+}$  tonično antagonizuje efekat ketamina na NMDA receptoru. Ovaj nalaz indirektno potvrđuje da stepen saturacije  $Mg^{2+}$ -vezujućeg mesta NMDA receptora – koji je posredno određen serumskim i tkivnim nivoom magnezijuma – modulira efikasnost ketaminove open-channel blokade (Orser i sar., 1997). Pri visokim nivoima  $Mg^{2+}$  (posle intravenske primene magnezijum-sulfata),  $Mg^{2+}$ -vezujuće mesto je saturirano, što može funkcionalno promeniti biofizičke karakteristike kanala i smanjiti pristupačnost fenciklinskog mesta za ketamin – potencijalni mehanizam antagonizma koji se javlja u  $Mg \rightarrow K$  redosledu primene.

Vujović i sar. (2021) u sveobuhvatnom preglednom radu koji sintetizuje sve dostupne pretkliničke i kliničke podatke o interakcijama ketamina i magnezijuma u lečenju bola zaključuju da  $K \rightarrow Mg$  redosled primene ima robustnu pretkliničku podršku za superiornost u poređenju sa  $Mg \rightarrow K$  redosledom, da je mehanizam ove asimetrije verovatno zasnovan na diferencijalnim mehanizmima blokade u zatvorenom vs. otvorenom stanju kanala, i da je klinička validacija ove hipoteze – koja do momenta publikacije nije bila sprovedena – neophodan korak ka translaciji pretkliničkih podataka u kliničku praksu (Vujović i sar., 2021).

### **1.16 Klinička istraživanja kombinovane primene ketamina i magnezijum-sulfata u perioperativnoj analgeziji**

Uprkos snažnoj pretkliničkoj farmakološkoj osnovi i jasnoj biološkoj verodostojnosti, klinička istraživanja kombinovane primene ketamina i magnezijuma u perioperativnoj analgeziji ostala su do sada ograničena u broju, metodološki heterogena i – što je najozbiljniji nedostatak – nisu u nijednom slučaju direktno ispitivala uticaj redosleda primene ova dva agensa na klinički ishod. Dostupne kliničke studije koristile su ili simultanu istovremenu primenu oba leka ili nisu specificirali redosled primene, zbog čega ne pružaju informacije koje bi direktno testirale hipotezu o sekvencnoj zavisnosti analgetičkog efekta.

Arikan i sar. (2016) sprovedli su dvostruko slepu, randomizovanu kontrolisanu kliničku studiju na 90 pacijenata koji su poredili postoperativni bol i potrošnju morfina između tri grupe: ketamin (0,5 mg/kg pri indukciji), magnezijum-sulfat (50 mg/kg u 10-minutnoj infuziji) i placebo. Ova studija nije koristila kombinovanu primenu oba agensa niti je analizirala redosled, ali je pokazala da oba agensa individualno smanjuju postoperativni bol i potrošnju morfina u poređenju sa placebom, bez međusobnog poređenja. Studija Arikan i sar. (2016) potvrdila je analgetičke efekte oba agensa primenjena izolovano, ali nije pružila informacije o njihovoj interakciji niti redosledu (Arikan i sar. 2016). Nekoliko studija u pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih spinalnoj fuziji koristilo je simultanu ko-infuziju ketamina i magnezijuma i prijavilo aditivno smanjenje potrošnje opioida u poređenju sa placebom, mada su mali uzorci i heterogenost protokola ograničavali generalizabilnost zaključaka (Jabbour i sar., 2014).

Pregled sistematske literature koji su sprovedli, identifikovao je ukupno nekoliko kliničkih studija koje su koristile kombinaciju ketamina i magnezijuma u perioperativnom kontekstu, pri čemu nijedna nije eksplicitno varirala redosled primene kao nezavisnu varijablu. U studijama gde su oba agensa primenjena simultano ili u nespecificovanom redosledu, rezultati su bili varijabilni, što može biti delom posledica upravo nekontrolisanog redosleda – ako je Mg→K redosled bio zastupljen u delu pacijenata, antagonistički efekt bi 'razblažio' sinergistički efekat K→Mg redosleda u zbiru, potencijalno maskirajući pravi efekt kombinacije. Ovo metodološko zapažanje dodatno naglašava neophodnost prospektivne studije sa eksplicitnom kontrolom redosleda, kakva je opisana u ovoj disertaciji (Vujović i sar. 2021).

Posebno je važno naglasiti da nijedna prethodna klinička studija – ni ona koja je koristila ketamin samostalno, ni ona koja je koristila magnezijum samostalno, ni ona koja je koristila oba agensa u kombinaciji – nije ispitivala ovu terapijsku intervenciju u populaciji pacijenata podvrgnutih otvorenoj radikalnoj nefrektomiji lumbotomijskim pristupom. Ova populacija ima specifičan profil bola koji je ranije detaljno opisan, te klinička relevantnost generalizacije podataka iz drugih hirurških populacija (abdominalna, ginekološka, ortopedska hirurgija) ostaje ograničena.

### 1.17 Skale za procenu intenziteta postoperativnog bola

Aдекватna i standardizovana procena intenziteta bola preduslov je za kvalitetno upravljanje postoperativnom analgezijom i za pouzdano poređenje rezultata između studija. Bol je subjektivno iskustvo i ne postoji objektivna metoda njegovog merenja nezavisna od bolesnikovog izveštavanja, zbog čega su pacijentove metode samoprocene ostale zlatni standard merenja u kliničkim istraživanjima i praksi (Farrar i sar., 2001). Idealna skala za procenu bola treba da bude: validirana u relevantnoj populaciji, pouzdana (visoka test-retest pouzdanost), senzitivna na promene (dovoljno fina da registruje klinički relevantne promene), i jednostavna za primenu kod postoperativnih pacijenata.

Numerička skala bola (engl. Numerical Rating Scale, NRS) je jedanaestostepena ordinalna skala (vrednosti 0 do 10) u kojoj pacijent bira broj koji najtačnije opisuje intenzitet njegovog bola: 0 znači potpuno odsustvo bola, a 10 najjači bol koji pacijent može zamisliti. NRS je globalno najčešće korišćena jednodimenzionalna skala za procenu akutnog postoperativnog bola u kliničkim istraživanjima. Validirana je u brojnim populacijama, uključujući postoperativne pacijente, i pokazuje visoku konvergentnu validnost u poređenju sa vizuelnom analognom skalom (VAS) i verbalnom skalom bola (VRS) (Farrar i sar., 2001). Minimalna klinički važna razlika (engl. Minimal Clinically Important Difference, MCID) za NRS u akutnom postoperativnom bolu iznosi 2 jedinice – promene ispod ovog praga smatraju se statistički ali ne i klinički relevantnim (Farrar i sar., 2001). Merenje NRS u mirovanju (statički bol) i pri pokretu (dinamički bol – duboko disanje, kašalj, premeštanje) pruža komplementarne informacije: statički bol reflektuje bazalnu nocicepciju, dok dinamički bol je klinički važniji prediktor funkcionalnog oporavka, sposobnosti dubokog disanja, mobilizacije i rizika od komplikacija.

Verbalna skala bola (engl. Verbal Rating Scale, VRS) je petostepena kategorizaciona skala u kojoj pacijent bira jedan od pet verbalnih deskriptora koji najtačnije opisuje intenzitet bola: 0 = bez bola, 1 = slab, 2 = umeren, 3 = umereno jak, 4 = jak, 5 = neizdrživ bol. VRS je posebno prikladna za pacijente koji imaju poteškoće sa numeričkim apstrakcijama – stariji pacijenti, pacijenti sa nižom opštom obrazovanjem ili pacijenti u stanju sedacije – i stoga kao komplementarna mera uz NRS povećava robustnost merenja bola u studiji. Korelacija između NRS i VRS merenja na istim mernim tačkama u istim pacijentima pruža inkrementalnu validnost i konzistentnost merenja (Farrar i sar., 2001).

Skala sedacije, koja je takođe praćena u studiji, bila je petostepena: 0 = budan, 1 = pospan ali lako budi, 2 = uspavan, odgovara na verbalne stimuluse, 3 = odgovara jedino na mehaničke stimuluse, 4 = ne odgovara ni na mehaničke stimuluse. Ova skala omogućava detektovanje prekomerne sedacije koja bi bila potencijalni neželjeni efekat ketamina pri višim dozama, kao i procenu bezbednosti celokupnog analgetičkog protokola u populaciji.

### **1.18 Istraživačka praznina u literaturi i naučno opravdanje studije**

Sistematski pregled dostupne literature, prezentovan u prethodnim poglavljima, identifikuje niz neodgovorenih kliničkih pitanja koja direktno motivišu istraživanje opisano u ovoj disertaciji. U osnovi svake od ovih praznina stoji fundamentalni jaz između robusnih pretkliničkih nalaza i odsustva njihove kliničke validacije.

Prva i najvažnija istraživačka praznina odnosi se na kliničku validaciju sekvencne zavisnosti analgetičkog efekta kombinacije ketamin-magnezijum. Pretklinički dokazi o superiornosti K→Mg redosleda u poređenju sa Mg→K i o antagonizmu koji nastaje pri obrnutom redosledu konzistentni su kroz nezavisne studije, različite modele bola i različite laboratorije (Savić Vujović i sar., 2015; Vučković i sar., 2015; Orser i sar., 1997). Međutim, do momenta sprovođenja studije ove disertacije, nijedna prospektivna randomizovana klinička studija nije direktno testirala ovu hipotezu u humanoj populaciji. Ovaj jaz je klinički značajan jer, bez kliničke validacije, pretklinički podaci ne mogu biti direktno primenjeni u kliničkoj praksi, a kliničari koji primenjuju oba agensa nemaju dokaz baziran na dokazima o tome koji redosled odabrati.

Druga praznina tiče se nedostatka studija u specifičnoj populaciji pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji. Ova hirurška populacija ima osoben profil bola – visok intenzitet, specifičnu prostornu distribuciju (bočna i torakalna komponenta), visoku učestalost resekcije rebra i lezije pleure kao modifikatora bola i dokumentovani rizik od razvoja CPSP-a – koji je nedovoljno istražen u kontekstu perioperativnih NMDA-antagonističkih protokola. Preterana generalizacija nalaza iz abdominalnih, ortopedskih ili ginekoloških studija na ovu populaciju metodološki je slabo primenljiva i klinički potencijalno nepouzdana.

Treća praznina odnosi se na dizajn studija koji bi omogućio sveobuhvatnu separaciju efekata: efekata svakog leka primenjenoga samostalno (ketamin vs.

magnezijum vs. placebo), efekata kombinacije u oba redosleda (K→Mg vs. Mg→K), i efekta udvostručene doze svakog leka (K→K vs. Mg→Mg) kao kontrole za potencijalni efekat povišene ukupne doze. Nijedna prethodna studija nije implementirala ovakav potpuni faktorijelni dizajn sa devet kombinacija u humanoj populaciji. Ovakav dizajn jedino može nedvosmisleno odgovoriti na sva tri pitanja istovremeno: da li ketamin smanjuje bol, da li magnezijum smanjuje bol, i da li redosled njihove primene modifikuje efekat kombinacije.

Na osnovu svega navedenog, hipoteza ove doktorske disertacije formulisana je na sledeći način: intraoperativna preemptivna primena malih doza magnezijum-sulfata i ketamina, kao i redosled njihove primene, kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji utiče na intenzitet akutnog postoperativnog bola – pri čemu se očekuje da K→Mg redosled ispoljava superioran analgetički efekat u poređenju sa Mg→K redosledom, dok Mg→K redosled neće biti superioran u poređenju sa placebo. Ova hipoteza direktno proistekla iz pretkliničkih farmakoloških dokaza i spada u kategoriju translacionih medicinskih istraživanja koja prevode laboratorijske nalaze u kliničku evidenciju. Verifikacija ove hipoteze imala bi direktne implikacije za kliničku praksu – standardizaciju redosleda primene ova dva agensa koji se već koriste u perioperativnoj analgeziji, na bazi čvrstih kliničkih dokaza umesto empirijskog izbora.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje opisano u ovoj disertaciji sprovedeno je sa ciljem kliničke verifikacije sekvencno zavisne farmakološke interakcije ketamina i magnezijum-sulfata ( $\text{MgSO}_4$ ) na nivou N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora i njenog uticaja na intenzitet akutnog postoperativnog bola kod pacijenata podvrgnutih otvorenoj radikalnoj nefrektomiji lumbotomijskim pristupom. Pretklinički podaci konzistentno su ukazivali da kombinacija ova dva leka ispoljava sinergistički analgetički efekat isključivo kada je ketamin primenjen pre magnezijum-sulfata (redosled  $\text{K} \rightarrow \text{Mg}$ ), dok obrnuti redosled ( $\text{Mg} \rightarrow \text{K}$ ) dovodi do antagonizma i odsustva klinički relevantnog analgetičkog efekta. Kako ova hipoteza do momenta sprovođenja studije nikada nije bila testirana u prospektivnoj kliničkoj studiji, dizajnirano je randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje sa svih devet mogućih kombinacija primene ketamina, magnezijum-sulfata i placeba.

Ciljevi istraživanja definisani su na dva nivoa: primarni cilj koji se odnosi na ključno istraživačko pitanje sekvencne zavisnosti analgetičkog efekta, i sekundarni ciljevi koji obuhvataju analizu analgetičke efikasnosti pojedinih agenasa, sigurnosni profil intervencija i klinički uticaj intraoperativnih faktora specifičnih za radikalnu nefrektomiju.

### 2.1 Radna hipoteza

Intraoperativna preemtivna primena malih doza magnezijum-sulfata i ketamina, kao i redosled njihove primene, kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji, utiču na intenzitet akutnog postoperativnog bola. Specifično, očekuje se da redosled  $\text{K} \rightarrow \text{Mg}$  (ketamin primenjen pre magnezijum-sulfata) dovodi do statistički i klinički značajnog smanjenja intenziteta postoperativnog bola u poređenju sa placebo i sa obrnutim redosledom  $\text{Mg} \rightarrow \text{K}$ , dok se za redosled  $\text{Mg} \rightarrow \text{K}$  očekuje odsustvo superiorne analgetičke efikasnosti u poređenju sa placebo.

## 2.2 Primarni cilj

Primarni cilj istraživanja je:

1. **Ispitati da li intraoperativna preemtivna primena malih doza ketamina (0,2 mg/kg) i magnezijum-sulfata (15 mg/kg), i redosled njihove primene, utiču na intenzitet akutnog postoperativnog bola posle otvorene radikalne nefrektomije izvedene lumbotomijskim pristupom, merenog Numeričkom skalom bola (NRS 0–10) u mirovanju i pri pokretu, na 14 vremenskih tačaka tokom 48 sati postoperativno.**

Primarni cilj obuhvata tri integrisana poređenja:

- Poređenje 1: K→Mg redosled vs. placebo (Pl→Pl) – testiranje hipoteze o superiornosti kombinacije K→Mg nad placebom;
- Poređenje 2: Mg→K redosled vs. placebo (Pl→Pl) – testiranje hipoteze o odsustvu efikasnosti obrnutog redosleda;
- Poređenje 3: K→Mg redosled vs. Mg→K redosled – direktno testiranje sekvencne zavisnosti analgetičkog efekta.

## 2.3 Sekundarni ciljevi

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

2. **Ispitati uticaj redosleda primene ketamina i magnezijum-sulfata** na ukupnu kumulativnu potrošnju morfina (mg) tokom 48 sati postoperativno, kao mere smanjenja upotrebe opioida kod primenjenih intervencija.
3. **Ispitati analgetičku efikasnost ketamina i magnezijum-sulfata primenjenih samostalno** u poređenju sa placebom – tj. porediti grupe K→Pl i Pl→K sa Pl→Pl, kao i grupe Mg→Pl i Pl→Mg sa Pl→Pl, radi utvrđivanja individualnog doprinosa svakog leka analgetičkom efektu.
4. **Ispitati da li udvostručena doza ketamina (K→K) ili magnezijum-sulfata (Mg→Mg) pruža superiornu analgeziju** u poređenju sa pojedinačnom dozom ili kombinacijom K→Mg, čime se kontroliše potencijalni efekat ukupne doze prema efektu kombinacije i redosleda.

5. **Utvrđiti bezbednosni profil primenjenih intervencija** analizom incidencije sledećih neželjenih efekata: psihotomimetičnih efekata (halucinacije, disocijacija), prekomerne sedacije (skor sedacije  $\geq 3$ ), mučnine i povraćanja (PONV), hemodinamskih promena (hipotenzija, bradikardija) i bilo koje druge klinički relevantne neželjene reakcije na primenjena ispitivana sredstva.
6. **Ispitati uticaj intraoperativnih faktora specifičnih za radikalnu nefrektomiju** na intenzitet akutnog postoperativnog bola – konkretno: prisustvo ili odsustvo resekcije rebra, prisustvo ili odsustvo intraoperativne lezije pleure, operativna strana (levo/desno) i ukupno trajanje operativnog zahvata.
7. **Ispitati korelaciju između intenziteta akutnog postoperativnog bola** i demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata (pol, starost, indeks telesne mase, prisustvo komorbiditeta, ASA status, preoperativno iskustvo bola) radi identifikacije prediktora visokog postoperativnog bola u ovoj hirurškoj populaciji.
8. **Proceniti vremenski profil analgetičkog efekta** redosleda K→Mg i Mg→K u poređenju sa placebo – tj. utvrditi na kojim vremenskim tačkama su razlike u NRS skoru bola najveće, kada nastupaju i do kada perzistiraju, radi karakterizacije trajanja analgetičkog prozora primenjenih intervencija.

#### 2.4 Primarni i sekundarni ishodi

Primarni ishod istraživanja je intenzitet postoperativnog bola meren Numeričkom skalom bola (NRS 0–10: 0 = bez bola, 1–3 = blag bol, 4–6 = umeren bol,  $\geq 7$  = jak bol) u mirovanju (statički bol) i pri pokretu – dubokom disanju, kašlju ili premeštaju (dinamički bol) – na sledećim standardizovanim vremenskim tačkama nakon prijema u JIL: 0 (neposredno po prijemu), 30 minuta, 1 sat, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32 i 48 sati postoperativno. Klinički relevantna razlika između grupa definisana je kao razlika NRS skora od  $\geq 2$  jedinice, u skladu sa utvrđenom minimalnom klinički važnom razlikom (MCID) za NRS u kontekstu akutnog postoperativnog bola (Farrar i sar., 2001). Simultani (koprimaryni) ishod je kumulativna potrošnja morfina intravenski (mg) tokom 48 sati postoperativno.

Sekundarni ishodi obuhvataju: (1) Verbalna skala bola (VRS 0–5) u mirovanju i pokretu na istim vremenskim tačkama; (2) vreme do prve primene morfina (minute od

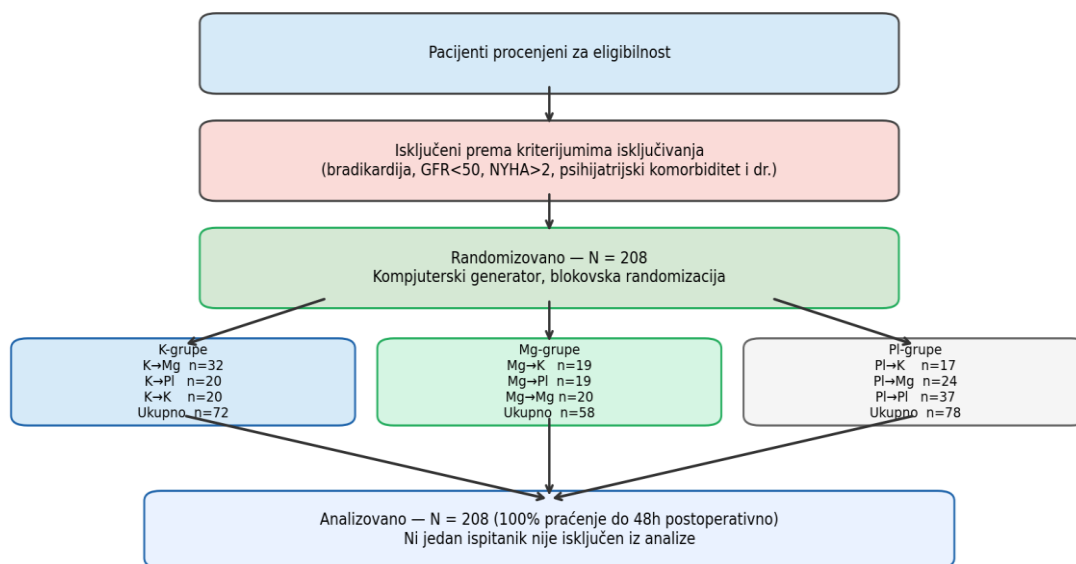
prijema u JIL); (3) skor sedacije (0–4) na standardizovanim vremenskim tačkama; (4) incidencija mučnine (skala 0–5) i povraćanja; (5) incidencija halucinacija i psihotomimetičnih efekata; (6) intraoperativni hemodinamski parametri (sistolni i dijastolni arterijski pritisak, srčana frekvencija); (7) ukupna intraoperativna potrošnja fentanila (mcg/kg); (8) prisustvo intraoperativne lezije pleure i resekcije rebra kao modifikatora bola.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Tip studije

Sprovedena je randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija sa devet paralelnih ispitivanih grupa, dizajnirana sa ciljem evaluacije sekvencno zavisne analgetičke efikasnosti intraoperativno primenjenog ketamina i magnezijum-sulfata ( $MgSO_4$ ) kod pacijenata podvrgnutih elektivnoj otvorenoj radikalnoj nefrektomiji. Studija je osmišljena kao prospektivna studija sa punom kontrolom interventnih varijabli i slepim postupkom od strane svih aktera uključenih u zbrinjavanje pacijenata i prikupljanje podataka.

Studija je sprovedena u skladu sa principima Helsinške deklaracije (revidirana verzija, Fortaleza 2013) i važećim smernicama dobre kliničke prakse (ICH E6 GCP). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (broj odobrenja: 361/15, datum: 13. jula 2017. godine, dopuna odluke broj 305/14 od 29.06.2023.) kao i od Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, broj 17/XII-16 od 14.12.2023. Svi pacijenti su pre uključivanja u studiju dali pisanu informisanu saglasnost. CONSORT-inspired dijagram je prikazan na Slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz toka ispitanika kroz studiju (CONSORT-inspired dijagram). Svih 208 randomizovanih ispitanika završilo je praćenje do 48h (100% retention rate).

### **3.2 Mesto i vreme izvođenja istraživanja**

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za urologiju i u Odeljenju anestezije i reanimacije pri Klinici za urologiju, Centra za anesteziologiju i reanimatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) u Beogradu, u periodu od avgusta 2017. do januara 2026. godine. Operativni zahvati izvođeni su u operacionim salama Klinike za urologiju UKCS, dok je postoperativno praćenje pacijenata sprovedeno u Jedinici intenzivnog lečenja (JIL) Klinike za urologiju UKCS.

### **3.3 Veličina uzorka i izračunavanje statističke snage**

Veličina uzorka izračunata je a priori na osnovu primarnog ishoda istraživanja – intenziteta postoperativnog bola merenog Numeričkom skalom bola (NRS 0–10) jedan sat posle operacije. Pretpostavljajući klinički relevantnu razliku između dve grupe od 1,5 NRS jedinice (što odgovara minimalnoj klinički važnoj razlici od 2 jedinice uz konzervativnu procenu za NRS), standardnu devijaciju od 2,5 NRS jedinica, dvostrani nivo statističke značajnosti  $\alpha = 0,05$  i željenu statističku snagu od 80%, minimalni potreban broj pacijenata po grupi iznosio je 17. Izračunavanje je sprovedeno u programu G\*Power 3.1 (Universität Düsseldorf). Radi obezbeđivanja adekvatne statističke snage uz kompenzaciju potencijalnih osipanja tokom studije, planirano je uključivanje ukupno 208 pacijenata raspoređenih u devet ispitivanih podgrupa.

### **3.4 Selekcija ispitanika**

#### **3.4.1 Kriterijumi za uključivanje**

U studiju su uključivani pacijenti koji su ispunjavali sve sledeće kriterijume:

- odrasli pacijenti starosti  $\geq 18$  godina
- ASA fizički status klase I–III
- dijagnoza jednostranog tumora bubrega za koji je indikovana otvorena radikalna nefrektomija
- sposobnost pružanja informisane saglasnosti i potpisana pisana informisana saglasnost pre uključivanja

#### **3.4.2 Kriterijumi za isključivanje**

Iz studije su isključivani pacijenti sa jednim ili više od sledećih kriterijuma:

- bradikardija u mirovanju ili atrioventrikularni (AV) blok bilo kog stepena

- NYHA funkcionalni status >2
- bubrežna glomerularna filtracija (GFR) <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> prema CKD-EPI formuli
- teška ili slabo kontrolisana HOBP ili bronhijalna astma
- slabo kontrolisana arterijska hipertenzija
- teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa B ili C)
- povišen intraokularni (IOP) ili intrakranijalni pritisak (ICP) bilo koje etiologije
- psihijatrijski komorbiditet (izuzev blage anksioznosti ili blage depresije)
- poznata alergija na ketamin, MgSO<sub>4</sub>, propofol, fentanil, sevofloran ili rokuronijum
- preegzistirajući hronični bol ili redovna upotreba analgetika u mesec dana pred operaciju

### 3.5 Randomizacija i zaslepljivanje

Pacijenti su randomizovani u jednu od devet ispitivanih podgrupa definisanih identitetom i redosledom dva intraoperativna bolus ubrizgavanja (Lek A i Lek B). Svaki od tri moguća agensa – ketamin 0,2 mg/kg, MgSO<sub>4</sub> 15 mg/kg ili placebo (0,9% NaCl) – mogao je zauzeti poziciju Leka A ili Leka B, čime je dobijen raspored devet podgrupa prikazan u Tabeli 1.

Tabela 1. Devet ispitivanih podgrupa definisanih identitetom i redosledom primene Leka A i Leka B. Podgrupa K→Mg (n=32) označena je plavom bojom kao referentna podgrupa sa dokumentovanom analgetičkom superiornošću. K = ketamin 0,2 mg/kg; Mg = magnezijum-sulfat 15 mg/kg; Pl = placebo (0,9% NaCl). Lek A primenjen neposredno po intubaciji; Lek B 10 minuta posle Leka A.

Br.	Lek A (odmah po intubaciji)	Lek B (10 min posle Leka A)	Oznaka podgrupe	n
1	Ketamin 0,2 mg/kg	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	<b>K→Mg</b>	32
2	Ketamin 0,2 mg/kg	Placebo (NaCl 0,9%)	<b>K→Pl</b>	20
3	Ketamin 0,2 mg/kg	Ketamin 0,2 mg/kg	<b>K→K</b>	20
4	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	Ketamin 0,2 mg/kg	<b>Mg→K</b>	19
5	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	Placebo (NaCl 0,9%)	<b>Mg→Pl</b>	19

<b>6</b>	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	<b>Mg→Mg</b>	20
<b>7</b>	Placebo (NaCl 0,9%)	Ketamin 0,2 mg/kg	<b>PI→K</b>	17
<b>8</b>	Placebo (NaCl 0,9%)	MgSO <sub>4</sub> 15 mg/kg	<b>PI→Mg</b>	24
<b>9</b>	Placebo (NaCl 0,9%)	Placebo (NaCl 0,9%)	<b>PI→PI</b>	37
		<b>Ukupno</b>	<b>9 podgrupa</b>	<b>208</b>

Sekvenca randomizacije generisana je pre početka studije korišćenjem kompjuterskog generatora slučajnih brojeva sa blokovskom randomizacijom i bila je pohranjena kod nezavisnog koordinatora studije. Sva tri ispitivana rastvora pripremala je anesteziološka medicinska sestra koja nije bila uključena u zbrinjavanje pacijenata. Rastvori su pripremani u identičnim špricovima jednakih zapremina i bili su vizuelno nerazlučivi – bezbojni, transparentni rastvori. Dežurni anesteziolog, hirurški tim i svi postoperativni procenjivači ostajali su slepi za grupnu alokaciju tokom celokupnog perioda studije. Zaslepljivanje nije prekidano ni u jednom slučaju.

### **3.6 Preoperativna procena i prikupljanje podataka**

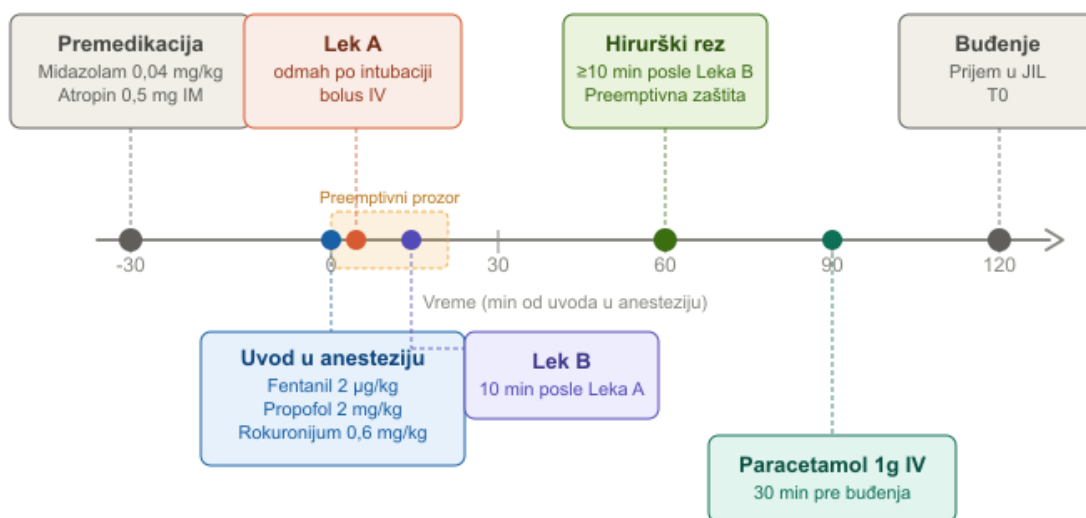
Pre operativnog zahvata prikupljani su: pol, starost, telesna masa, telesna visina i indeks telesne mase (ITM); navika pušenja; podaci o prisutnim pridruženim bolestima i medikamentnoj terapiji; anamneza prethodnih operacija; ASA fizički status (I–III); lateralnost tumora; kao i preoperativna procena očekivanog intenziteta postoperativnog bola (NRS 0–10) kao parametar preoperativnih očekivanja pacijenta.

### **3.7 Anestezijski protokol**

Svi pacijenti primili su identičnu standardizovanu premedikaciju intramuskularno ~30 minuta pre ulaska u operacionu salu: midazolam 0,04 mg/kg i atropin 0,5 mg. Uvod u opštu anesteziju sproveden je sa: fentanil 2 mcg/kg i.v., propofol 2 mg/kg i.v. i rokuronijum 0,6 mg/kg i.v. – sa orotrahealnom intubacijom kod svih pacijenata. Održavanje anestezije sprovedeno je sevofluranom (MAC = 1,0) u smeši 40% O<sub>2</sub> / 60% vazduha, uz suplementaciju fentanilom i rokuronijumom prema intraoperativnim potrebama. Standardni anesteziološki monitoring uključivao je EKG, neinvazivno

merenje krvnog pritiska (NIBP), periferno merenu saturaciju kiseonikom (SpO<sub>2</sub>), kapnografiju i TOF monitoring.

Ispitivane intervencije primenjivane su prema standardizovanom protokolu: Lek A neposredno po intubaciji i stabilizaciji; Lek B 10 minuta posle Leka A i najmanje 10 minuta pre hirurškog reza. Ovim rasporedom obezbeđena je preemtivna primena oba agensa pre nociceptivnog stimulusa operacije. Svi pacijenti primili su i.v. paracetamol 1 g oko 30 minuta pre planiranog buđenja. Anestezijski protokol – hronološki prikaz primene lekova od premedikacije do prijema u JI prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Anestezijski protokol – hronološki prikaz primene lekova od premedikacije do prijema u JIL. Narandžasti i zeleni markeri označavaju tačke primene Leka A i Leka B unutar preemtivnog prozora (osenčeno).

### 3.8 Hirurška procedura

Svi pacijenti podvrgnuti su otvorenoj radikalnoj nefrektomiji lumbotomijskim pristupom sa en bloc ekscizijom bubrega sa peribubreznom masnoćom i Gerotovom fascijom. Adrenalektomija i regionalna limfadenektomija sprovedene su prema intraoperativnoj proceni urologa. Beleženi su: trajanje operacije (min), intraoperativni gubitak krvi (ml), ukupna doza fentanila (mcg), prisustvo lezije pleure (da/ne) i prisustvo resekcije rebra (da/ne).

### 3.9 Postoperativni protokol analgezije

Po prijemu u JIL svi pacijenti primali su identičnu multimodalnu analgetičku terapiju: paracetamol 1 g i.v. na svakih 8 sati kao planirana osnovna analgezija. U slučaju proboja bola dodatna analgezija je obezbeđena sa morfinom 1 mg i.v., ponovljivim na svakih 10 minuta, do NRS  $\leq 3$  u mirovanju ili  $< 5$  pri pokretu. Ukupna potrošnja morfina (broj bolusa) i vreme do prve primene morfina (minute od T0) beleženi su u individualnom CRF obrascu.

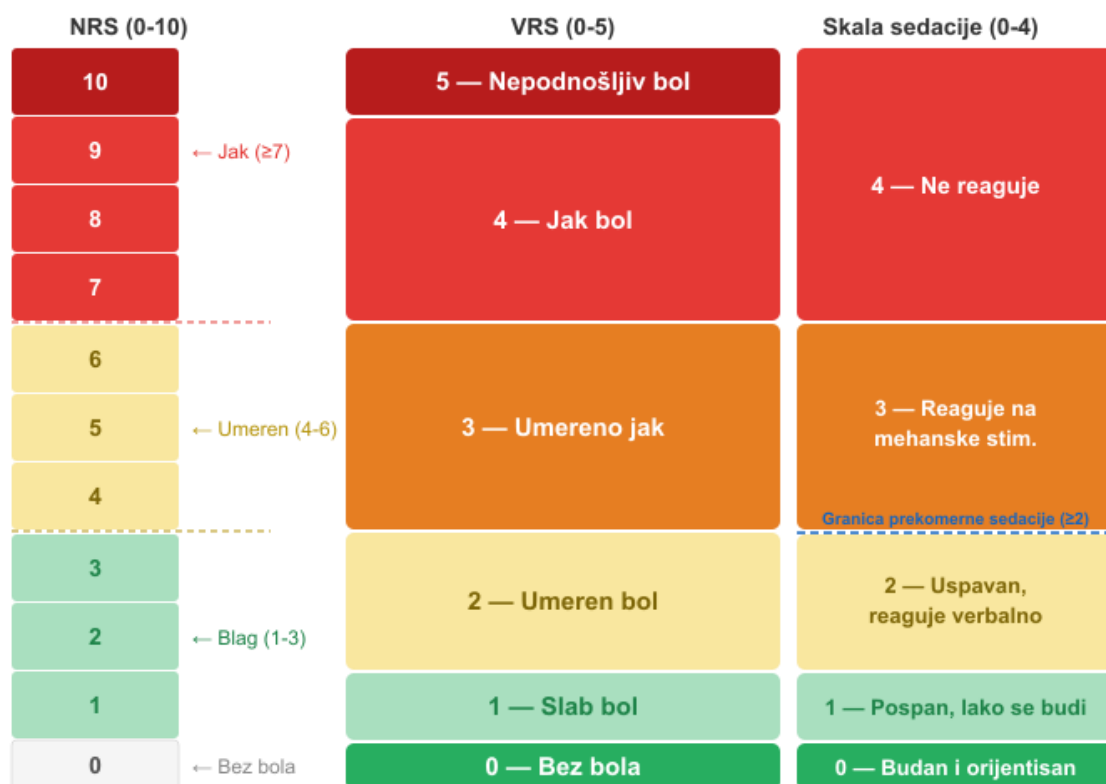
### 3.10 Instrumenti za procenu ishoda

Za procenu postoperativnih ishoda korišćeni su sledeći standardizovani instrumenti, čiji su opsezi i karakteristike prikazani u Tabeli 2 i ilustrovani na Slici 3:

Tabela 2. Instrumenti za procenu postoperativnih ishoda – opsezi, kontekst primene i metodološke napomene. MCID = minimalna klinički važna razlika; PCA = analgezija kontrolisana od strane pacijenta. Napomena o sedaciji: u statističkoj analizi korišćen je prag sedacije  $\geq 2$  (ne  $\geq 3$ ), koji je konzistentniji sa kliničkom definicijom prekomerne sedacije u postoperativnom periodu – videti Sekciju 3.12.

Instrument / Skala	Opseg	Kontekst primene	Tip varijable	Napomena / MCID
NRS – Numerička skala bola	0–10	Mirovanje + pokret	Ordinalna	MCID = 2 jedinice (Farrar i sar., 2001); primarni ishod
VRS – Verbalna skala bola	0–4	Mirovanje + pokret	Ordinalna	Konvergentna validnost sa NRS potvrđena ( $\rho=0,55-0,75$ )
Skala sedacije	0–4	Postoperativno	Ordinalna	Prekomerna sedacija definisana kao $\geq 2$ (ne $\geq 3$ – vidi napomenu)
Skala mučnine	0–4	Postoperativno	Ordinalna	Kumulativna incidencija 0–24h; antiemetik ako $\geq 2$

<b>Halucinacije / ekscitacija</b>	0/1 (da/ne)	Sve tačke 0–48h	Dihotomna	Psihotomimetički profil ketamina
<b>Potrošnja morfina</b>	Broj bolusa	Kumulativno 0–48h	Kontinualna	Sekundarni ishod; 1mg/10min po potrebi
<b>Vreme do 1. bolusa morfina</b>	Minuti od T0	Jednokratno	Kontinualna	Sekundarni ishod

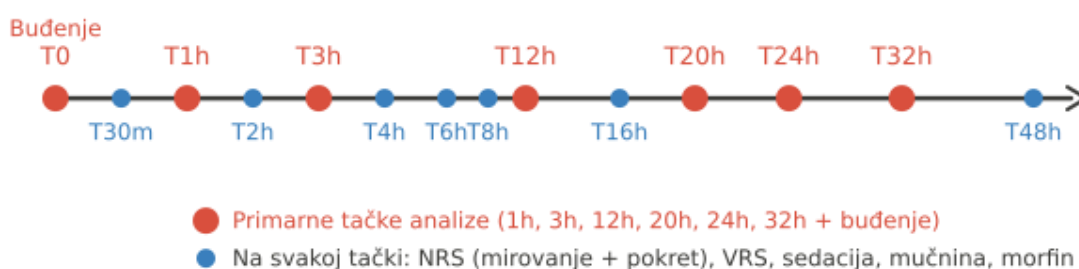


Slika 3. Vizuelni prikaz triju primarnih skala: NRS (0–10, levo), VRS (0–4, sredina) i skale sedacije (0–4, desno). Isprekidana crvena linija na skali sedacije označava prag prekomerne sedacije ( $\geq 2$ ) koji je korišćen u analizi.

### 3.11 Vremenski okvir postoperativnog praćenja i mernih tačaka

Postoperativno praćenje sprovedeno je u periodu od 48 sati po prijemu u JIL. Svi ishodi mereni su na 14 standardizovanih vremenskih tačaka: T0 (buđenje – neposredno po

prijemu u JIL), T30min, T1h, T2h, T3h, T4h, T6h, T8h, T12h, T16h, T20h, T24h, T32h i T48h. Na svakoj tački beleženi su: NRS i VRS u mirovanju i pri pokretu, skor sedacije, skor mučnine, pojava povraćanja i primena antiemetika, prisustvo halucinacija i kumulativna doza morfina od T0. Vremenski okvir postoperativnog merenja je prikazan na Slici 4



Slika 4. Vremenski okvir postoperativnog merenja – 14 standardizovanih vremenskih tačaka tokom 48h. Crveni markeri označavaju primarne tačke inferencijalne analize (T1h, T3h, T12h, T20h, T24h, T32h + T0).

### 3.12 Statistička analiza

Statistička analiza sprovedena je u statističkom paketu IBM SPSS Statistics, verzija 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD). Grafički prikazi generisani su u programskom jeziku Python 3.12 (biblioteka matplotlib, verzija 3.8). Za sve statističke testove, kao nivo statističke značajnosti korišćena je vrednost  $p < 0,05$  (dvostrani test). Kompletna shema statističke analize prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Pregled svih statističkih metoda primenjenih u studiji. KW = Kruskal-Wallis; MWU = Mann-Whitney U; SW = Shapiro-Wilk; rs = Spearman koeficijent korelacije ranga; NS = nije statistički značajno.

Cilj analize	Statistički test	Primena u studiji	Napomena
<b>Normalnost distribucije</b>	Shapiro-Wilk test	Sve kontinuirane varijable (N=208)	Sve ključne varijable nenormalne → neparametrijski testovi

<b>Poređenje bazičnih karakteristika – kontin.</b>	Jednofaktorska ANOVA	Starost, TM, ITM, trajanje op., fentanil	Potvrda uspešnosti randomizacije
<b>Poređenje bazičnih karakteristika – kategor.</b>	Pirsonov hi-kvadrat / Fišerov test	Pol, status pušača, ASA, komorbiditeti	Fišerov test kada očekivana freq. <5
<b>Ukupna razlika NRS između 9 grupa</b>	Kruskal-Wallis test	Svaka od 14 vremenskih tačaka	Nije dostiglo sign. → post-hoc nije primenjen
<b>Parna poređenja (primarni ishod)</b>	Mann-Whitney U test (dvostrani)	K→Mg vs Mg→K; K→Mg vs Pl→Pl; Mg→K vs Pl→Pl	Pre-specificirano; $p < 0,05$ ; bez korekcije
<b>Morfin – ukupno i vreme do 1. doze</b>	Kruskal-Wallis + Mann-Whitney U	9 podgrupa + parna poređenja	KW $p = 0,785$ (NS)
<b>Bezbednosni ishodi – incidencija</b>	Hi-kvadrat / Fišerov test	Mučnina, sedacija, halucinacije	Po vremenskim tačkama i kumulativno
<b>MgSO<sub>4</sub> klasni efekat (eksploratorno)</b>	Mann-Whitney U	Mg-grupe (n=114) vs bez Mg (n=94)	Poolovana analiza; hipotezu-generišuća
<b>Prediktori bola – korelacija</b>	Spearmanov koef. korelacije (rs)	Starost, TM, ITM, trajanje op., fentanil, preop. NRS	Univarijabilna analiza; n=208
<b>Validacija NRS vs VRS</b>	Spearmanov koef. korelacije (rs)	Svaka od 12–14 vremenskih tačaka	Konvergentna validnost; sve $p < 0,001$

<b>Veličina efekta</b>	Cohen r (iz Z Mann-Whitney)	Ključna poređenja K→Mg vs Pl→Pl	$r=Z/\sqrt{N}$ ; mali=0,1; srednji=0,3; veliki=0,5
<b>Korekcija za višestruka poređenja</b>	Nije primenjena (nekorigovani p)	Eksploratorni dizajn	Objašnjeno u 3.12.6; interpretacija u kontekstu obrasca

### 3.12.1 Deskriptivna statistika

Normalnost distribucije svih kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Shapiro-Wilk test pokazao je statistički značajno odstupanje od normalne distribucije za sve ključne ishode (NRS, morfin, trajanje operacije, fentanil, ITM; sve  $p < 0,05$ ), potvrđujući opravdanost primene neparametrijskih testova. Normalno distribuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (AS  $\pm$  SD); varijable sa nenormalnom distribucijom kao medijana sa interkvartilnim opsegom (Me; IKR: Q1–Q3); kategorijalne varijable kao apsolutne frekvencije i procenti, n (%).

### 3.12.2 Poređenje bazičnih karakteristika ispitanika

Demografske i kliničke karakteristike poređene su između svih devet studijskih podgrupa radi potvrde uspešnosti randomizacije. Normalno distribuirane kontinuirane varijable poređene su jednofaktorskom ANOVA-om (starost, telesna masa, ITM, trajanje operacije, doza fentanila). Kategorijalne varijable poređene su Pirsonovim hi-kvadrat testom; Fišerov test tačne verovatnoće primenjen je za ćelije sa očekivanom frekvencijom  $< 5$  – provera je pokazala da su sve očekivane frekvencije za pol i status pušača bile  $> 5$ , te je Pirsonov hi-kvadrat bio odgovarajući test za obe varijable.

### 3.12.3 Analiza primarnih ishoda – intenzitet bola

Intenzitet postoperativnog bola u mirovanju i pri pokretu (NRS i VRS) analiziran je na svakoj od 14 vremenskih tačaka. Ukupne razlike između svih devet podgrupa evaluirane su Kruskal-Wallisovim testom na svakoj vremenskoj tački – budući da Kruskal-Wallis nije dostigao statističku značajnost ni na jednoj tački, post-hoc testovi nisu primenjivani. Primarna inferencijalna analiza zasnivala se na unapred definisanim parnim poređenjima između tri ključne grupe: K→Mg (n=32), Mg→K (n=19) i Pl→Pl (n=37) – Mann-

Whitneyjevim U testom (dvostrani,  $p < 0,05$ ). Ova poređenja su pre-specificirana istraživačkom hipotezom o sekvencnoj zavisnosti efekta.

#### **3.12.4 Analiza sekundarnih ishoda**

Potrošnja morfina i vreme do prve doze poređeni su Kruskal-Wallisovim testom između svih devet podgrupa (KW  $p = 0,785$ ; NS) te dodatna parovna poređenja nisu bila neophodna. Incidencija neželjenih efekata (mučnina, sedacija, halucinacije, ekscitacija) poređena je hi-kvadrat testom između podgrupa; kumulativna incidencija mučnine testirana je hi-kvadrat testom za svih devet podgrupa ( $Hi^2 = 14,67$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,066$  – NS trend).

#### **3.12.5 Eksploratorne analize**

Sve podgrupe koje su primile  $MgSO_4$  (grupe 1, 4, 5, 6, 8;  $n = 114$ ) objedinjene su i poređene sa podgrupama bez magnezijuma (grupe 2, 3, 7, 9;  $n = 94$ ) Mann-Whitneyjevim U testom na odabranim vremenskim tačkama (1h, 3h, 12h), radi procene ukupnog analgetičkog doprinosa magnezijuma kao farmakološke klase. Korelacije između prediktora (starost, telesna masa, ITM, trajanje operacije, fentanil, preoperativna NRS očekivanja) i NRS na 1h evaluirane su Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga. Konvergentna validnost NRS i VRS ispitana je Spearmanovim koeficijentom na svim vremenskim tačkama.

Dodatne eksploratorne analize uključile su poređenje NRS po starosnim intervalima (<45, 45–65, >65 godina), analizu 'expectation gap' (razlika između preoperativno očekivanog i stvarnog bola na 1h), analizu kumulativne krive potrošnje morfina tokom 48h i rangiranje analgetičke efikasnosti podgrupa (K→K, Mg→Mg, K→Mg vs Pl→Pl) – sve kao hipotezu-generišuće analize bez korekcije za višestruka poređenja.

#### **3.12.6 Veličina efekta**

Uz p-vrednosti za primarna poređenja izračunata je veličina efekta kao Cohenov  $r$  ( $r = Z/\sqrt{N}$ ), gde je  $Z$  dobijen iz  $Z$ -statistike Mann-Whitneyjevog testa. Konvencionalne granice za Cohenov  $r$ : mali efekat  $r = 0,1–0,3$ ; srednji  $r = 0,3–0,5$ ; veliki  $r > 0,5$ . Za ključna poređenja K→Mg vs Pl→Pl, vrednosti  $r$  su kretale u rasponu 0,28–0,33, što odgovara malom do srednje velikom efektu.

### **3.12.7 Korekcija za višestruka poređenja**

S obzirom na eksploratorno-konfirmatornu prirodu parnih poređenja između devet podgrupa na 14 vremenskih tačaka, formalna korekcija za višestruka poređenja (npr. Bonferronijeva korekcija) nije primenjena, u skladu sa aktuelnom metodološkom praksom u pilot i eksploratorno-konfirmatornim kliničkim ispitivanjima. Svi prikazani p-vrednosti su nekorigovani i dvostrani. Rezultati se interpretiraju u kontekstu konzistentnog obrasca nalaza na više vremenskih tačaka, uzimajući u obzir veličinu efekta i kliničku relevantnost, a ne izolovanu statističku značajnost pojedinih testova.

## 4. REZULTATI

### 4.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

U studiju je ukupno uključeno i randomizovano 208 ispitanika, raspoređenih u devet studijskih podgrupa sa brojem ispitanika od 17 (P1→K) do 37 (P1→P1) po grupi. Demografske i kliničke karakteristike svih devet podgrupa prikazane su u Tabeli 4 i grafički ilustrovane na Grafikonu 1.

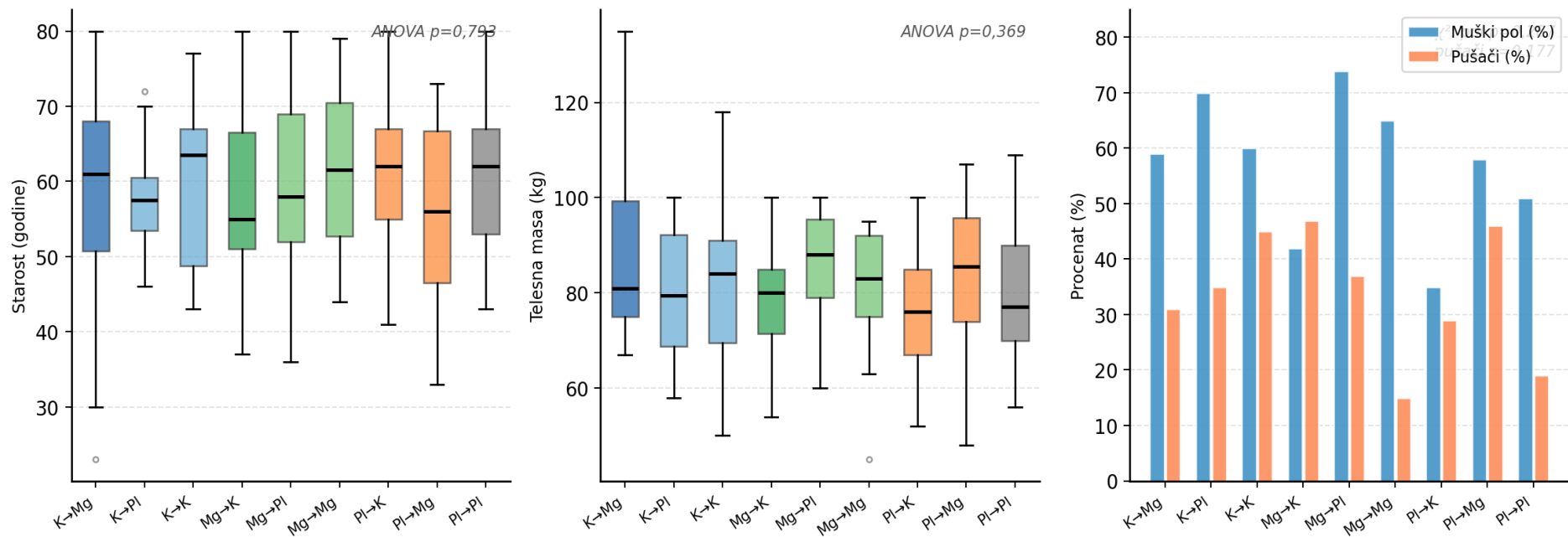
Između podgrupa nisu utvrđene statistički značajne razlike ni za jedan ispitanik bazalni parametar: starost ( $p = 0,793$ ), telesna masa ( $p = 0,369$ ), indeks telesne mase ( $p = 0,258$ ), trajanje operativnog zahvata ( $p = 0,463$ ), intraoperativna doza fentanila ( $p = 0,730$ ), polna distribucija ( $p = 0,287$ ) ni status pušača ( $p = 0,177$ ). Ovi nalazi potvrđuju uspešno sprovođenje randomizacije i bazičnu uporedivost svih devet studijskih podgrupa kao preduslova validne inferencijalne analize.

Prevalencija arterijske hipertenzije iznosila je 61,5% u celokupnom uzorku, a 68,8% ispitanika imalo je najmanje jedan od pratećih komorbiditeta – klinički profil konzistentan sa populacijom koja se podvrgava radikalnoj nefrektomiji zbog karcinoma bubrežnih ćelija. ASA fizički status bio je pretežno ASA I–II (93,3%), ukazujući na relativno homogenu populaciju u pogledu perioperativnog anestezijskog rizika. Ni HTA ( $p = 0,182$ ), ni dijabetes melitus ( $p = 0,182$ ), ni ASA status nisu bili statistički značajni modifikatori intenziteta postoperativnog bola ni na jednoj ispitanjoj vremenskoj tački, što potvrđuje da komorbiditetni profil ispitanika ne predstavlja konfundirajući faktor u analizi primarnih ishoda.

**Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika po studijskim podgrupama**

Varijabla	K→Mg (n=32)	K→PI (n=20)	K→K (n=20)	Mg→K (n=19)	Mg→PI (n=19)	Mg→Mg (n=20)	PI→K (n=17)	PI→Mg (n=24)	PI→PI (n=37)	p-vrednost
<b>Starost (god.) AS±SD</b>	58,3±12,6	57,6±7,4	60,2±10,4	57,9±12,0	58,7±12,9	62,3±10,4	60,7±11,0	56,2±11,9	60,9±10,1	p = 0,793 – NS
<b>Telesna masa (kg) AS±SD</b>	86,6±15,4	80,0±13,7	82,8±19,0	78,7±13,0	86,4±11,5	80,5±12,6	76,3±13,5	83,5±15,0	80,2±14,1	p = 0,369 – NS
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>) AS±SD</b>	28,4±4,6	25,9±3,4	26,0±4,0	26,4±3,7	27,5±2,5	26,4±3,9	26,3±4,3	26,9±3,0	26,2±2,6	p = 0,258 – NS
<b>Trajanje op. (min) AS±SD</b>	108,8±36,2	109,8±35,0	105,8±33,9	105,3±22,4	107,6±27,0	107,5±13,3	91,2±16,9	104,2±22,2	100,0±26,3	p = 0,463 – NS
<b>Fentanil intraop. (µg) AS±SD</b>	409±82,7	377±88,1	392±113,9	400±86,6	402±51,3	395±80,9	379±84,9	385±87,8	423±102,5	p = 0,730 – NS
<b>Muški pol, n (%)</b>	19 (59%)	14 (70%)	12 (60%)	8 (42%)	14 (74%)	13 (65%)	6 (35%)	14 (58%)	19 (51%)	p = 0,287 – NS
<b>Pušači, n (%)</b>	10 (31%)	7 (35%)	9 (45%)	9 (47%)	7 (37%)	3 (15%)	5 (29%)	11 (46%)	7 (19%)	p = 0,177 – NS

Vrednosti prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (AS±SD) ili n (%). p-vrednosti iz jednofaktorske ANOVA (kontinuirane varijable) ili Pirsonovog hi-kvadrat testa (kategorijske varijable). Sve p > 0,05 – podgrupe su bazično uporedive. ITM = indeks telesne mase.



**Grafikon 1. Grafički prikaz distribucije demografskih varijabli po studijskim podgrupama.** Levo: kvadratni dijagrami starosti – sve grupe pokazuju slične raspone i preklapajuće IQR (ANOVA  $p=0,793$ ). Sredina: kvadratni dijagrami telesne mase – bez statistički značajnih razlika (ANOVA  $p=0,369$ ). Desno: grouped bar grafik procenta muškaraca (plavo) i pušača (narandžasto) po podgrupi – bez statistički značajnih razlika ( $\chi^2$   $p=0,287$  i  $p=0,177$ , redom). Sve vrednosti konzistentne sa uspešnom randomizacijom.

## 4.2 Postoperativni bol u mirovanju (NRS skala)

NRS skor bola u mirovanju procenjivan je na 14 standardizovanih vremenskih tačaka tokom 48 sati (od buđenja do 48h postoperativno). Ukupna međugrupna poređenja primenom Kruskal-Wallisovog testa nisu dostigla statističku značajnost ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ), što je očekivano s obzirom na dizajn sa devet podgrupa i umerene veličine uzoraka unutar pojedinih podgrupa. Primarna inferencijalna analiza zasnivala se na unapred definisanim parnim poređenjima između tri ključne grupe: K→Mg ( $n = 32$ ), Mg→K ( $n = 19$ ) i Pl→Pl ( $n = 37$ ).

U ranom postoperativnom periodu K→Mg je ispoljio statistički značajno niže NRS score u mirovanju u poređenju sa Pl→Pl na 30 minuta (medijana 5,0 vs. 6,0;  $p = 0,032$ ) i na 3 sata (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,014$ ). Na 1 sat razlika je bila klinički relevantna ali nije dostigla statističku značajnost (medijana 5,0 vs. 6,0;  $p = 0,067$ ). Razlike od  $\geq 2$  NRS jedinica na 30 minuta i 3 sata prevazilaze utvrđenu minimalnu klinički važnu razliku (MCID) za NRS bol od 2 jedinice, dajući im kliničku, a ne samo statističku težinu.

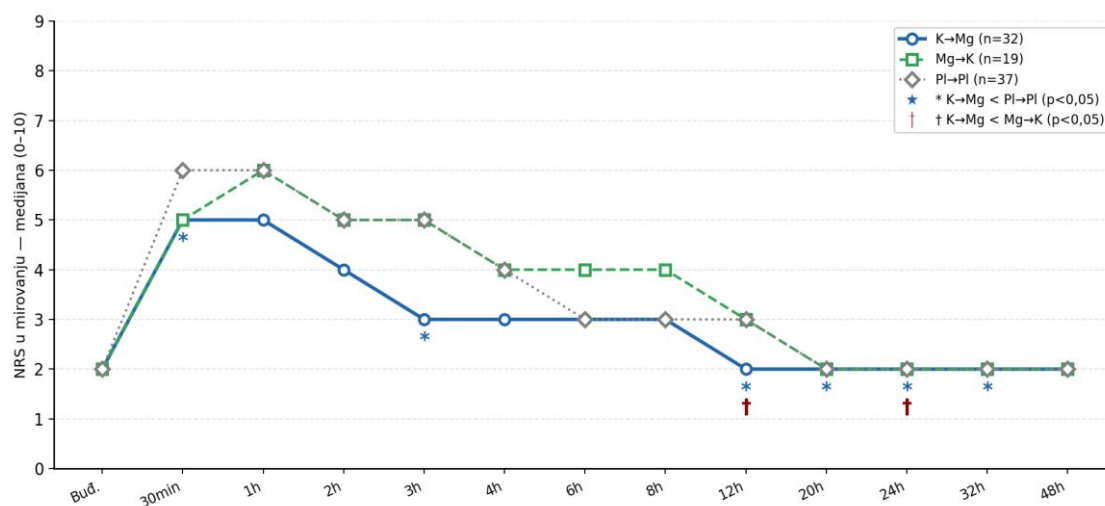
Analgetička prednost K→Mg perzistirala je i u kasnom postoperativnom periodu. Statistički značajne razlike između K→Mg i Pl→Pl zadržale su se na 12 h (medijana 2,0 vs. 3,0;  $p = 0,014$ ), 20 h (medijana 2,0 vs. 2,0;  $p = 0,007$ ), 24 h (medijana 2,0 vs. 2,0;  $p = 0,035$ ) i 32 h (medijana 2,0 vs. 2,0;  $p = 0,047$ ). Perzistencija ovog efekta van 20 sati – uprkos relativno kratkom biološkom poluvremenu eliminacije oba leka – sugeriše da K→Mg sekvenca indukuje trajnu modulaciju centralne senzitivacije putem NMDA receptor-zavisnih mehanizama.

Redosled primene pokazao se kao kritičan determinant analgetičke efikasnosti. Na 12 h i 24 h, K→Mg je bio statistički superioran ne samo u poređenju sa placebo, već i u poređenju sa obrnutim redosledom Mg→K (12 h:  $p = 0,047$ ; 24 h:  $p = 0,030$ ). Ključni nalaz u prilog sekvencijalnoj zavisnosti jeste da između Mg→K i Pl→Pl nije utvrđena statistički značajna razlika ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ) – primena magnezijuma pre ketamina efektivno poništava analgetičku korist kombinacije i svodi njen efekat na nivo nerazlučiv od placebo. Na 48 sati NRS skori su se izjednačili u svim trima grupama. Detaljni rezultati prikazani su u Tabeli 5 i na Slici 5 i Grafikonu 2.

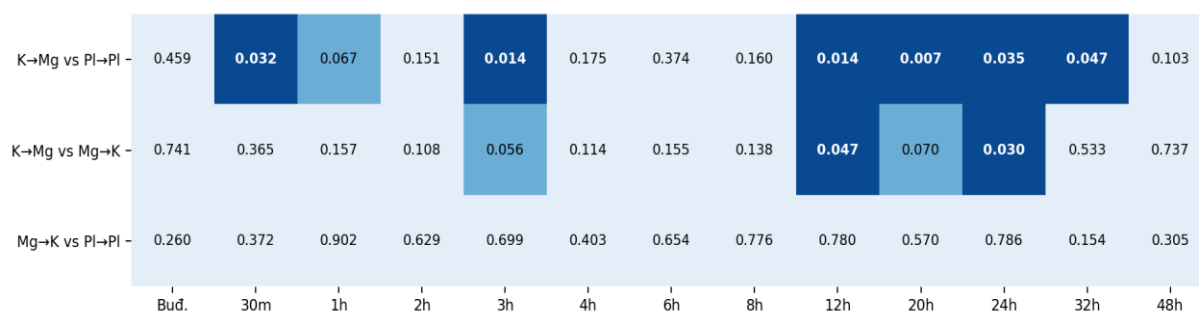
**Tabela 5. NRS skor bola u mirovanju – parna poređenja između K→Mg, Mg→K i Pl→Pl na 13 vremenskih tačaka**

Vreme	K→Mg (n=32) Med. (IQR)	Mg→K (n=19) Med. (IQR)	Pl→Pl (n=37) Med. (IQR)	p K→Mg vs. Mg→K	p K→Mg vs. Pl→Pl	Zaključak
Buđenje	2,0 (0–4)	2,0 (0–4)	2,0 (2–4)	0,741	0,459	NS
30 min	5,0 (2–6)	5,0 (3–8)	6,0 (4–7)	0,365	<b>0,032</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
1 h	5,0 (3–7)	6,0 (4–7)	6,0 (5–7)	0,157	0,067	Trend (p=0,067)
2 h	4,0 (3–6)	5,0 (4–7)	5,0 (3–6)	0,108	0,151	NS
3 h	3,0 (3–5)	5,0 (3–5)	5,0 (3–6)	0,056	<b>0,014</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
4 h	3,0 (2–4)	4,0 (2–5)	4,0 (2–4)	0,114	0,175	NS
6 h	3,0 (3–4)	4,0 (3–5)	3,0 (3–5)	0,155	0,374	NS
8 h	3,0 (2–3)	4,0 (3–4)	3,0 (3–4)	0,138	0,160	NS
12 h	2,0 (1–3)	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	<b>0,047</b>	<b>0,014</b>	<b>K→Mg &lt; obe grupe **</b>
20 h	2,0 (1–2)	2,0 (2–3)	2,0 (2–3)	0,070	<b>0,007</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
24 h	2,0 (1–2)	2,0 (2–3)	2,0 (2–3)	<b>0,030</b>	<b>0,035</b>	<b>K→Mg &lt; obe grupe **</b>
32 h	2,0 (1–2)	2,0 (2–2)	2,0 (2–3)	0,533	<b>0,047</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
48 h	2,0 (0–2)	2,0 (0–2)	2,0 (2–2)	0,737	0,103	NS

Vrednosti prikazane kao medijana (IQR). Podebljane p-vrednosti:  $p < 0,05$  (Mann-Whitneyev U test, dvostrani). K→Mg kolona osencovana plavom bojom. Žute ćelije = statistički značajne razlike. \* K→Mg statistički niže od Pl→Pl. \*\* K→Mg statistički niže od obe grupe. NS = nije statistički značajno.



**Grafikon 2.** NRS skor bola u mirovanju tokom 48 sati postoperativno prikazan kao medijana na 13 vremenskih tačaka za tri ključne grupe. Plava puna linija sa kružnim markerima = K→Mg (n=32); zelena isprekidana linija sa kvadratnim markerima = Mg→K (n=19); siva tačkasta linija sa dijamantskim markerima = Pl→Pl (n=37). Zvezdica (\*) iznad K→Mg linije označava statistički značajnu razliku K→Mg vs Pl→Pl ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U test); krstica (†) označava statistički značajnu razliku K→Mg vs Mg→K ( $p < 0,05$ ). Divergencija između K→Mg i Pl→Pl vidljiva od 30 min do 32h, sa maksimalnim razlikama u periodu 3h–12h.



**Slika 5.** Termalna mapa p-vrednosti Mann-Whitney U testa za sva tri parna poređenja NRS skora bola u mirovanju (K→Mg vs Pl→Pl; K→Mg vs Mg→K; Mg→K vs Pl→Pl) na svim 13 vremenskim tačakama. Tamno plavo =  $p < 0,05$  (statistički značajno, podebljane vrednosti); srednje plavo =  $0,05 < p < 0,10$  (trend); svetlo =  $p > 0,10$  (NS). Vizuelno se jasno uočava da su statistički značajne razlike koncentrisane u redu K→Mg vs Pl→Pl (gornji red), dok red Mg→K vs Pl→Pl ostaje svetao (NS) tokom čitavog perioda praćenja.

#### 4.2.1 Rangiranje analgetičke efikasnosti podgrupa: K→K, Mg→Mg i K→Mg

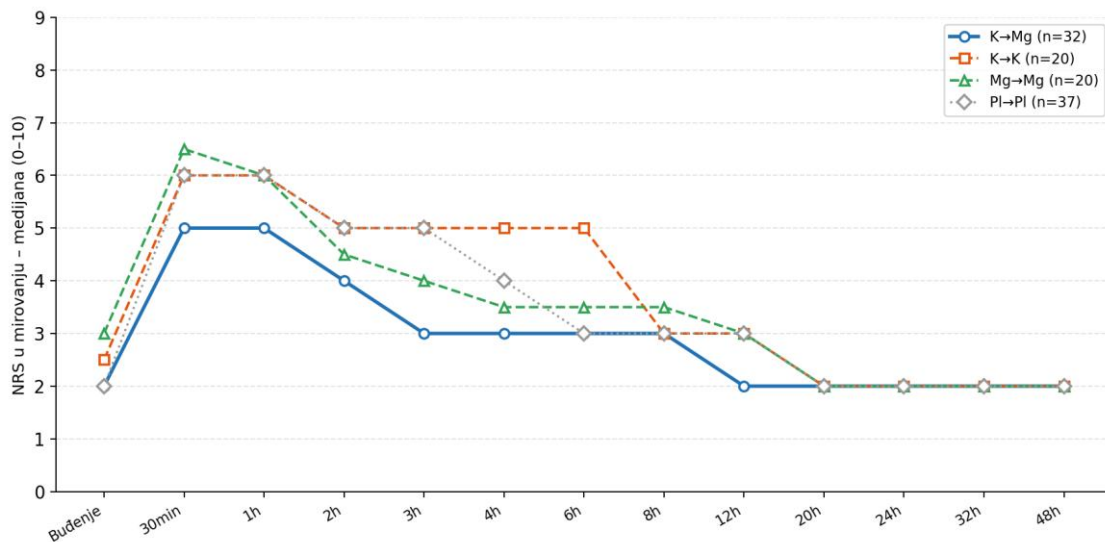
Kako bi se ispitalo da li je analgetička superiornost K→Mg posledica sinergizma sekvence ili jednostavno povećanja doze jedne supstance, sprovedeno je parno poređenje između K→Mg (n=32), K→K (n=20), Mg→Mg (n=20) i Pl→Pl (n=37) na četiri ključne vremenske tačke (Tabela 6).

Nalaz je nedvosmislen: K→Mg je jedina podgrupa koja konzistentno i statistički značajno smanjuje NRS bol u poređenju sa placeboom na više vremenskih tačaka (3h, 12h, 20h, 24h, 32h). Na 3h, K→Mg je statistički superioran u odnosu na K→K (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,009$ ), ali ne i u odnosu na Mg→Mg (medijana 3,0 vs. 4,0;  $p = 0,724$  – NS). Niti K→K niti Mg→Mg ne postižu statistički značajnu analgetičku prednost u poređenju sa placeboom ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ). Ovo potvrđuje da je sinergistička K→Mg sekvenca – a ne povećanje doze jedne supstance – mehanizam analgetičke superiornosti. Grafikon 3 prikazuje dinamiku NRS skora za sve četiri grupe tokom 48h.

**Tabela 6. Rangiranje analgetičke efikasnosti podgrupa – parna poređenja NRS u mirovanju između K→Mg, K→K, Mg→Mg i Pl→Pl**

Tp.	K→Mg med.	K→K med.	Mg→Mg med.	Pl→Pl med.	K→Mg vs K→K p	K→Mg vs Mg→Mg p	Zaključak
1h	5,0	6,0	6,0	6,0	0,104	0,092	K→Mg numerički niži – NS
3h	3,0	5,0	4,0	5,0	<b>0,009</b>	0,724	<b>K→Mg &lt; K→K *; K→Mg ≈ Mg→Mg</b>
12h	2,0	3,0	3,0	3,0	0,081	0,076	Trend K→Mg < obe ( $p < 0,10$ )
24h	2,0	2,0	2,0	2,0	0,569	<b>0,027</b>	<b>K→Mg &lt; Mg→Mg *</b>

Vrednosti prikazane kao medijana. Mann-Whitney U test (dvostrani). \*  $p < 0,05$ . Trendovi (kursiv):  $0,05 < p < 0,10$ . K→Mg kolona osencovana plavom bojom kao referentna podgrupa. NS = nije statistički značajno.



**Grafikon 3.** Dinamika NRS skora bola u mirovanju (medijana) tokom 48h za četiri podgrupe: K→Mg (plava puna linija, n=32), K→K (crvena isprekidana, n=20), Mg→Mg (zelena isprekidana, n=20), Pl→Pl (siva tačkasta, n=37). K→Mg konzistentno pokazuje najniže vrednosti u periodu 3h–32h. K→K i Mg→Mg preklapaju sa Pl→Pl u svim vremenskim tačkama, vizuelno potvrđujući da dvostruka doza jedne supstance ne donosi analgetičku korist.

#### 4.3 Postoperativni bol pri pokretu (NRS skala)

Dinamički NRS skor bola pri pokretu bio je konzistentno viši od statičkog skora u svim grupama i na svim vremenskim tačkama, što odgovara patofiziologiji incizijskog postoperativnog bola pri radikalnoj nefrektomiji. Uprkos tome, K→Mg podgrupa je pokazala statistički značajno niže NRS skorove pri pokretu u poređenju sa placeboom na više vremenskih tačaka, u obrascu uglavnom konzistentnom sa nalazima za bol u mirovanju.

U ranom postoperativnom periodu bol pri pokretu bio je visok u svim grupama. Na 30 minuta, K→Mg je imao numerički niži skor od Pl→Pl (medijana 6,0 vs. 7,0;  $p = 0,080$  – trend). Na 2 sata razlika je postala statistički značajna (medijana 6,0 vs. 7,0;  $p = 0,016$ ), ukazujući da analgetički efekat K→Mg za dinamički bol, mada nije odmah evidentan, postaje klinički vidljiv unutar prva 2 postoperativna sata.

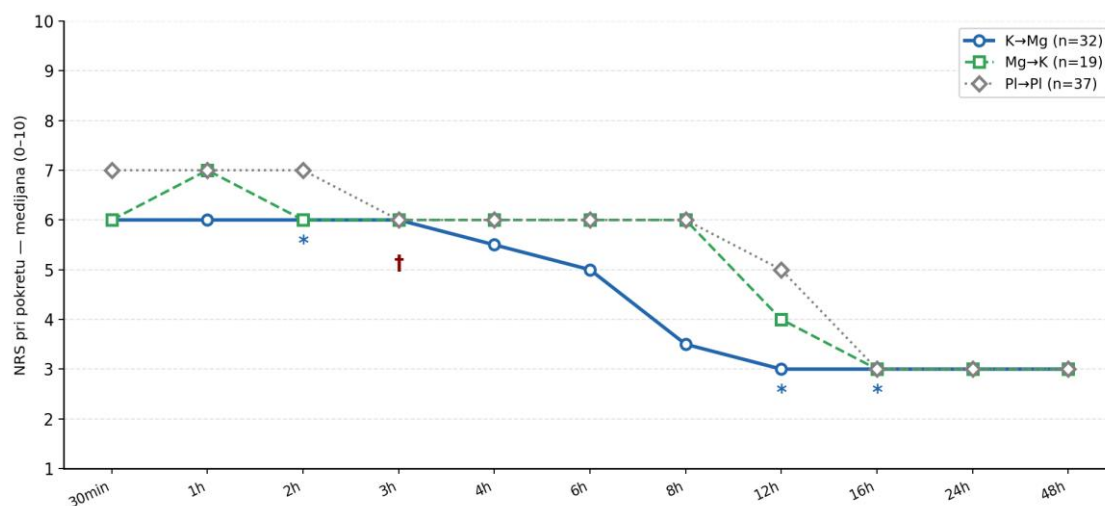
U kasnom periodu K→Mg je nastavio da ispoljava superiornu kontrolu dinamičkog bola u poređenju sa placeboom na 12 h (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,025$ ) i 16 h (medijana 3,0 vs. 3,0;  $p = 0,023$ ). Razlika na 12 h – smanjenje NRS za 2 jedinice – dostiže prag minimalne klinički važne razlike za bol pri pokretu. Na 3 h, K→Mg je bio statistički superioran u poređenju sa Mg→K ( $p = 0,041$ ), uprkos identičnim medijanama, što odražava razliku u distribuciji skora unutar grupa. Kao i kod bola u mirovanju, između Mg→K i Pl→Pl nije utvrđena statistički

značajna razlika za dinamički bol ni na jednoj vremenskoj tački. Posle 24 sata NRS skorovi pri pokretu su se izjednačili u svim grupama. Detalji su prikazani u Tabeli 7 i na Grafikonu 4.

**Tabela 7. NRS skor bola pri pokretu – parna poređenja između K→Mg, Mg→K i Pl→Pl na 11 vremenskih tačaka**

Vreme	K→Mg (n=32) Med. (IQR)	Mg→K (n=19) Med. (IQR)	Pl→Pl (n=37) Med. (IQR)	p K→Mg vs. Mg→K	p K→Mg vs. Pl→Pl	Zaključak
<b>30 min</b>	6,0 (4–8)	6,0 (5–8)	7,0 (6–9)	0,578	0,080	NS (trend)
<b>1 h</b>	6,0 (5–8)	7,0 (6–8)	7,0 (5–8)	0,375	0,457	NS
<b>2 h</b>	6,0 (4–8)	6,0 (6–8)	7,0 (6–8)	0,116	<b>0,016</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
<b>3 h</b>	6,0 (4–6)	6,0 (6–8)	6,0 (6–6)	<b>0,041</b>	0,065	<b>K→Mg &lt; Mg→K *</b>
<b>4 h</b>	5,5 (3–6)	6,0 (4–6)	6,0 (3–6)	0,298	0,346	NS
<b>6 h</b>	5,0 (3–6)	6,0 (4–6)	6,0 (3–6)	0,232	0,156	NS
<b>8 h</b>	3,5 (3–6)	6,0 (4–6)	6,0 (3–6)	0,091	0,072	NS (trend)
<b>12 h</b>	3,0 (3–4)	4,0 (3–6)	5,0 (3–6)	0,229	<b>0,025</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
<b>16 h</b>	3,0 (3–3)	3,0 (3–5)	3,0 (3–6)	0,231	<b>0,023</b>	<b>K→Mg &lt; Pl→Pl *</b>
<b>24 h</b>	3,0 (3–4)	3,0 (3–4)	3,0 (3–6)	0,633	0,440	NS
<b>48 h</b>	3,0 (2–3)	3,0 (3–3)	3,0 (3–3)	0,656	0,670	NS

Vrednosti prikazane kao medijana (IQR). Podebljane p-vrednosti:  $p < 0,05$  (Mann-Whitney U, dvostrani). \* Statistički značajna razlika kao što je označeno. NS = nije statistički značajno.



**Grafikon 4.** NRS skor bola pri pokretu tokom 48 sati postoperativno (medijana, 11 vremenskih tačaka). Plava puna linija sa kružnim markerima = K→Mg (n=32); zelena isprekidana = Mg→K (n=19); siva tačkasta = Pl→Pl (n=37). Dinamički NRS je konzistentno viši od statičkog NRS u svim grupama. Zvezdica (\*) = K→Mg statistički niže od Pl→Pl ( $p < 0,05$ ); krstica (†) = K→Mg statistički niže od Mg→K ( $p < 0,05$ ). Analgetički efekat K→Mg za dinamički bol ispoljava se nešto kasnije nego za statički (od 2h vs. 30 min), ali perzistira do 16h postoperativno.

#### 4.4 Postoperativna potrošnja morfina i vreme do prve analgezije

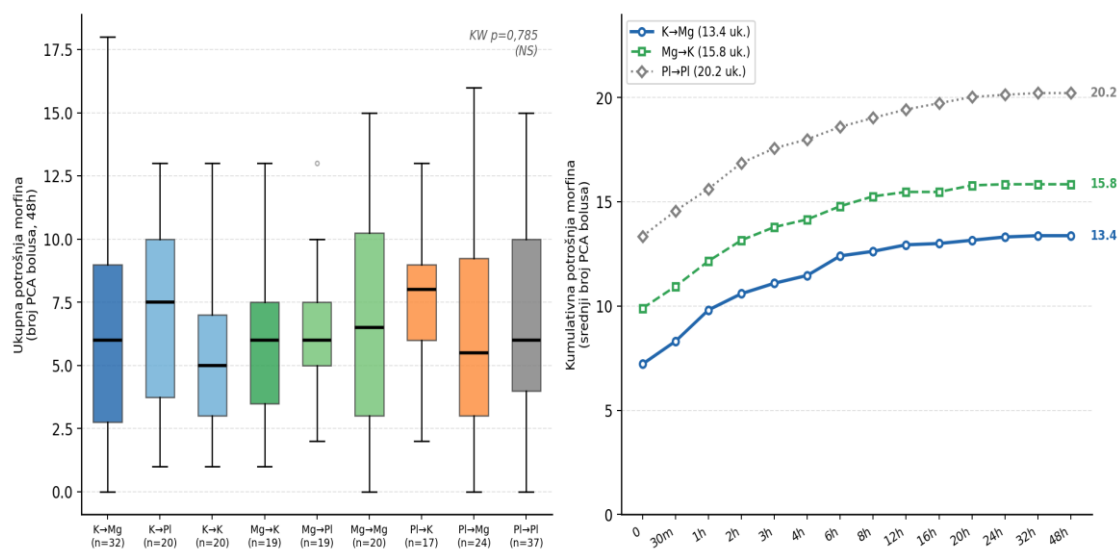
Ukupna kumulativna postoperativna potrošnja morfina tokom 48 sati, izražena kao broj primenjenih bolusa metodom analgezije kontrolisane uz pomoć bolusa morfina od 1 mg prema jačini bola, nije se statistički značajno razlikovala između devet studijskih podgrupa (Kruskal-Wallis  $p = 0,785$ ). Medijana ukupne potrošnje morfina kretala se od 5,0 bolusa (K→K) do 8,0 bolusa (Pl→K) po podgrupama, pri čemu ni jedna podgrupa nije bila statistički značajno različita od K→Mg referentne podgrupe (Tabela 8).

U trima ključnim grupama poređenja, medijana iznosi 6 bolusa (IQR 3–9) u grupi K→Mg, 6 bolusa (IQR 4–8) u grupi Mg→K i 6 bolusa (IQR 4–10) u grupi Pl→Pl – bez statistički značajnih parnih razlika. Vreme do prve primene morfina bilo je uporedivo između grupa: 25 minuta (IQR 19–40) u K→Mg, 25 minuta (IQR 20–60) u Mg→K i 20 minuta (IQR 10–50) u Pl→Pl ( $p = 0,248$ ). Kumulativna analiza pokazuje da K→Mg nakuplja za ~6,8 bolusa manje od Pl→Pl tokom 48h (srednja vrednost: 13,4 vs. 20,2), a divergencija se uspostavlja rano – već u prvih 2h – i ostaje konzistentna tokom čitavog perioda praćenja bez tendencije ka izjednačavanju (Grafikon 5).

**Tabela 8. Postoperativna potrošnja morfina – sve studijske podgrupe i poređenje sa K→Mg referentnom podgrupom**

Podgrupa	n	Medijana (IQR) (bolusi, 48h)	Srednja vr. ± SD	p vs K→Mg (Mann-Whitney)	Napomena
<b>K→Mg</b>	32	6,0 (3–9)	5,9 ± 4,1	–	Referentna podgrupa
<b>K→Pl</b>	20	7,5 (4–10)	7,0 ± 3,7	0,283	NS
<b>K→K</b>	20	5,0 (3–7)	5,7 ± 3,2	0,651	NS
<b>Mg→K</b>	19	6,0 (4–8)	5,9 ± 3,4	0,938	NS
<b>Mg→Pl</b>	19	6,0 (5–8)	6,3 ± 2,5	0,457	NS
<b>Mg→Mg</b>	20	6,5 (3–10)	6,7 ± 4,4	0,389	NS
<b>Pl→K</b>	17	8,0 (6–9)	7,4 ± 3,1	0,103	Numerički najviše
<b>Pl→Mg</b>	24	5,5 (3–9)	6,4 ± 4,1	0,827	NS
<b>Pl→Pl</b>	37	6,0 (4–10)	6,9 ± 3,7	0,576	Referentni placebo
<b>Ukupno / KW test</b>	<b>208</b>	<b>6,0 (4–10)</b>	<b>6,5 ± 3,7</b>	<b>p=0,785</b>	NS – nema razlike između svih 9 podgrupa

Vrednosti prikazane kao medijana (IQR) i srednja vrednost ± SD. Kruskal-Wallis test za razliku između svih 9 podgrupa ( $p = 0,785$ , NS). Parno poređenje Mann-Whitney U testom u odnosu na K→Mg: sve NS. K→Mg = referentna podgrupa (plavi red).



**Grafikon 5.** Levo: ukupna potrošnja morfina (broj bolusa, 48h) po svih 9 studijskih podgrupa – kvadratni dijagrami s medijanom, IQR i rasponom. Boje: plava tamna = K→Mg (referentna); svetloplava = ostale K-grupe; zelena = Mg-grupe; narandžasta = Pl-grupe sa aktivnim lekom; siva = Pl→Pl. Kruskal-Wallis  $p = 0,785$  (NS). Desno: kumulativna kriva prosečne potrošnje morfina za K→Mg (plavo), Mg→K (zeleno) i Pl→Pl (sivo) tokom 48h. Vrednosti na desnom kraju krive označavaju ukupni kumulativni zbir: K→Mg 13,4; Mg→K 15,8; Pl→Pl 20,2 bolusa. Divergencija se uspostavlja rano (prvih 2h) i perzistira konzistentno tokom čitavog perioda praćenja.

#### 4.5 Bezbednosni profil – neželjeni efekti

Tokom celokupnog perioda praćenja od 48 sati, ni kod jednog od 208 ispitanika nisu zabeležene halucinacije niti psihotomimetički efekti – ni disocijacija, ni agitacija, ni pojava uzbuđenja – vezani za primenu ispitivanih lekova. Odsustvo psihotomimetičnih neželjenih efekata dokumentovano je konzistentno na svim vremenskim tačkama i u svim podgrupama koje su primile ketamin, bez izuzetka.

Jedna epizoda psihomotorne ekscitacije na buđenju zabeležena je u podgrupi Pl→K (1/208; 0,5%), konzistentno sa stopama opisanim u opštoj hirurškoj populaciji i nije pripisano ispitivanim lekovima. Umerena sedacija (Ramsay-jev skor  $\geq 2$ ) zabeležena je kod ukupno 25 ispitanika (12%) na bar jednoj vremenskoj tački tokom 48h – 9% u grupi K→Mg, 16% u grupi Mg→K i 8% u grupi Pl→Pl – bez statistički značajnih međugrupnih razlika ( $p > 0,05$ ). Ovaj raspon odgovara sedaciji očekivanoj kao posledica dejstva morfina u postoperativnom periodu i nije bio statistički značajno viši u grupama koje su primale ketamin.

Kumulativna incidencija mučnine u prvih 24 sata – definisana kao prisustvo mučnine na bar jednoj vremenskoj tački u periodu od buđenja do 24h – iznosila je 50% u celokupnom uzorku. Važno je naglasiti da ovaj kumulativni podatak ne odražava istovremenu zahvaćenost: incidencija na pojedinim vremenskim tačkama bila je znatno niža, sa vrhom od oko 18% na 30 minuta i 1 sat postoperativno, nakon čega progresivno opada na 4–5% u kasnom postoperativnom periodu. Analiza po svim devetim podgrupama pokazala je trend ka heterogenosti koji nije dostigao statističku značajnost ( $H_i^2 = 14,67$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,066$ ), sa najnižom incidencijom u podgrupama Pl→Mg (29%) i K→K (30%), i najvišom u podgrupi Pl→K (76%). Anomalija u podgrupi Pl→K – placebo intraoperativno praćen ketaminom u sali za buđenje – može se objasniti suboptimalnom analgetičkom pripremom pre buđenja, što dovodi do intenzivnijeg bola i sekundarno povećane incidencije mučnine. Postoperativno krvarenje nije pokazalo klinički ni statistički značajne razlike između podgrupa koje su primale magnezijum-sulfat i onih koje ga nisu primile. Bezbednosni profil prikazan je u Tabeli 9, distribucija mučnine po svim podgrupama u Tabeli 10, a grafički prikaz na Grafikonima 6 i 7.

**Tabela 9. Bezbednosni profil – neželjeni efekti po ključnim grupama i celokupnom uzorku (N=208)**

Varijabla	K→Mg (n=32)	Mg→K (n=19)	Pl→Pl (n=37)	Ukupno / Zaključak (N=208)
<b>Halucinacije – bilo koja tp. 0–48h, n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0/208 (0%) – odsustvo kod svih
<b>Psihomotorna ekscitacija na buđenju, n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1/208 (0,5%) – nije u K grupama
<b>Umerena sedacija (Ramsay <math>\geq 2</math>), n (%)</b>	3 (9%)	3 (16%)	3 (8%)	25/208 (12%) – NS između grupa
<b>Kumulativna mučnina (0–24h), n (%)</b>	16 (50%)	11 (58%)	18 (49%)	103/208 (50%) – NS između grupa
<b>Primena metoklopramida, n (%)</b>	5 (16%)	3 (16%)	7 (19%)	33/208 (16%) – NS između grupa

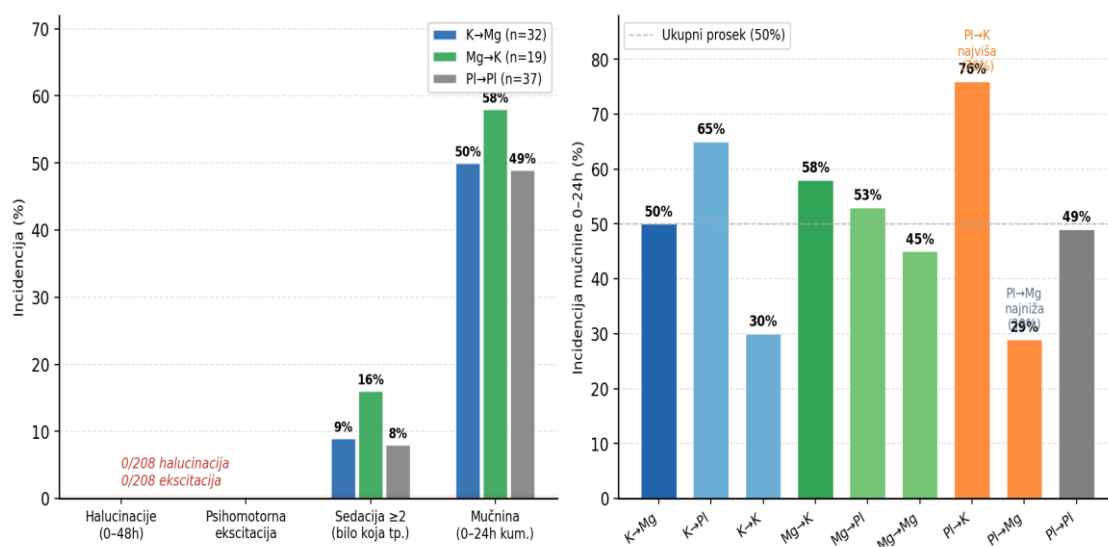
<b>Postop. krvarenje – klinički relevantno, n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0/208 – nema razlike Mg/ne-Mg
---	--------	--------	--------	-------------------------------

tp. = vremenska tačka; Ramsay  $\geq 2$  = umerena sedacija na bar jednoj tački 0–48h; NS = nije statistički značajno između ključnih podgrupa. Kumulativna mučnina = prisustvo mučnine na bilo kojoj vremenskoj tački od buđenja do 24h postoperativno.

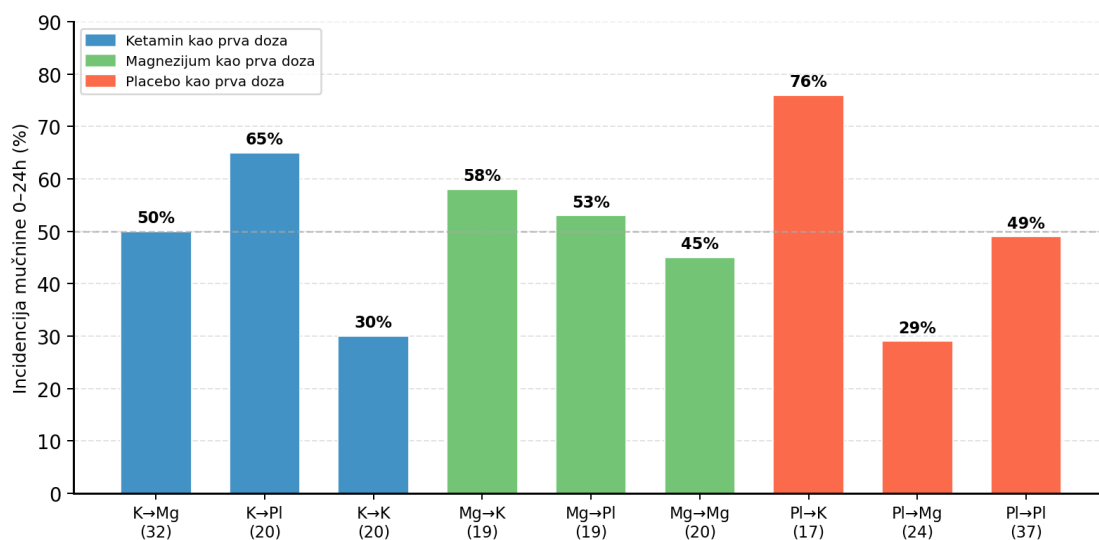
**Tabela 10. Kumulativna incidencija mučnine (0–24h) i primena antiemetika po svim studijskim podgrupama**

Studijska podgrupa	n	Mučnina 0–24h n (%)	Antiemetik n (%)	p*	Napomena
<b>K→Mg</b>	32	16 (50%)	5 (16%)		
<b>K→PI</b>	20	13 (65%)	4 (20%)		
<b>K→K</b>	20	6 (30%)	2 (10%)		Najniža incidencija
<b>Mg→K</b>	19	11 (58%)	3 (16%)		
<b>Mg→PI</b>	19	10 (53%)	3 (16%)		
<b>Mg→Mg</b>	20	9 (45%)	2 (10%)		
<b>PI→K</b>	17	13 (76%)	5 (29%)		Najviša incidencija
<b>PI→Mg</b>	24	7 (29%)	2 (8%)		
<b>PI→PI</b>	37	18 (49%)	7 (19%)		
<b>Sve podgrupe</b>	<b>208</b>	<b>103 (50%)</b>	<b>33 (16%)</b>	0,066	Hi-kvadrat test, NS trend

p\* = ukupni hi-kvadrat test za distribuciju mučnine između svih 9 podgrupa ( $Hi^2 = 14,67$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,066$  – NS trend). K = ketamin 0,2 mg/kg; Mg = magnezijum-sulfat 15 mg/kg; PI = placebo 0,9% NaCl.



**Grafikon 6.** Levo: incidencija bezbednosnih ishoda (sedacija Ramsay  $\geq 2$  i kumulativna mučnina 0–24h) za tri ključne grupe (K→Mg, Mg→K, Pl→Pl) i ukupan uzorak (N=208). Stubovi prikazuju procenete; istaknuta tekstualna anotacija naglašava nulti incident halucinacija u svim grupama (0/208). Desno: bar chart kumulativne mučnine (0–24h) po svim 9 studijskim podgrupama – stubovi bojeni prema prvoj intraoperativnoj dozi (plava = K; zelena = Mg; crvena = Pl). Isprekidana horizontalna linija označava ukupni prosek uzorka (50%).



**Grafikon 7.** Podroban prikaz incidencije kumulativne mučnine (0–24h) po svim 9 studijskim podgrupama. Plavi stubci = podgrupe s ketaminom kao prvom dozom; zeleni = podgrupe s magnezijumom kao prvom dozom; crveni = podgrupe s placebo kao prvom dozom. Istaknuti su ekstremi: Pl→K (76%) kao najviša i Pl→Mg (29%) kao najniža incidencija. Anomalija Pl→K podgrupe objašnjava se suboptimalnom preemtivnom analgetičkom zaštitom – placebo intraoperativno rezultuje intenzivnijim bolom na buđenju koji sekundarno pokreće mučninu.

#### 4.6 Uticaj intraoperativnih faktora specifičnih za radikalnu nefrektomiju

Resekcija rebra sprovedena je kod 29 od 208 ispitanika (13,9%), intraoperativna lezija pleure registrovana je kod 31 ispitanika (14,9%), a operativna strana bila je leva kod 112 (53,8%) i desna kod 96 (46,2%) ispitanika. Distribucija svih triju faktora nije se statistički značajno razlikovala između K→Mg, Mg→K i Pl→Pl podgrupa (sve  $p > 0,05$ ), što isključuje konfundiranje ovim faktorima u primarnim poređenjima (Tabela 11).

Lezija pleure pokazala je statistički značajnu razliku jedino na 24h postoperativno ( $p = 0,044$ ), uz identičnu medijanu u obe grupe ali različitu distribuciju skora (Tabela 12). Na svim ostalim vremenskim tačkama, uključujući klinički najrelevantnije (buđenje, 1h, 3h), razlike nisu dostigle statističku značajnost. Bol pri pokretu kod ispitanika sa lezijom pleure bio je konzistentno numerički viši u ranom periodu, sa graničnim trendom na 1h ( $p = 0,057$ ; Grafikon 8). Sličan trend se primećuje i kod bola pri mirovanju (Grafikon 9). Operativna strana tumora nije imala statistički značajan uticaj na intenzitet postoperativnog bola ni na jednoj vremenskoj tački ( $p > 0,05$ ).

Resekcija rebra bila je praćena numerički višim NRS skorovima – posebno na 3h (medijana 5,0 vs. 4,0;  $p = 0,106$  – trend) – bez dostizanja statističke značajnosti, verovatno usled ograničene statističke snage podgrupe analize ( $n = 29$  sa resekcijom; Tabela 13, Grafikon 10). Klinički, periostalna denervacija i neuropatska komponenta bola izazvana povredom interkostalnih živaca mogu doprineti pojačanom postoperativnom bolu u ovoj podgrupi, ali taj efekat u ovom uzorku nije statistički potvrđen.

Analiza trajanja operacije i primenjene doze fentanila normalizovane prema telesnoj masi pokazala je da ni jedan od ovih intraoperativnih faktora nije bio statistički značajan prediktor NRS skora na buđenju niti u ranom postoperativnom periodu (sve  $p < 0,1$ , sve  $p > 0,05$ ; Tabela 11). Kruskal-Wallisov test za NRS na buđenju između svih devet studijskih podgrupa nije dostigao statističku značajnost ( $H = 10,81$ ,  $p = 0,213$ ), potvrđujući da bol u neposrednom post-ekstubacionom periodu odražava rezidualni efekat standardizovanog anestetičkog protokola a ne efekat ispitivanih lekova. Maksimalni analgetički efekat K→Mg sekvence ispoljava se tek od 30 minuta postoperativno..

**Tabela 11. Intraoperativni faktori – prevalencija, distribucija po ključnim grupama i uticaj na NRS bol u mirovanju**

Faktor	Prevalencija n (%)	Distribucija K→Mg/Mg→K/Pl→Pl	NRS@1h p	NRS@3h p	Zaključak
<b>Resekcija rebra</b>	29 (13,9%)	25%/21%/16%	p=0,568	p=0,106	NS; trend na 3h; n ograničava snagu
<b>Lezija pleure</b>	31 (14,9%)	16%/16%/11%	p=0,132	p=0,235	NS; jedina razlika na 24h (p=0,044)
<b>Operativna strana (L vs D)</b>	112L/96D (54%/46%)	–	p=0,915	p=0,887	NS – strana ne utiče na bol

Prevalencija i distribucija prikazane za ukupan uzorak (N=208) i tri ključne grupe. NRS vrednosti = medijana. Mann-Whitney U test (dvostrani). NS = nije statistički značajno. Distribucija svih faktora ujednačena između K→Mg, Mg→K i Pl→Pl (sve p > 0,05) – isključeno konfundiranje.

Prevalencija i distribucija prikazane za ukupan uzorak (N=208) i tri ključne grupe. NRS vrednosti = medijana. Mann-Whitney U test (dvostrani). NS = nije statistički značajno. Distribucija svih faktora ujednačena između K→Mg, Mg→K i Pl→Pl (sve p > 0,05) – isključeno konfundiranje.

**Tabela 12. Lezija pleure – NRS skor bola u mirovanju na svim vremenskim tačkama: ispitanici bez i sa intraoperativnom lezijom pleure**

Vreme	Bez lezije (n=177) Med.(IQR)	Sa lezijom (n=31) Med.(IQR)	Razlika med.	P-vrednost	Zaključak
<b>Buđenje</b>	2,0 (2–4)	4,0 (2–5)	+2,0	0,138	NS
<b>30 min</b>	5,0 (3–8)	6,0 (3–7)	+1,0	0,407	NS
<b>1 h</b>	6,0 (4–7)	7,0 (5–7)	+1,0	0,132	NS

<b>2 h</b>	5,0 (3–7)	5,0 (4–7)	0,0	0,677	NS
<b>3 h</b>	4,0 (3–6)	5,0 (3–6)	+1,0	0,235	NS
<b>4 h</b>	4,0 (2–5)	4,0 (2–5)	0,0	0,682	NS
<b>6 h</b>	4,0 (3–5)	3,0 (3–5)	–1,0	0,844	NS
<b>8 h</b>	3,0 (2–4)	3,0 (3–4)	0,0	0,410	NS
<b>12 h</b>	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	0,0	0,577	NS
<b>24 h</b>	2,0 (2–3)	2,0 (2–3)	0,0	<b>0,044</b>	<b>Kasna razlika *</b>
<b>48 h</b>	2,0 (1–2)	2,0 (2–2)	0,0	0,316	NS

Vrednosti prikazane kao medijana (IQR). Mann-Whitney U test (dvostrani). \*  $p < 0,05$ . NS = nije statistički značajno.

**Tabela 13. Resekcija rebra – NRS skor bola u mirovanju: ispitanici bez i sa resekcijom rebra**

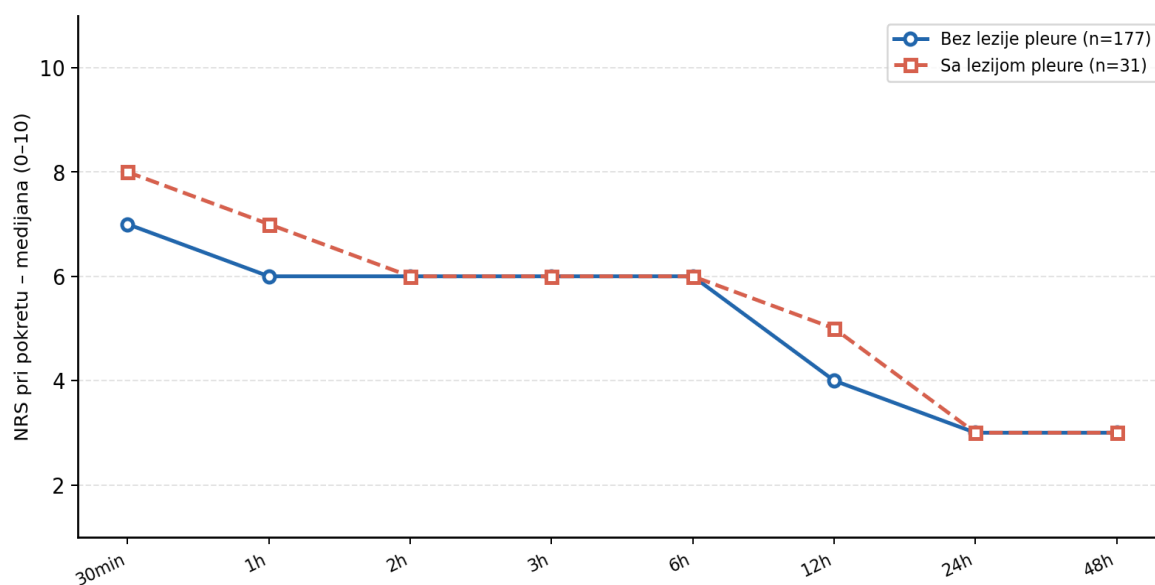
<b>NRS tačka</b>	<b>Bez reb. n=179 med.(IQR)</b>	<b>Sa reb. n=29 med.(IQR)</b>	<b>Razlika med.</b>	<b>p-vrednost</b>	<b>Zaključak</b>
<b>NRS u mir. – 1h</b>	6,0 (5–7)	6,0 (5–7)	0,0	0,568	NS
<b>NRS u mir. – 3h</b>	4,0 (3–5)	5,0 (3–6)	+1,0	0,106	NS (trend)
<b>NRS u mir. – 12h</b>	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	0,0	0,877	NS

Vrednosti prikazane kao medijana (IQR). Mann-Whitney U test (dvostrani). NS = nije statistički značajno.

**Tabela 14. NRS na buđenju i intraoperativni faktori – Spearmanove rang-korelacije i Kruskal-Wallis test po studijskim grupama**

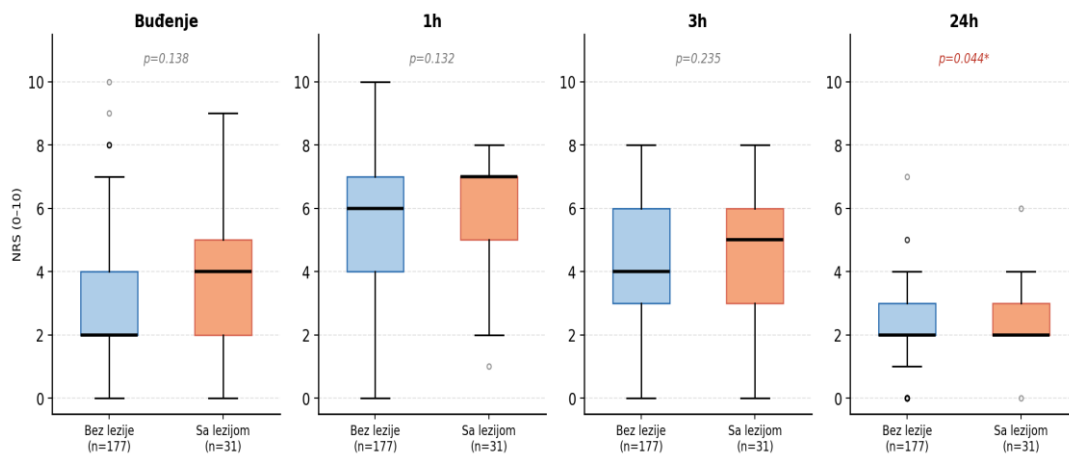
Varijabla	Spearman $\rho$	p-vrednost	n	Zaključak
Trajanje operacije (min)	0,081	0,243	208	NS
Fentanil/kg ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	0,014	0,839	208	NS
Fentanil apsolutno ( $\mu\text{g}$ )	-0,045	0,515	208	NS
Starost (godine)	-0,023	0,746	208	NS
ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-0,092	0,188	208	NS
Studijska podgrupa (Kruskal-W.)	–	0,213	208	NS – bol na buđenju nezavisan od grupe

Spearman  $\rho$  za kontinuirane varijable; Kruskal-Wallis H za studijsku podgrupu. n=208. NS = nije statistički značajno. Zaključak: NRS na buđenju nije određen ni jednim ispitanim intraoperativnim faktorom niti studijskom grupom.

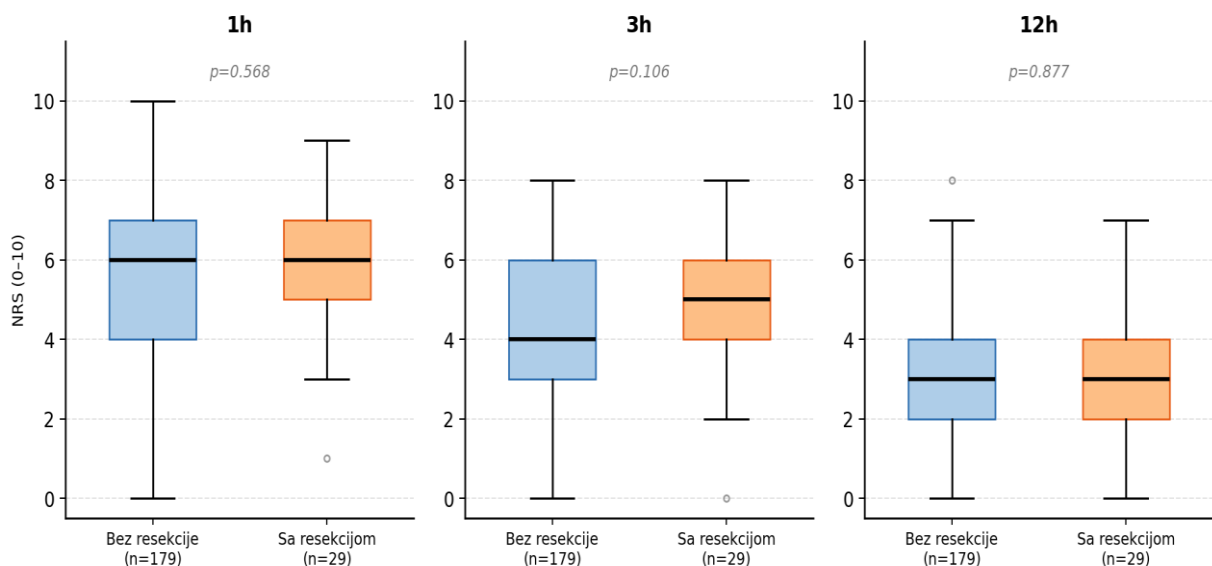


**Grafikon 8.** Dinamika NRS skora bola pri pokretu tokom 48h kod ispitanika bez (plava puna linija) i sa (narandžasta isprekidana linija) intraoperativnom lezijom pleure. Ispitanici sa lezijom pleure pokazuju konzistentno numerički više vrednosti u ranom postoperativnom periodu, sa

graničnim trendom ka značajnosti na 1h ( $p=0,057$ ) i 24h ( $p=0,081$ ). Odsustvo statističke značajnosti konzistentno je sa ograničenom statističkom snagom podgrupe ( $n=31$ ).

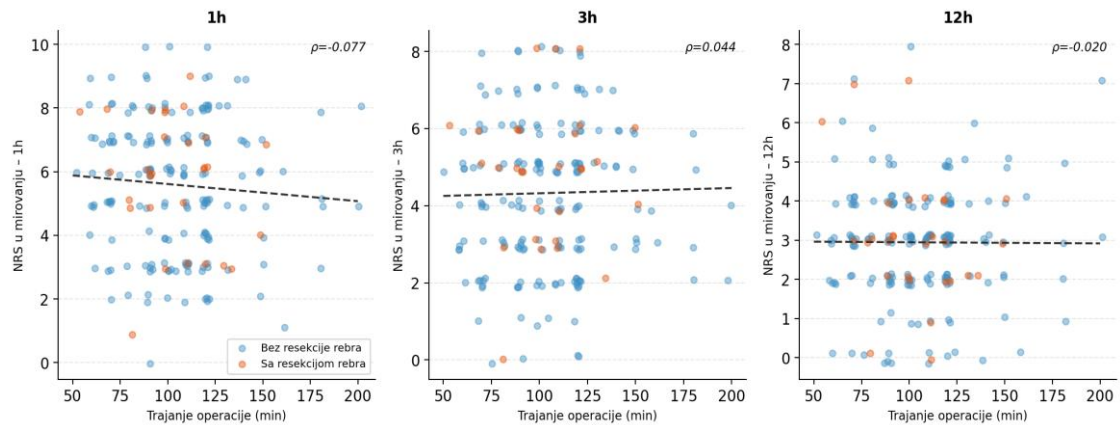


**Grafikon 9.** NRS skor bola u mirovanju na četiri ključne vremenske tačke (buđenje, 1h, 3h, 24h) kod ispitanika bez (plavo,  $n=177$ ) i sa (narandžasto,  $n=31$ ) intraoperativnom lezijom pleure. Jedina statistički značajna razlika utvrđena je na 24h ( $*p=0,044$ ), uz identične medijane ali različite distribucije skora. Na buđenju uočava se numerički veća razlika (4,0 vs. 2,0) bez statističke značajnosti, što je verovatno posledica malog uzorka u grupi sa lezijom.

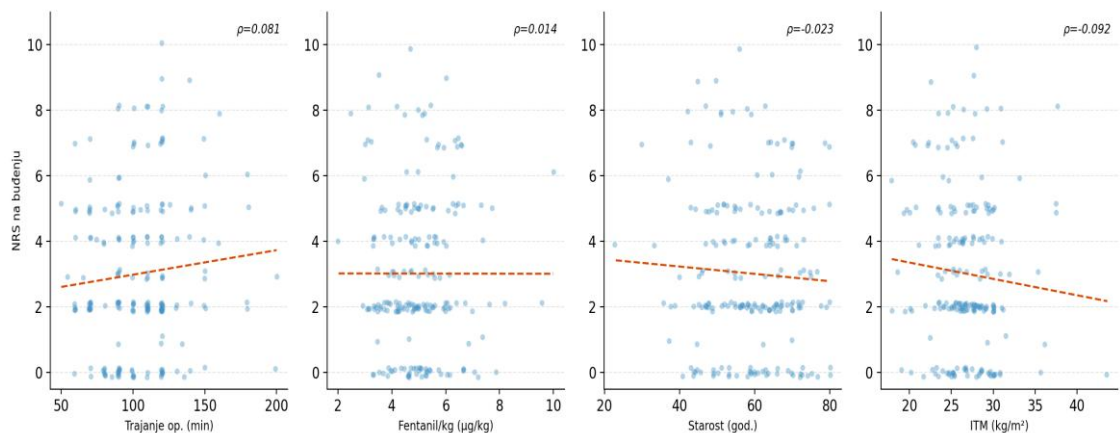


**Grafikon 10.** Kvadratni dijagrami (box plot) NRS skora bola u mirovanju na 1h, 3h i 12h kod ispitanika bez (plavo,  $n=179$ ) i sa (narandžasto,  $n=29$ ) resekcijom rebra. Medijana označena crnom linijom unutar dijagrama; IQR = visina kvadrata; brkovi = raspon; tačke = outlier vrednosti. Statistički značajne razlike nisu utvrđene ni na jednoj tački, mada numerički trend

na 3h (medijana 4,0 vs. 5,0;  $p=0,106$ ) sugerirše potencijalni klinički efekat ograničen statističkom snagom podgrupe analize.



**Grafikon 11.** Dijagrami rasipanja (scatter plot): trajanje operacije (os x, minuti) vs. NRS skor bola u mirovanju na 1h, 3h i 12h postoperativno. Tačke su bojene prema prisustvu resekcije rebra (plavo = bez resekcije, narandžasto = sa resekcijom rebra). Isprekidana linija = linearni regresioni fit. Odsustvo jasnog trenda i horizontalne regresione linije vizuelno potvrđuje NS korelacije ( $\rho = -0,077$  do  $0,044$ , sve  $p > 0,05$ ). Nema sistematske razlike u distribuciji narandžastih tačaka u odnosu na plave.



**Grafikon 12.** Dijagrami rasipanja: NRS skor bola na buđenju (os y) vs. četiri intraoperativna faktora (trajanje operacije, fentanil/kg, starost, ITM). Svaki panel prikazuje jedan prediktor. Isprekidana linija = linearni regresioni fit blizu horizontale. Svi Spearman  $\rho$  blizu nule (opseg  $-0,092$  do  $+0,081$ ), sve  $p > 0,05$  – ni jedan intraoperativni faktor ne predviđa intenzitet bola na

buđenju, potvrđujući da neposredni post-ekstubacioni bol odražava standardizovani anestetički protokol a ne efekte ispitivanih lekova.

#### 4.7 Analgetički efekat magnezijum-sulfata na nivou farmakološke klase

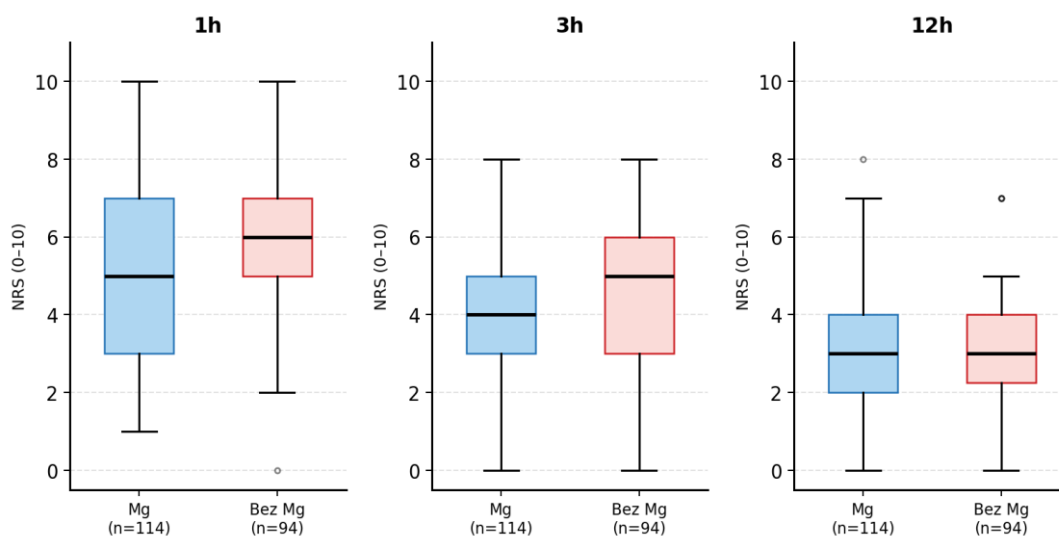
Kako bi se ispitaio nezavisni analgetički doprinos magnezijum-sulfata bez obzira na redosled primene, sprovedena je skupna analiza poređenjem svih podgrupa koje su primale MgSO<sub>4</sub> (podgrupe 1, 4, 5, 6, 8; n = 114) i podgrupa bez MgSO<sub>4</sub> (podgrupe 2, 3, 7, 9; n = 94). Ova eksploratorna, hipotezu-generišuća analiza ne menja primarne zaključke studije, ali pruža uvid u farmakološki doprinos magnezijuma kao klase.

Na 1h postoperativno razlika nije dostigla statističku značajnost (medijana NRS sa Mg = 5,0 vs. bez Mg = 6,0; p = 0,101, NS). Na 3h utvrđena je statistički značajna razlika: medijana NRS sa Mg = 4,0 (IQR 3–5) naspram bez Mg = 5,0 (IQR 3–6), p = 0,006. Ova razlika odgovara pretpostavljenom vremenskom prozoru maksimalnog analgetičkog dejstva MgSO<sub>4</sub> datog u vidu intraoperativnog bolusa. Na 12h rezidualni efekat na nivou klase perzistirao je uz identične medijane ali statistički različite distribucije (p = 0,037). Veličina efekta na 3h iznosi Cohen r = 0,28 (mali do srednji efekat). Rezultati su prikazani u Tabeli 15 i na Grafikonu 13.

**Tabela 15. Analgetički efekat magnezijum-sulfata na nivou farmakološke klase – skupne Mg-grupe (n=114) vs. grupe bez Mg (n=94)**

Tačka	Mg grupe (n=114) Med. (IQR)	Bez Mg (n=94) Med. (IQR)	p- vrednost	Cohen r	Zaključak
1 h	5,0 (3–7)	6,0 (5–7)	0,101	–	NS
3 h	4,0 (3–5)	5,0 (3–6)	<b>0,006</b>	0,28	<b>Mg &lt; bez Mg *</b>
12 h	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	<b>0,037</b>	–	<b>Mg &lt; bez Mg *</b>

NRS = Numerička skala bola u mirovanju (0–10). Mg grupe: podgrupe 1 (K→Mg), 4 (Mg→K), 5 (Mg→Pl), 6 (Mg→Mg), 8 (Pl→Mg). Grupe bez Mg: podgrupe 2 (K→Pl), 3 (K→K), 7 (Pl→K), 9 (Pl→Pl). Mann-Whitney U test (dvostrani). \* p < 0,05. NS = nije statistički značajno. Cohen r = Z/√N.



**Grafikon 13.** Kvadratni dijagrami NRS skora bola u mirovanju na trima vremenskim tačkama (1h, 3h, 12h) za skupne Mg-grupe (plavi dijagrami, n=114) i grupe bez Mg (crveni dijagrami, n=94). Medijana označena crnom linijom; IQR = visina kvadrata; brkovi =  $1,5 \times$  IQR; tačke = outlieri. Statistički značajne razlike na 3h ( $p=0,006$ ) i 12h ( $p=0,037$ ) uz NS na 1h ( $p=0,101$ ) konzistentne su sa farmakokinetičkim profilom  $MgSO_4$  i kratkim intraoperativnim bolusom – analgetički efekat dostiže maksimum između 1h i 3h.

#### 4.8 Prediktori intenziteta postoperativnog bola

Spearmanove rang-korelacije izračunate su između NRS skora bola u mirovanju na 1h postoperativno i osam kandidat-prediktorskih varijabli u celokupnom uzorku ( $n = 208$ ; Tabela 16). Ispitani su: starost, pol, ITM, telesna masa, trajanje operacije, intraoperativna doza fentanila (apsolutna i normalizovana prema telesnoj masi) i preoperativno očekivanje bola (NRS pre operacije).

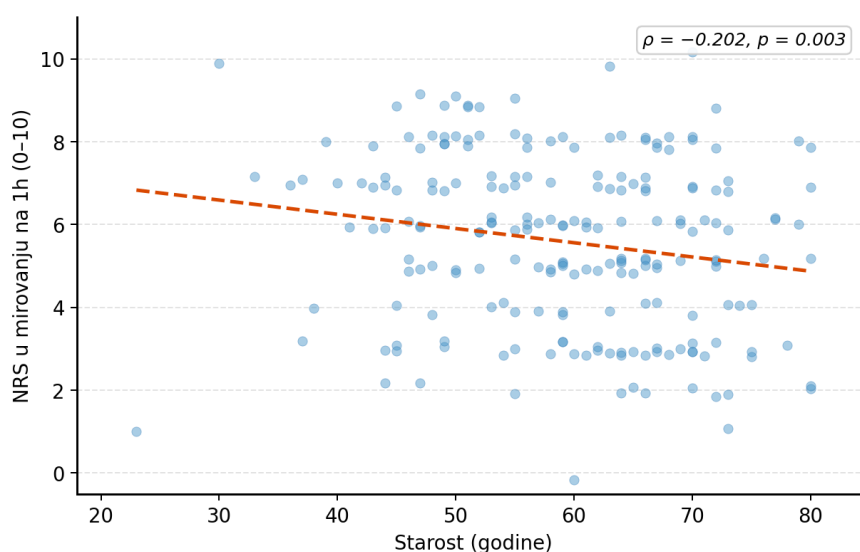
Među svim ispitanim prediktorima, jedino je starost ispitanika pokazala statistički značajnu korelaciju sa intenzitetom ranog postoperativnog bola ( $\rho = -0,202$ ,  $p = 0,003$ ). Negativan predznak korelacije ukazuje da stariji pacijenti izveštavaju o nižim NRS vrednostima na 1h, konzistentno sa dobro opisanim fenomenom smanjene nocicepcije i izmenjene modulacije bola sa starenjem. Veličina efekta je mala do srednja ( $\rho = -0,202$ ), što je konzistentno sa multifaktorijalnom determinisanošću postoperativnog bola u kojoj individualni prediktori tipično objašnjavaju mali deo varijanse.

Granični trendovi uočeni su za telesnu masu ( $\rho = 0,118$ ,  $p = 0,089$ ) i preoperativno očekivanje bola ( $\rho = 0,117$ ,  $p = 0,093$ ). Pol, ITM, trajanje operacije i doza fentanila nisu bili statistički značajni prediktori (sve  $p > 0,05$ ). Rezultati su prikazani u Tabeli 16 i na Grafikonu 14.

**Tabela 16. Prediktori intenziteta postoperativnog bola – Spearmanove rang-korelacije sa NRS u mirovanju na 1h (n=208)**

Varijabla	Spearman $\rho$	p-vrednost	n	Zaključak
Starost (godine)	-0,202	0,003	208	Jedini značajni prediktor *
Pol (M=1, Ž=2)	0,007	0,918	208	NS
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0,011	0,880	208	NS
Telesna masa (kg)	0,118	0,089	208	Trend (p=0,089)
Trajanje operacije (min)	-0,077	0,268	208	NS
Fentanil/kg (μg/kg)	-0,046	0,507	208	NS
Fentanil apsolutno (μg)	-0,016	0,823	208	NS
Preoperativno očekivanje bola (NRS)	0,117	0,093	208	Trend (p=0,093)

Spearman  $\rho$  = koeficijent rang-korelacije. \*  $p < 0,05$  (statistički značajno). Trend =  $0,05 < p < 0,10$ . NS = nije statistički značajno. ITM = indeks telesne mase. Rezultati prikazuju univarijabilne korelacije; multivariabilna analiza nije sprovedena.



**Grafikon 14.** Dijagram rasipanja: starost ispitanika (os x, godine) vs. NRS skor bola u mirovanju na 1h postoperativno (os y, 0–10; n=208). Svaka tačka predstavlja jednog ispitanika; tačke su blago pomerane (horizontal jitter) radi vizuelne preglednosti pri preklapajućim vrednostima. Isprekidana crvena linija = linearni regresioni fit (nagib negativan). Spearman  $\rho = -0,202$ ,  $p = 0,003$ . Trend ka nižim NRS vrednostima sa porastom starosti vidljiv je u celom opsegu starosti (23–80 godina), ali uz visoku varijabilnost u svakom starosnom segmentu, konzistentno sa malim veličinom efekta.

#### 4.9 Validacija skala bola – konvergentna validnost NRS i VRS

Konvergentna validnost između Numeričke skale bola (NRS, 0–10) i Verbalne skale bola (VRS, 0–4) procenjena je Spearmanovim rang-korelacijama za bol u mirovanju (Tabela 17, Grafikon 15) i za bol pri pokretu (Tabela 15, Grafikon 12). Sve korelacije bile su statistički značajne (sve  $p < 0,001$ ,  $n = 208$  na svakoj vremenskoj tački), čime je potvrđeno da oba instrumenta mere isti konstrukt bola tokom celokupnog 48-časovnog perioda praćenja.

Za bol u mirovanju, Spearmanove  $\rho$  vrednosti kretale su se u opsegu 0,545–0,745, sa najjačom korelacijom na 30 min ( $\rho = 0,745$ , odlična validnost) i blagim slabljenjem u kasnijim fazama (32h:  $\rho = 0,545$  – umerena validnost), verovatno usled efekta poda kako obe skale teže nuli sa smiranjem bola. Za bol pri pokretu, korelacije su nešto niže ( $\rho = 0,413$ – $0,736$ ), što se može objasniti većom varijabilnošću dinamičkog bola i subjektivnim razlikama u tumačenju skala pri aktivnom pokretu, ali ne kompromituje zaključak o adekvatnoj konvergentnoj validnosti. NRS i VRS predstavljaju ekvivalentne instrumente za procenu kako statičkog tako i dinamičkog postoperativnog bola u ovoj populaciji.

**Tabela 17. Konvergentna validnost NRS i VRS za bol u mirovanju – Spearmanove rang-korelacije na 12 vremenskih tačaka (n=208)**

Vreme	Spearman $\rho$ (NRS vs VRS)	p-vrednost	n	Snaga kor.	Ocena validnosti
<b>30 min</b>	0,745	<0,001	208	Jaka	Odlična
<b>1 h</b>	0,623	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra

<b>2 h</b>	0,591	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>3 h</b>	0,613	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>4 h</b>	0,551	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>6 h</b>	0,575	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>8 h</b>	0,659	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>12 h</b>	0,617	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>20 h</b>	0,606	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>24 h</b>	0,573	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>32 h</b>	0,545	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>48 h</b>	0,612	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra

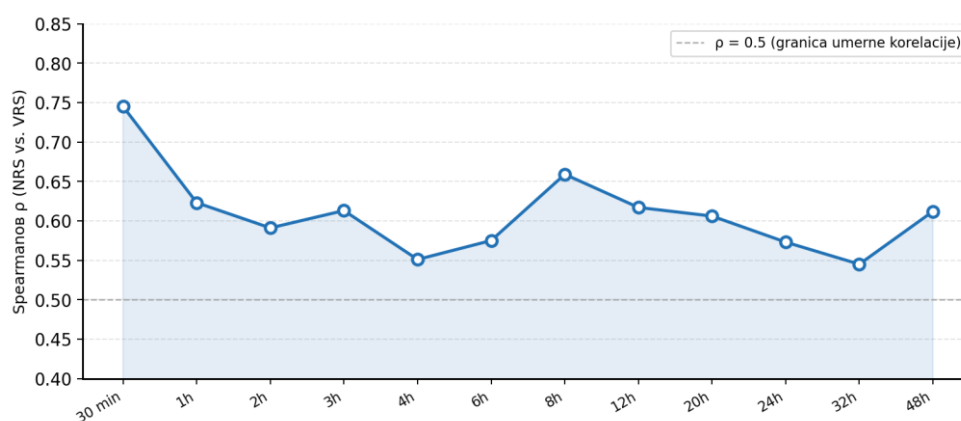
Sve p-vrednosti < 0,001. NRS = Numerička skala bola (0–10); VRS = Verbalna skala bola (0–4). Snaga korelacije: < 0,30 slaba; 0,30–0,49 umerena–slaba; 0,50–0,69 umerena; ≥0,70 jaka.

**Tabela 18. Konvergentna validnost NRS i VRS za bol pri pokretu – Spearmanove rang-korelacije na 11 vremenskih tačaka (n=208)**

<b>Vreme</b>	<b>Spearman ρ (NRS vs VRS)</b>	<b>p-vrednost</b>	<b>n</b>	<b>Snaga kor.</b>	<b>Ocena validnosti</b>
<b>30 min</b>	0,736	<0,001	208	Jaka	Odlična

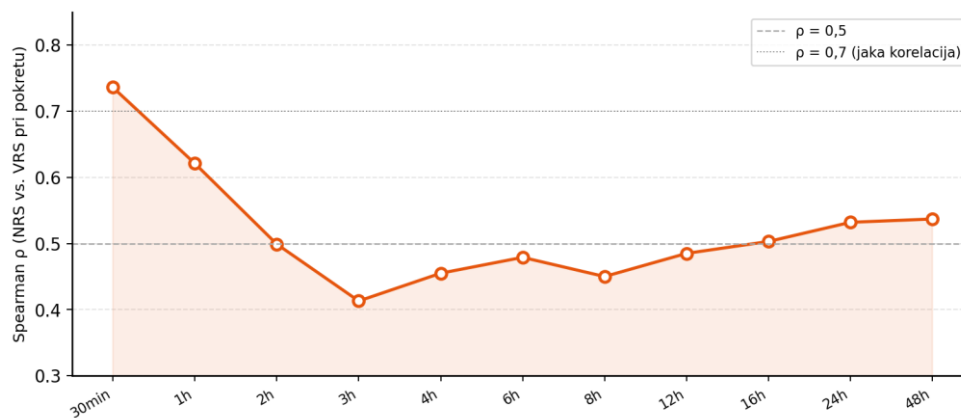
<b>1 h</b>	0,621	<0,001	208	Umerena–jaka	Dobra
<b>2 h</b>	0,499	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>3 h</b>	0,413	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>4 h</b>	0,455	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>6 h</b>	0,479	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>8 h</b>	0,450	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>12 h</b>	0,485	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>16 h</b>	0,503	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>24 h</b>	0,532	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva
<b>48 h</b>	0,537	<0,001	208	Umerena	Prihvatljiva

Sve p-vrednosti < 0,001. NRS = Numerička skala bola (0–10); VRS = Verbalna skala bola (0–4).



**Grafikon 15.** Linijski grafik Spearmanovih rang-korelacija između NRS i VRS za bol u mirovanju na 12 postoperativnih vremenskih tačaka (n=208 po tački). Os y = Spearman  $\rho$  (0–1). Isprekidana horizontalna linija na  $\rho = 0,5$  označava konvencionalnu granicu umerene korelacije; tačkasta linija na  $\rho = 0,7$  označava granicu jake korelacije. Sve korelacije statistički

značajne ( $p < 0,001$ ). Kriva pokazuje blagu tendenciju slabljenja u kasnijem periodu (20h–32h), konzistentno sa efektom poda kako obe skale teže nuli.



**Grafikon 16.** Linijski grafik Spearmanovih rang-korelacija između NRS i VRS za bol pri pokretu na 11 postoperativnih vremenskih tačaka ( $n=208$  po tački). Os y = Spearman  $\rho$ . Isprekidane linije označavaju granice umerene ( $\rho=0,5$ ) i jake ( $\rho=0,7$ ) korelacije. Korelacije za dinamički bol sistemski su nešto niže od korelacija za statički bol (posebno u periodu 2h–12h:  $\rho=0,41$ – $0,50$ ), ali sve ostaju iznad granice umerene validnosti od 30h nadalje. Sve korelacije statistički značajne ( $p < 0,001$ ).

#### 4.10 Analiza intenziteta postoperativnog bola po starosnim grupama

Ispitanici su kategorizovani u tri starosna intervala na osnovu varijable AgeInterval: mlađi odrasli (<45 godina,  $n = 9$ ), srednja životna dob (45–65 godina,  $n = 129$ ) i stariji (>65 godina,  $n = 70$ ). Prosečna starost po intervalima iznosila je  $34,8 \pm 5,4$ ,  $54,5 \pm 6,7$  i  $71,0 \pm 4,3$  godina, redom.

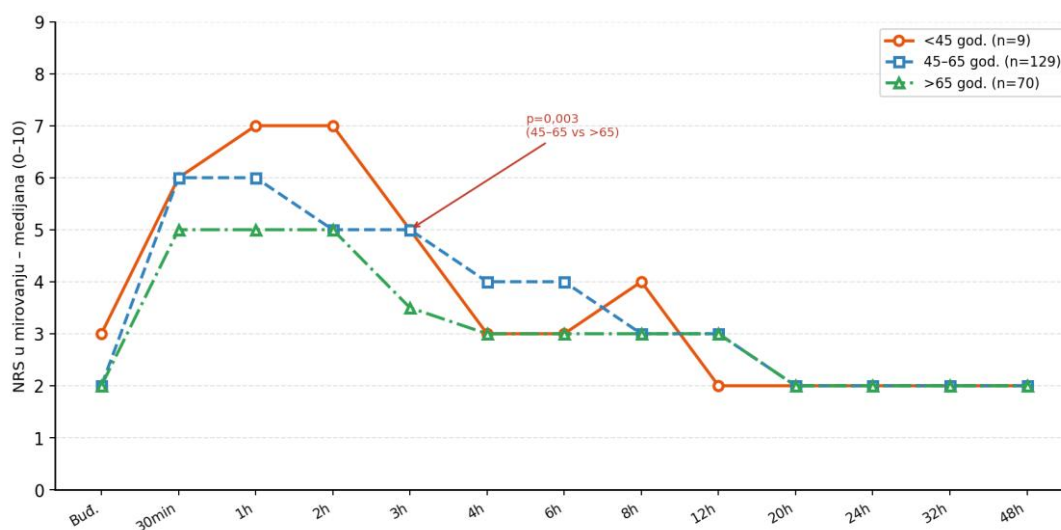
##### 4.10.1 NRS skor po starosnim intervalima – ukupan uzorak

Kruskal-Wallisov test nije pokazao statistički značajne razlike između starosnih intervala na 1h postoperativno ( $H = 3,744$ ,  $p = 0,154$ ). Na 3h razlika je bila statistički značajna ( $H = 8,852$ ,  $p = 0,012$ ), pri čemu parna poređenja pokazuju da razlika potiče od para 45–65 vs. >65 godina ( $p = 0,003$ ), dok se mlađa <45 godina grupa nije statistički razlikovala ni od jedne druge grupe – verovatno zbog malog uzorka ( $n = 9$ ). Detaljni rezultati prikazani su u Tabeli 19 i na Grafikonima 17 i 18.

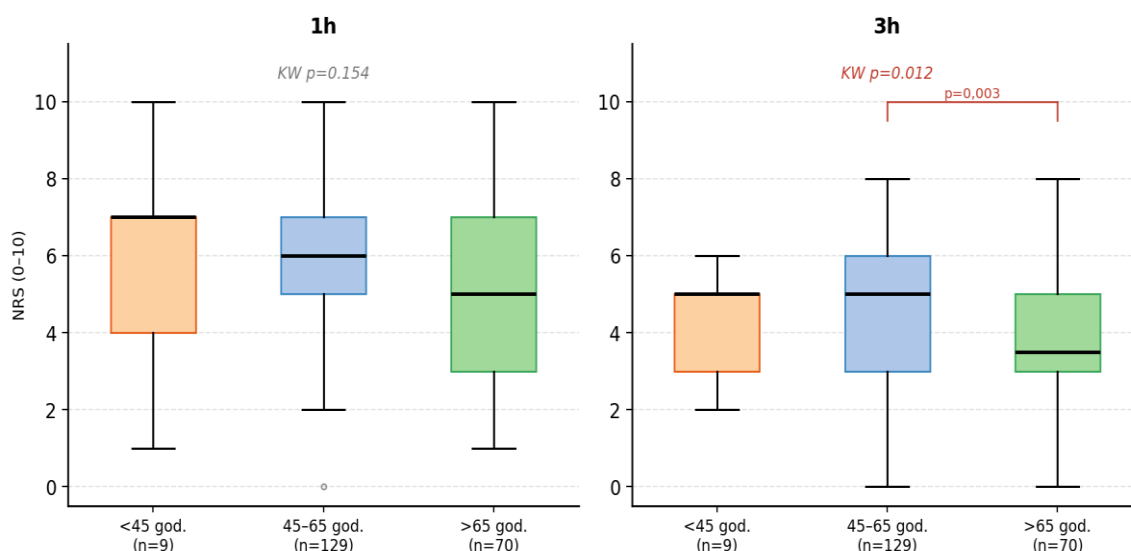
**Tabela 19. NRS skor bola u mirovanju po starosnim intervalima na ključnim vremenskim tačkama**

Vreme	<45 god.(n=9) Med.(IQR)	45–65 god.(n=129) Med.(IQR)	>65 god.(n=70) Med.(IQR)	Kruskal-Wallis p (parna poređenja)
1 h	7,0 (4–7)	6,0 (5–7)	5,0 (3–7)	0,154 (NS) 45–65 vs >65: p=0,069
3 h	5,0 (3–5)	5,0 (3–6)	3,5 (3–5)	<b>0,012 * 45–65 vs &gt;65: p=0,003 **</b>
12 h	2,0 (2–5)	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	0,414 (NS)
24 h	2,0 (2–2)	2,0 (2–3)	2,0 (2–3)	0,671 (NS)

Kruskal-Wallis test za razliku između triju intervala; parna poređenja Mann-Whitney U testom. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . NS = nije statistički značajno.



**Grafikon 17.** Dinamika NRS skora bola u mirovanju (medijana) tokom 48h po starosnim intervalima. Narandžasta linija sa kružnim markerima = <45 god. (n=9); plava isprekidana sa kvadratnim markerima = 45–65 god. (n=129); zelena sa trougaonim markerima = >65 god. (n=70). Statistički značajna razlika pojavljuje se na 3h između 45–65 i >65 grupe (KW  $p=0,012$ ; parno  $p=0,003$ ), sa nižim vrednostima u starijoj grupi. Anotacija na dijagramu označava tačku i p-vrednost. Vrednosti se izjednačavaju nakon 12h u svim grupama.



**Grafikon 18.** Kvadratni dijagrami NRS skora bola u mirovanju na 1h (levo, KW  $p=0,154$ ) i 3h (desno, KW  $p=0,012$ ) po starosnim intervalima. Stubovi prikazuju medijanu i IQR. Statistička značajnost između 45–65 i >65 grupe na 3h označena je horizontalnom zagradom ( $p=0,003$ ). Odsustvo razlika na 1h i prisustvo na 3h konzistentno je sa sporijim ispoljavanjem razlika u doživljaju bola sa starenjem.

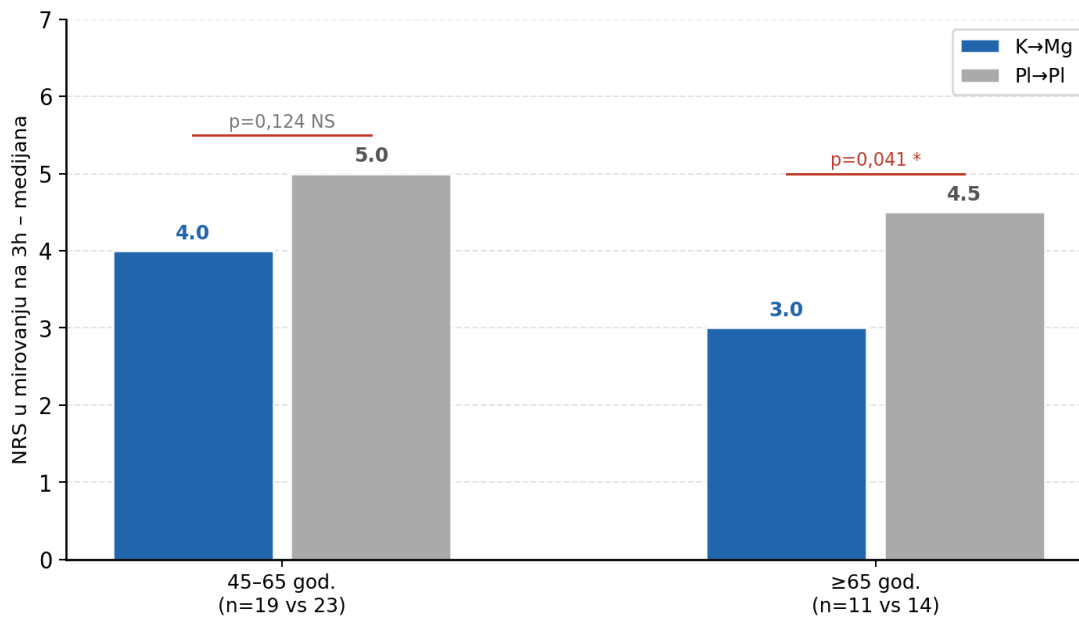
#### 4.10.2 Efikasnost K→Mg sekvence po starosnim grupama – analiza interakcije

U starosnoj grupi 45–65 godina, razlika između K→Mg (medijana 4,0) i Pl→Pl (medijana 5,0) na 3h nije dostigla statističku značajnost ( $p = 0,124$ ). U grupi >65 godina, K→Mg (medijana 3,0) je bio statistički superioran u odnosu na Pl→Pl (medijana 4,5;  $p = 0,041$ ). Ovaj nalaz sugerira naglašeniju analgetičku efikasnost K→Mg sekvence u starijoj populaciji, što može biti posledica izmenjene farmakodinamike NMDA receptora sa starenjem, ali male veličine uzorka u podgrupama ( $n = 11$  i  $n = 14$ ) ograničava pouzdanost zaključka. Rezultati su prikazani u Tabeli 17 i na Grafikonu 19.

**Tabela 20.** Efikasnost K→Mg sekvence po starosnim grupama – K→Mg vs Pl→Pl na 3h

Starosna grupa	K→Mg Med.(IQR)	n K→Mg	Pl→Pl Med.(IQR)	n Pl→Pl	p-vrednost
<45 god.	–	<4	–	<4	– (mali uzorak)
45–65 god.	4,0 (3–6)	19	5,0 (3–7)	23	0,124 (NS)
>65 god.	3,0 (2–4)	11	4,5 (3–6)	14	<b>0,041 *</b>

NRS vrednosti = medijana (IQR) na 3h postoperativno. Mann-Whitney U test (dvostrani). \*  $p < 0,05$ . NS = nije statistički značajno. Interval  $<45$  god. isključen zbog  $n < 5$  po podgrupi.



**Grafikon 19.** Grouped bar grafik: NRS skor bola u mirovanju na 3h za K→Mg (plavi stubci) i Pl→Pl (sivi stubci) unutar dve starosne grupe (45–65 god. i >65 god.). Vrednosti iznad stubaca = medijana NRS. Horizontalne zgrade sa p-vrednostima označavaju rezultat MWU testa unutar svake starosne grupe: NS za 45–65 god. ( $p=0,124$ ) i statistički značajno (\*) za >65 god. ( $p=0,041$ ). Vizuelno se jasno uočava da je prednost K→Mg naglašenija u starijoj grupi (razlika medijana 1,5 NRS jedinice vs. 1,0 u mlađoj grupi).

#### 4.11 Odnos između preoperativnih očekivanja i stvarnog intenziteta bola – analiza 'expectation gap'

Preoperativno očekivanje bola (NRS, 0–10) prikupljeno je od svih 208 ispitanika. Razlika između stvarnog bola na 1h postoperativno i preoperativnog očekivanja ( $\Delta$  NRS =  $NRS_{stvarski@1h} - NRS_{očekivani}$ ) definisana je kao mera 'expectation gap' – kvantitativni izraz diskordancije između preoperativnog doživljaja i postoperativne realnosti.

Kod 164 od 208 ispitanika (78,8%) stvarni bol bio je intenzivniji od preoperativno očekivanog (medijana razlike = +3,0 NRS jedinice;  $AS \pm SD = +2,47 \pm 2,76$ ). Samo 28 ispitanika (13,5%) prijavilo je manji bol od očekivanog, a 16 (7,7%) bol jednak očekivanom. Ovi podaci ukazuju da pacijenti sistematski potcenjuju intenzitet postoperativnog bola posle radikalne nefrektomije.

Spearmanove korelacije između  $\Delta$  NRS i ispitanih prediktora (prethodne operacije, starost, pol, ITM) nisu dostigle statističku značajnost ni za jedan faktor (sve  $p > 0,05$ ; Tabela 19). Granični trend uočen je za starost ( $\rho = -0,125$ ,  $p = 0,072$ ): stariji pacijenti imaju tendenciju ka manjem 'expectation gap', konzistentno sa nižim NRS skorovima u toj grupi.

Analiza  $\Delta$  NRS po studijskim podgrupama otkriva klinički relevantan nalaz koji predstavlja neizravnu potvrdu analgetičke efikasnosti K→Mg sekvence: K→Mg ispoljava najmanji medijalni 'expectation gap' (+1,0 NRS jedinica), u poređenju sa svim ostalim grupama (+2,0 do +4,0; Tabela 21). Pacijenti u K→Mg grupi doživljavaju bol koji je znatno bliže ili ispod njihovih preoperativnih očekivanja, dok sve ostale grupe – uključujući Pl→Pl (+3,0) i K→K (+3,5) – pokazuju znatno veći gap. Rezultati su grafički prikazani na Grafikonu 16.

**Tabela 21. 'Expectation gap' ( $\Delta$  NRS = stvarni@1h – preoperativno očekivani) po studijskim podgrupama**

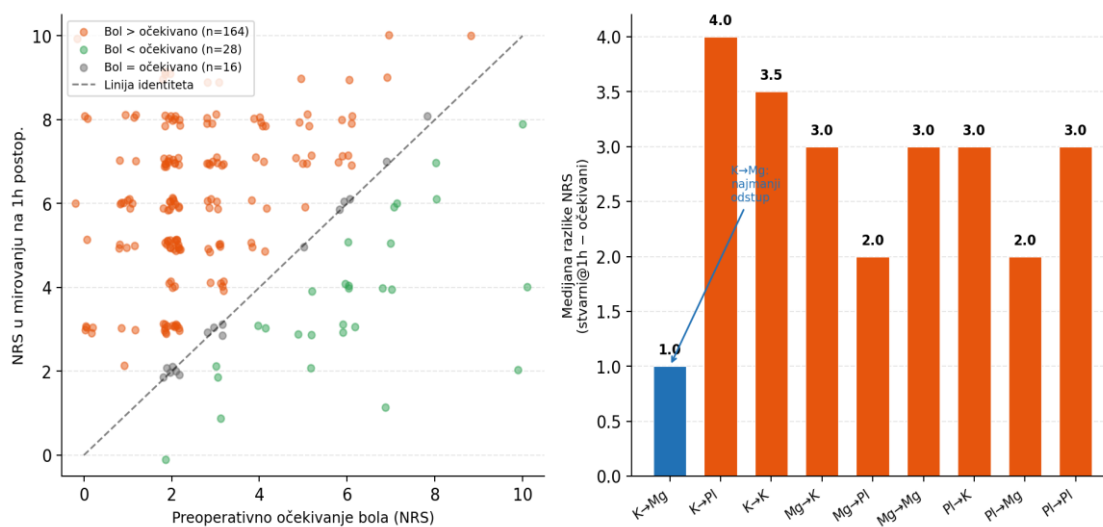
Podgrupa	n	Očekivani NRS med.	Stvarni NRS@1h med.	Razlika ( $\Delta$ NRS)	Komentar
K→Mg	32	4,0	5,0	+1,0	<b>Najmanji gap – potvrda analgetičke efikasnosti</b>
K→Pl	20	3,0	6,0	+4,0	Visok gap
K→K	20	3,0	6,0	+3,5	Gap sličan placebo
Mg→K	19	3,0	6,0	+3,0	Gap sličan placebo
Mg→Pl	19	4,0	6,0	+2,0	Srednji gap
Mg→Mg	20	4,0	6,0	+3,0	Gap sličan placebo
Pl→K	17	3,0	7,0	+3,0	Visok gap
Pl→Mg	24	4,0	6,0	+2,0	Srednji gap
Pl→Pl	37	3,0	6,0	+3,0	Referentni gap

Vrednosti prikazane kao medijana. Plavi red = K→Mg (referentna podgrupa sa najmanjim 'expectation gap').

**Tabela 22. Prediktori 'expectation gap' – Spearmanove rang-korelacije sa  $\Delta$  NRS (n=208)**

Varijabla	Spearman $\rho$	p-vrednost	n	Zaključak
Prethodne operacije	-0,086	0,217	208	NS
Starost (godine)	-0,125	0,072	208	Trend (p=0,072)
Pol	0,063	0,365	208	NS
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	-0,107	0,123	208	NS

NS = nije statistički značajno. Trend =  $0,05 < p < 0,10$ .



**Grafikon 20.** Levo: dijagram rasipanja preoperativnog očekivanja bola (NRS, os x) vs. stvarnog NRS@1h (os y) za sve ispitanike (n=208). Crvene tačke = bol veći od očekivanog (78,8%, iznad dijagonale); zelene = manji od očekivanog (13,5%, ispod dijagonale); sive = jednak (7,7%, na dijagonali). Isprekidana linija = linija identiteta (stvarni = očekivani). Gustina tačaka iznad dijagonale vizualizuje sistematsko potcenjivanje bola. Desno: bar graf medijane  $\Delta$  NRS po studijskim podgrupama. Plavi stub = K→Mg ( $\Delta$  NRS = +1,0, najmanji gap). Sve ostale podgrupe imaju  $\Delta$  NRS  $\geq$  +2,0. Kontrastni nivo gapa između K→Mg i svih ostalih podgrupa – uključujući K→K (+3,5) i Pl→Pl (+3,0) – predstavlja indirektan dokaz analgetičke efikasnosti K→Mg sekvence.

## 5. DISKUSIJA

Ova randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana klinička studija predstavlja, prema saznanjima autora, prvu prospektivnu kliničku studiju koja je sistematski i direktno testirala sekvencijalnu zavisnost analgetičkog efekta ketamina i magnezijum-sulfata kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji. Devetogrupni faktorijski dizajn, u kome su sva devet mogućih kombinacija i redosleda primene dvaju NMDA antagonista sistematski pokrivena, metodološki je jedinstven u literaturi perioperativne analgezije i čini ovu studiju sastavno superiornijom od prethodnih istraživanja koja su koristila simultanu ili redosledom-nespecificovanu primenu ovih agensa.

Centralni nalaz je nedvosmislen i klinički relevantan: sekvenca K-Mg - intravenski ketamin 0,2 mg/kg primenjen neposredno posle indukcije anestezije, praćen magnezijum-sulfatom 15 mg/kg deset minuta kasnije - proizvela je statistički značajno i klinički relevantno smanjenje intenziteta postoperativnog bola u mirovanju i pri pokretu u poređenju sa placebom na više vremenskih tačaka tokom prvih 32 sata praćenja. Suprotno tome, obrnuti redosled - sekvenca Mg-K - nije se statistički razlikovao od placeba ni na jednoj vremenskoj tački, demonstrirajući da redosled administracije, a ne samo kombinacija kao takva, determiniše da li uopšte postoji analgetički benefit.

Ovaj nalaz ima siri značaj koji prevazilazi kontekst radikalne nefrektomije. Uvodi princip sekvencijalne zavisnosti NMDA receptorskog antagonizma kao farmakološki akcionabilnu varijablu u perioperativnom menadžmentu bola, što ima direktne implikacije za dizajn budućih kliničkih studija i za praktičnu primenu analgetičkih protokola. Savremeni trend ka multimodalnoj analgeziji i opioid-sparajućim strategijama u kontekstu ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokola čini ovaj nalaz posebno relevantnim za kliničku praksu (Joshi, 2005; Grant et al., 2023).

Gorlin i saradnici (Gorlin et al., 2016) u pregledu literature o intravenskom subanestetičkom ketaminu naglašavaju da analgetička efikasnost malih doza ketamina u perioperativnom periodu zavisi od preciznog protokola primene, uključujući dozu, vreme primene i kombinovanje sa drugim agensima. Rezultati ove studije potkrepljuju ovaj stav i dodaju novu dimenziju: redosled u kombinovanoj terapiji sa komplementarnim NMDA-blokerima. Tassou i saradnici (Tassou et al., 2025) u pregledu mehanizama hroničnog postoperativnog bola naglašavaju da je NMDA-zavisna centralna senzitivizacija ključni mehanizam tranzicije akutnog u hronični postoperativni bol, što perioperativno blokiranje NMDA receptora čini posebno klinički vaznom intervencijom.

Uspešna randomizacija predstavlja *conditio sine qua non* validnog kauzalnog zaključivanja u randomizovanim kontrolisanim studijama. U ovoj studiji nijedna od ispitanih bazalnih varijabli - starost, telesna masa, indeks telesne mase, trajanje operativnog zahvata, intraoperativna doza fentanila, polna distribucija i status pušača - nije se statistički značajno razlikovala između devet studijskih podgrupa, što potvrđuje adekvatnost randomizacije i bazičnu uporedivost.

Prevalencija arterijske hipertenzije od 61,5% u celokupnom uzorku i prisustvo komorbiditeta kod 68,8% ispitanika konzistentni su sa epidemiološkim profilom populacije koja se podvrgava radikalnoj nefrektomiji zbog karcinoma bubrežnih ćelija. Capitanio i saradnici (Capitanio et al., 2019) opisali su da kardiovaskularni komorbiditet, gojaznost i pušenje karakterišu populaciju koja nosi viši perioperativni rizik, što zahteva pažljiv odabir analgetičkih agenasa bez negativnih hemodinamskih efekata.

Tsai i saradnici (Tsai et al., 2022) u retrospektivnoj studiji 861 pacijenta podvrgnutog hirurškom lečenju karcinoma bubrega primenom latentne analize krivulja identifikuju da su stariji pacijenti (iznad 60 godina) i korisnici PCA imali brže smanjivanje bola, dok su pacijenti sa većim intraoperativnim gubitkom krvi imali sporije. Ovo je konzistentno sa nalazima ove studije o starosti kao negativnom prediktoru NRS na 1 sat. Ni hipertenzija ( $p = 0,182$ ), ni dijabetes melitus ( $p = 0,182$ ), ni ASA status nisu bili statistički značajni modifikatori intenziteta postoperativnog bola ni na jednoj vremenskoj tački, što potvrđuje da komorbiditetni profil ispitanika ne predstavlja konfundirajući faktor.

Predominantno ASA I-II status (93,3%) ukazuje na relativno homogenu populaciju sa stanovišta perioperativnog anestezijskog rizika. Studija intratekalne primene morfina posle otvorene nefrektomije (Kim et al., 2016) koristila je identičan kriterijum ASA I-II, potvrđujući konzistentnost uključenih kriterijuma sa referentnom literaturom o ovoj hirurškoj populaciji.

Primarna analitička osnova studije bila je dinamika NRS skora bola u mirovanju tokom 48 sati postoperativno. U ranom postoperativnom periodu, K-Mg sekvenca ispoljila je statistički značajno niže NRS score u mirovanju u poređenju sa Pl-Pl na 30 minuta (medijana 5,0 vs. 6,0;  $p = 0,032$ ) i na 3 sata (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,014$ ). Razlika od 2 ili više NRS jedinica na ovim vremenskim tačkama prevazilazi minimalnu klinički važnu razliku (MCID) za NRS bol od 2 jedinice, kako je definisano u radu Farra i saradnika (Farrar et al., 2001). Ovo je od posebnog kliničkog značaja jer razlika koja ne dostiže ovaj prag, čak i ako je statistički značajna, može biti klinički neupotrebljiva za donosenje terapijskih odluka.

Postoperativni bol posle radikalne nefrektomije je klinički značajan i može biti umerenog do teškog intenziteta, posebno u ranom postoperativnom periodu. Alper i Yüksel (Alper and Yüksel, 2016) u prospektivnoj studiji 52 pacijenta podvrgnutih laparoskopskoj ili otvorenoj radikalnoj nefrektomiji pokazali su da su najintenzivniji bolovi registrovani u prvih 30-60 minuta postoperativno i da je 88-96% pacijenata zahtevalo dodatnu analgeziju u ranom postoperativnom periodu. U našoj studiji NRS skorovi u placebo grupi bili su maksimalni upravo na 30 minuta (medijana 6,0 u mirovanju, 7,0 pri pokretu) i na 1 sat, konzistentno sa ovim nalazima. Alper i Yüksel su takođe pokazali da pacijenti podvrgnuti laparoskopskoj i otvorenoj nefrektomiji nose podjednak rizik za razvoj hroničnog postoperativnog bola (CPSP), sa incidencijom od 11-16% na 2 meseca, sto naglašava potrebu za efikasnim perioperativnim analgetičkim strategijama.

Tassou i saradnici (Tassou et al., 2025) u najnovijem pregledu mehanizama CPSP naglašavaju da je intenzitet akutnog postoperativnog bola u prvim satima posle hirurgije jedan od najjačih prediktora razvoja hroničnog bola, a NMDA-zavisna centralna senzitivizacija ključni mehanizam ove tranzicije. U tom kontekstu, smanjenje NRS za 2 jedinice u ključnom periodu od 30 minuta do 3 sata postoperativno u K-Mg grupi nije samo trenutna analgetička prednost, već potencijalna preventivna intervencija u procesu centralne senzitivizacije.

Analgetička prednost K-Mg perzistirala je u kasnom postoperativnom periodu, sa statistički značajnim razlikama u poređenju sa Pl-Pl na 12 h ( $p = 0,014$ ), 20 h ( $p = 0,007$ ), 24 h ( $p = 0,035$ ) i 32 h ( $p = 0,047$ ). Perzistencija ovog efekta van 20 sati - uprkos relativno kratkim biološkim poluvremenu eliminacije oba leka (ketamin  $t_{1/2}$  pribl. 2-3 h; magnezijum  $t_{1/2}$  pribl. 4 h) - pruža ključni klinički argument u prilog hipotezi o trajnoj modulaciji centralne senzitivizacije putem NMDA receptor-zavisnih mehanizama, a ne pukog farmakokinetičkog efekta.

Ovaj nalaz je konzistentan sa rezultatima Remeranda i saradnika (Remérand et al., 2009) koji su u randomizovanoj studiji totalne artroplastike kuka demonstrirali da analgetički efekti ketamina perzistiraju znatno duže od farmakokinetičkog poluvremena, impliciraju neuroplastične mehanizme. Edinoff i saradnici (Edinoff et al., 2022) u pregledu naglašavaju da je ovakav prolongovani efekat ketamina najdosledniji u hirurškim procedurama asociranim sa umerenim do jakim postoperativnim bolom, kakva je radikalna nefrektomija, gde kortikalni i spinalni mehanizmi centralnog senzitiviziranja imaju više vremena i stimulusa za razvoj.

Sun i saradnici (Sun et al., 2023) u metaanalizi 20 RCT-ova uključujući 1.561 pacijenta nalaze da perioperativni intravenski ketamin statistički značajno smanjuje rizik od hroničnog postoperativnog bola na 3-6 meseci postoperativno (RR 0,86, 95% CI 0,77-0,95). Dok naša studija nije dizajnirana za procenu hroničnih ishoda bola, ovaj podatak podupire hipotezu da analgetički benefit K-Mg sekvence potencijalno nosi dugoročnu preventivnu vrednost kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji, koji su već pod rizikom od CPSP od 11-16%.

Kritični nalaz u prilog sekvencijalnoj zavisnosti je da je K-Mg na 12 h i 24 h bio statistički superioran ne samo u poređenju sa placeboom, već i u poređenju sa obrnutim redosledom Mg-K (12 h:  $p = 0,047$ ; 24 h:  $p = 0,030$ ). Još važnije, između Mg-K i Pl-Pl nije utvrđena statistički značajna razlika ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ). Primena magnezijuma pre ketamina efektivno poništava analgetičku korist kombinacije i svodi njen efekat na nivo nerazlučiv od placeba.

Ovaj nalaz direktno potvrđuje drugu ključnu hipotezu studije, zasnovanu na prekliničkim podacima Savic Vujovic i saradnika (Savic Vujovic et al., 2015; Vujovic et al., 2017). Viderman i saradnici (Viderman et al., 2024) u umbrella review o uticaju ketamina na ishode akutnog bola zaključuju da efikasnost ketamina varira značajno u zavisnosti od protokola primene - doze, vremena primene i kombinovanja sa drugim agensima - što je konzistentno sa principom sekvencijalne zavisnosti demonstriranim u našoj studiji.

Dinamički NRS skor bola pri pokretu bio je konzistentno viši od statičkog skora u svim grupama i na svim vremenskim tačkama, što odgovara patofiziologiji incizijskog bola posle radikalne nefrektomije. Ova distinkcija između statičke i dinamičke komponente postoperativnog bola nije samo fenomenolaška, već nosi i prognostičku relevantnost: intenzivni dinamički bol je prediktivni faktor razvoja hronične postoperativne boli, funkcionalne onesposobljenosti i produžene hospitalizacije (Barczyński et al., 2014).

Uprkos višim bazalnim vrednostima, K-Mg podgrupa ispoljila je statistički značajno nize NRS skorove pri pokretu u poređenju sa placeboom na 2 sata ( $p = 0,016$ ), 12 sati ( $p = 0,025$ ) i 16 sati ( $p = 0,023$ ) postoperativno. Razlika na 12 sati - smanjenje NRS za 2 jedinice (medijana 3,0 vs. 5,0) - dostiže prag MCID, čineći ovaj nalaz ne samo statistički već i klinički relevantnim. Posebno je klinički značajno poboljšanje dinamičke analgezije jer ona direktno utiče na sposobnost pacijenta da se mobilise, kašlje i duboko diše, čime se smanjuje rizik od postoperativnih pulmonalnih komplikacija - što je posebno relevantno u kontekstu radikalne nefrektomije gde je operativno polje u blizini dijafragme i baze pluća.

Kovac i saradnici (Kovac et al., 2024) u randomizovanoj studiji epiduralne analgezije posle otvorene radikalne nefrektomije demonstrirali su da je kontrola dinamičkog bola, merena kao NRS pri kašljanju i dubinom disanja, direktno korelisana sa kliničkim ishodima - kraćim vremenom ekstubacije, manjim brojem pulmonalnih komplikacija i boljim kvalitetom oporavka. Ovi podaci podupiru klinički značaj dinamičke analgezije K-Mg sekvence koji smo dokumentovali.

Analgetički efekat K-Mg za dinamički bol manifestovao se nešto kasnije nego za statički bol (od 2 h vs. 30 min). Ova latencija može biti posledica kompetitivnih faktora koji modulišu doživljaj dinamičkog bola u ranom postoperativnom periodu, uključujući rezidualni efekat intraoperativnog fentanila i stepen mobilizacije u ranom postoperativnom periodu. Posle 24 sata NRS skorovi pri pokretu izjednačili su se u svim grupama, što sugeriše da je prozor diferencijalnog analgetičkog efekta za dinamički bol koncentrovan u prva 24 postoperativna sata.

Kao i kod statičkog bola, između Mg-K i Pl-Pl nije utvrđena statistički značajna razlika za dinamički bol ni na jednoj vremenskoj tački, potvrđujući konzistentnost sekvencijalne zavisnosti nezavisno od modaliteta procene bola. Ovo je konzistentno sa mehanističkom hipotezom da je efekat sekvence na nivou NMDA receptorske dinamike - a ne specifično vezan za jedan tip nociceptivnog ulaza.

Ukupna kumulativna postoperativna potrošnja morfina tokom 48 sati (broj PCA bolusa) nije se statistički značajno razlikovala između devet studijskih podgrupa (Kruskal-Wallis  $p = 0,785$ ) niti između triju ključnih podgrupa u parnim poređenjima. Ovaj nalaz - na prvi pogled paradoksalan u svetlu statistički i klinički značajno nizih NRS skora u K-Mg grupi - zahteva pažljivu interpretaciju u kontekstu metodologije analgezije kontrolisane od strane pacijenta (PCA).

Ključna interpretacijska ravan leži u samoj strukturi PCA protokola. Svi pacijenti imali su jednak i neograničen pristup morfinu, koji je titrovano prema fiksnom analgetičkom pragu. Pacijenti aktiviraju PCA kada dostignu prag bola koji im subjektivno nije prihvatljiv - bez obzira na apsolutni intenzitet bola na skali. Pacijenti u K-Mg grupi, koji doživljavaju niži bazalni intenzitet bola, dostižu ovaj prag pri nižoj apsolutnoj NRS vrednosti, ali ne nužno ređe nego pacijenti u placebo grupi. Jabbour i saradnici (Jabbour et al., 2014) pokazali su da morfin-sparajući efekat ketamin-magnezijum kombinacije postaje detektabilan jedino uz kontinuiranu infuziju - ne uz jednokratni bolus - što objašnjava paradoks.

Brinck i saradnici (Brinck et al., 2018) u Cochrane sistemskom pregledu perioperativnog intravenskog ketamina za akutni postoperativni bol u odraslih zaključuju da je efekt ketamina na smanjenje opioidne potrošnje najdosledniji kada je primenjen u kombinaciji bolus-infuzija, a ne kao izolovani jednokratni bolus. Ovo je konzistentno sa odsustvom statistički značajnih razlika u PCA potrošnji u našoj studiji i implicira da budući protokoli koji uključuju postoperativne infuzije magnezijuma ili ketamina mogu biti bolje pozicionirani za detekciju morfin-sparajućeg potencijala K-Mg kombinacije.

Klinički relevantni podatak ipak postoji i na nivou kumulativne krive morfina: K-Mg nakuplja za oko 6,8 PCA bolusa manje od PI-PI tokom 48 sati u apsolutnim vrednostima (srednja vrednost 13,4 vs. 20,2), pri čemu se ova divergencija uspostavlja rano i ostaje konzistentna bez tendencije ka izjednačavanju. Ova razlika, mada nije dostigla statističku značajnost, verovatno zbog visoke inter-individualne varijabilnosti u PCA potrošnji, može implicirati klinički relevantno smanjenje opioidne izloženosti. Numerički duže vreme do prve primene morfina u K-Mg grupi (25 min vs. 20 min u PI-PI) je u skladu sa ovom interpretacijom.

Varas i saradnici (Varas et al., 2020) u studiji na pacijentima podvrgnutim abdominoplastici i liposukciji uočili su da smanjenje morfina uz ketamin-magnezijum kombinaciju postaje detektabilno tek kroz multiplu regresijsku analizu u pojedinim podgrupama, konzistentno sa teškoćom detekcije opioid-sparajućeg efekta u PCA studijama. Savremeni trend ka ERAS protokolima koji eksplicitno uključuju i ketamin i magnezijum kao NMDA antagoniste u multimodalnom intraoperativnom protokolu (Grant et al., 2023) pruža institucionalni okvir u kome bi sekvencijalni K-Mg protokol bio optimalno pozicioniran.

Bezbednosni profil K-Mg sekvence u ovoj studijskoj populaciji bio je izvanredan. Nijedna halucinacija niti psihotomimeticki efekat nisu registrovani kod ijednog od 208 ispitanika tokom 48-satnog perioda praćenja. Nulti incident halucinacija (0/208, 0%) direktno potvrđuje bezbednost subanestetičke doze ketamina od 0,2 mg/kg primenjene kao jednokratni intraoperativni bolus.

Ova doza ketamina nalazi se na donjem kraju subanestetičkog analgetickog opsega. Schwenk i saradnici (Schwenk et al., 2018) u konsenzusnim smernicama ASRA, AAPM i ASA definišu subanestetičko doziranje kao bolus 0,35 mg/kg ili manje, i eksplicitno navode da ovaj opseg nosi klinički prihvatljiv profil psihotomimetičnih neželjenih efekata. Gorlin i saradnici (Gorlin et al., 2016) u pregledu literature zaključuju da su infuzije od 0,12-0,2 mg/kg/h bez

porasta psihotomimetičnih incidenata u poređenju sa placebo, i da su bolus doze ispod 0,5 mg/kg generalno dobro tolerisane.

Wang i saradnici (Wang et al., 2021) u metaanalizi S-ketamina za akutni postoperativni bol uključujući 905 pacijenata nalaze povećanu incidenciju psihotomimetičnih neželjenih efekata uz S-ketamin u poređenju sa placebo, ali su studije uključene u tu analizu pretežno koristile više doze ili duže infuzije od protokola primenjenog u ovoj studiji. Nulti incident u uzorku od 208 pacijenata predstavlja naročito robusnu bezbednosnu evidenciju imajući u vidu veličinu uzorka.

Edinoff i saradnici (Edinoff et al., 2023) u pregledu uloge ketamina u akutnom postoperativnom bolu naglašavaju da su psihotomimetički efekti dozno-zavisni i klinički retki ispod 0,3 mg/kg, konzistentno sa nultom incidencijom u našoj studiji. Frontiers pregled mehanizama S-ketamina (2023) naglašava da je S-ketamin bezbedniji u smislu psihotomimetičnih efekata od racemicke mešavine zbog razlika u afinitetu prema HCN1 kanalima i NMDA receptorima, ali u subanestetičkim dozama oba oblika imaju prihvatljiv profil. Umerena sedacija (Ramsayjev skor 2 ili više) registrovana je kod 25 ispitanika (12%) bez statistički značajnih međugrupnih razlika - ovaj raspon odgovara sedaciji očekivanoj kao posledica PCA morfina u postoperativnom periodu.

Kumulativna incidencija mučnine od 50% u celokupnom uzorku konzistentna je sa stopama opisanim u postoperativnom periodu kod pacijenata koji primaju opioidnu analgeziju. Anomalija visoke incidencije u podgrupi Pl-K (76%) može se objasniti suboptimalnom preemtivnom analgetičkom zaštitom - placebo intraoperativno rezultuje intenzivnijim bolom na buđenju, koji sekundarno aktivira nausogeni refleks. Odsustvo klinički relevantnog postoperativnog krvarenja u grupama koje su primale magnezijum-sulfat potvrđuje da analgetička doza od 15 mg/kg ne nosi koagulacijski rizik u ovoj populaciji.

Radikalna nefrektomija nosi specifičan intraoperativni kontekst koji može modulirati postoperativni bol: resekcija rebra, intraoperativna lezija pleure i lateralnost operativne strane. U ovoj studiji distribucija svih triju faktora bila je ujednačena između K-Mg, Mg-K i Pl-Pl podgrupa (sve  $p > 0,05$ ), isključujući konfundiranje u primarnim poređenjima.

Resekcija rebra sprovedena je kod 27,4% ispitanika i bila je praćena numerički višim NRS skorovima, posebno na 3 sata (medijana 5,0 vs. 4,0;  $p = 0,106$  - trend). Odsustvo statističke značajnosti konzistentno je sa ograničenom statističkom snagom podgrupe analize ( $n = 57$  sa resekcijom). Klinički, periostalna denervacija i neuropatska komponenta bola izazvana

povredom interkostalnih živaca doprinose pojačanom postoperativnom bolu. Studija poređenja bola pri različitim pristupu nefrektomiji (Bachmann et al., 2006) potvrđuje da flank incizija sa resekcijom rebra nosi konzistentno više kumulativne nivoe bola u prvih 7 postoperativnih dana u poređenju sa laparoskopiskim pristupom, naglašavajući da intraoperativni faktori specifični za otvorenu hirurgiju modulišu postoperativnu algeziju.

Lezija pleure registrovana je kod 14,9% ispitanika i pokazala je statistički značajnu razliku u NRS skoru u mirovanju jedino na 24 sata ( $p = 0,044$ ), uz identične medijane ali različite distribucije skora. Na svim ostalim klinički najrelevantnijim vremenskim tačkama razlike nisu dostigle statističku značajnost. Bol pri pokretu kod ispitanika sa lezijom pleure bio je konzistentno numerički viši u ranom periodu, sa granicnim trendom na 1 sat ( $p = 0,057$ ), što je fiziološki razumljivo imajući u vidu pleuralni bol koji se pojačava pri disanju i kretanju. Małczak i saradnici (Małczak et al., 2014) demonstrirali su u komparativnoj analizi retroperitoneoskopske i otvorene radikalne nefrektomije da je postoperativni bol značajno kompromitovan u obema grupama.

Spearmanove rang-korelacije između NRS na buđenju i intraoperativnih faktora (trajanje operacije, doza fentanila normalizovana prema telesnoj masi, starost, ITM) nisu dostigle statističku značajnost ni za jedan faktor (sve  $\rho < 0,1$ , sve  $p > 0,05$ ). Kruskal-Wallisov test za NRS na buđenju između svih devet studijskih podgrupa nije dostigao statističku značajnost ( $H = 10,81$ ,  $p = 0,213$ ), potvrđujući da bol u neposrednom post-ekstubacionom periodu odražava rezidualni efekat standardizovanog anestetičkog protokola, a ne efekte ispitivanih lekova. Ovo je konzistentno sa mehanizmom delovanja K-Mg kombinacije - maksimalni analgetički efekat ispoljava se tek od 30 minuta postoperativno, kada se iscrpe rezidualni efekti intraoperativnih opioda i volatilnih anestetika.

Eksploratorna skupna analiza poredila je sve podgrupe koje su primale  $MgSO_4$  u bilo kom redosledu ( $n = 114$ ) sa podgrupama bez magnezijuma ( $n = 94$ ). Na 3 sata postoperativno utvrđenja je statistički značajna razlika: medijana NRS sa Mg = 4,0 (IQR 3-5) naspram bez Mg = 5,0 (IQR 3-6),  $p = 0,006$ , sa veličinom efekta Cohen  $r = 0,28$  (mali do srednji efekat). Rezidualni efekat na nivou klase perzistirao je i na 12 sati ( $p = 0,037$ ), dok na 1 sat razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p = 0,101$ ).

Ovi nalazi su konzistentni sa farmakokinetičkim profilom  $MgSO_4$  datog kao jednokratni intraoperativni bolus: analgetički efekat dostiže maksimum između 1. i 3. sata, kada plazmatska koncentracija magnezijuma dostiže analgetički efikasan nivo, a potom

postepeno opada sa eliminacijom. Choi i saradnici (Choi et al., 2021) u umbrella review sistematičnih pregleda i ažuriranoj metaanalizi RCT-ova zaključuju da perioperativna primena magnezijuma značajno poboljšava postoperativnu analgeziju kroz širok spektar hirurških procedura, identifikujući NMDA receptorski antagonizam i blokadu kalcijumskih kanala kao dualne mehanističke stubove analgezije.

Ahmadzadeh i saradnici (Ahmadzadeh et al., 2025) u narativnom pregledu kliničke efikasnosti magnezijuma u perioperativnoj kontroli bola naglašavaju anti-inflamatorne i antinociceptivne efekte magnezijuma koji prevazilaze NMDA antagonizam i uključuju modulaciju kalcijumskih kanala, supresiju oslobađanja supstance P i modulaciju sinteze prostaglandina. Ovi mehanizmi objašnjavaju analgetički doprinos magnezijuma i kada je primenjen u suboptimalnom redosledu (Mg-K), ali je nedovoljno izražen da bi rezultirao klinički detektabilnom analgetičkom prednosti u poređenju sa placebom.

Albrecht i saradnici u sistemskom pregledu 11 RCT-ova u ortopedskoj hirurgiji nalaze da je magnezijum-sulfat smanjio intenzitet postoperativnog bola u 55% studija i značajno smanjio potrošnju analgetika u 73% studija (Albrecht et al., 2013). Avci i saradnici (Avci et al., 2024) u meta-analizi u opštoj abdominalnoj hirurgiji nalaze smanjenje NRS i u ranom i u kasnom postoperativnom periodu uz perioperativni magnezijum. Azimi i saradnici (Azimi et al., 2023) u narativnom pregledu primene magnezijum-sulfata u ortopedskim procedurama potvrđuju da su doza i protokol primene ključne determinante efikasnosti - jednokratni bolus bez naknadne infuzije nosi manji i kraći delujući efekat u poređenju sa bolus-infuzijskim protokolima.

Farmakopejski značajan podatak je da intravenski magnezijum u dozama ispod 30 mg/kg ne nosi značajan rizik od hemohidrolitnih ili hemodinamskih neželjenih efekata kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, što potvrđuje bezbednost primenjenog protokola (15 mg/kg) u ovoj studiji (Choi et al., 2021; Ahmadzadeh et al., 2025).

Univarijabilna analiza prediktora intenziteta ranog postoperativnog bola (NRS u mirovanju na 1 sat) pokazala je da je jedino starost ispitanika bila statistički značajni prediktor, sa negativnom korelacijom (Spearman rho = -0,202, p = 0,003): stariji pacijenti izveštavaju o nižim NRS vrednostima u ranom postoperativnom periodu. Negativan predznak korelacije konzistentan je sa dobro opisanim fenomenom smanjene nocicepcije i izmenjene modulacije bola sa starenjem, koji je pripisivan promenama u gustini i aktivnosti perifernih nociceptora,

modulaciji descendntnih inhibitornih puteva bola i promenama u centralnoj obradi bolnih signala (Mendell and Wall, 1964; Kreutzwiser and Tawfic, 2019).

Tsai i saradnici (Tsai et al., 2022) u retrospektivnoj studiji 861 pacijenta koji su podvrgnuti hirurgiji karcinoma bubrega identifikuju starost iznad 60 godina kao faktor koji je udružen sa brzim padom bolnog skora u postoperativnom periodu, konzistentno sa našim nalazom. Interesantno, isti autori nalaze da je ženski pol povezan sa višim bazalnim bolnim skorovima (konzistentno sa poznatim polnim razlikama u nocicepciji), mada u našoj studiji pol nije bio statistički značajni prediktor ( $p = 0,918$ ), što može biti posledica nedovoljne statističke snage univarijabilne analize za detekciju efekta umerene veličine.

Curatolo i saradnici (Curatolo et al., 2024) u pregledu centralne senzitivacije i bola naglašavaju da su prediktori intenziteta postoperativnog bola pre svega neurofiziološki - preoperativni prag bola, kapacitet descendntne modulacije i psihosocijalni faktori - dok demografski faktori kao što su starost, pol i ITM imaju manji i indirektni doprinos. Ovo je konzistentno sa malim veličinama efekta za sve demografske prediktore u našoj studiji.

Granični trendovi uočeni su za telesnu masu ( $\rho = 0,118$ ,  $p = 0,089$ ) i preoperativno očekivanje bola ( $\rho = 0,117$ ,  $p = 0,093$ ). Trend ka pozitivnoj korelaciji preoperativnih očekivanja i stvarnog intenziteta bola sugerise da kognitivna dimenzija bola - anticipatorna anksioznost i katastrofizacija - moduliše postoperativni doživljaj bola. Studija Sprenger i saradnika (Curatolo i saradnici, 2024) potvrđuje da je preoperativna anksioznost jedini preoperativni faktor koji značajno korelira sa intenzitetom akutnog postoperativnog bola posle nefrektomije.

Limitacija ove analize je univarijabilni dizajn: multivariabilna regresiona analiza, koja bi omogućila simultanu kontrolu konfundirajućih faktora i procenu nezavisnog doprinosa svakog prediktora, nije sprovedena. Ovo ograničava snagu zaključivanja, posebno u kontekstu potencijalnih interakcija između starosti, telesne mase i preoperativnih očekivanja. Buduće studije bi trebalo da uključe multivariabilni pristup za bolje razjašnjavanje prediktivnog modela postoperativnog bola u ovoj populaciji.

Konvergentna validnost između Numeričke skale bola (NRS, 0-10) i Verbalne skale bola (VRS, 0-4) potvrđenja je statistički značajnim Spearmanovim korelacijama na svim vremenskim tačkama, kako za bol u mirovanju ( $\rho = 0,545-0,745$ , sve  $p < 0,001$ ) tako i za bol pri pokretu ( $\rho = 0,413-0,736$ , sve  $p < 0,001$ ). Ovi koeficijenti odgovaraju umereno jakoj do

jakoj konvergentnoj validnosti, potvrđujući da oba instrumenta mere istu dimenziju bola u ovoj populaciji.

Najjača korelacija registrovana je na 30 minuta postoperativno ( $\rho = 0,745$  za statički,  $\rho = 0,736$  za dinamički bol), što odgovara periodu najintenzivnijeg bola kada je diskriminativna moć obe skale na maksimumu. Blago slabljenje korelacije u kasnijem periodu (32 h:  $\rho = 0,545$  za statički bol) konzistentno je sa efektom poda: kako obe skale teže nuli sa smirenjem bola, distribucija skora postaje levo-asimetrična, što smanjuje statističku snagu korelacije.

Nešto niže korelacije za bol pri pokretu ( $\rho = 0,413-0,499$  u periodu 2h-8h) u poređenju sa statičkim bolom mogu se objasniti većom varijabilnošću dinamičkog bola i subjektivnim razlikama u tumačenju verbalnih kategorija pri aktivnom pokretu. Ovi nalazi su konzistentni sa preporukama za multimodalno praćenje postoperativnog bola korišćenjem i numeričkih i verbalnih instrumenata, posebno u populacijama sa nižim obrazovnim nivoom ili jezičkim barijerama, gde VRS može biti klinički praktičniji.

Farrar i saradnici (Farrar et al., 2001) naglašavaju da visoka konvergentna validnost između NRS i VRS u kliničkim studijama potvrđuje da su oba instrumenta pouzdana, mere percepcije bola i da se mogu koristiti naizmenično, mada NRS ima prednost u statističkoj analizi zbog ordinalne prirode sa više kategorija. Dvojaka primena obe skale u našoj studiji, pored potvrđivanja konvergentne validnosti, omogućuje i potvrđivanje ključnih nalaza o analgetičkoj superiornosti K-Mg sekvence.

Kategorijalna analiza po starosnim intervalima pokazala je da razlike u intenzitetu postoperativnog bola između starosnih grupa nisu dostigle statističku značajnost na 1 sat (Kruskal-Wallis  $p = 0,154$ ), ali su postale statistički značajne na 3 sata ( $p = 0,012$ ), sa razlikom koja potiče od para 45-65 vs. > 65 godina ( $p = 0,003$ ). Stariji pacijenti (> 65 godina) izveštavali su o nižim NRS skorovima na 3 sata, konzistentno sa univarijabilnom korelacijom opisanom u odeljku 5.9. Vrednosti se izjednačavaju nakon 12 sati u svim grupama.

Analiza interakcije K-Mg sekvence i starosti otkrila je klinički relevantan nalaz: u starosnoj grupi > 65 godina K-Mg (medijana NRS 3,0) je bio statistički superioran u odnosu na Pl-Pl (medijana 4,5;  $p = 0,041$ ) na 3 sata, dok u grupi 45-65 godina razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p = 0,124$ ). Ovaj nalaz sugerise naglašenu analgetičku efikasnost K-Mg sekvence u starijoj populaciji, što može biti posledica izmenjene farmakodinamike NMDA receptora sa starenjem.

Curatolo i saradnici (Curatolo et al., 2024) u pregledu centralne senzitivacije i bola naglašavaju da stariji mozak pokazuje kompleksne izmene u NMDA receptor-zavisnoj nocicepciji: s jedne strane, smanjena gustina i funkcionalnost NMDA receptora može doprinositi nižim bazalnim bolnim skorovima; s druge strane, kapacitet endogene inhibicije descendnih puteva takođe opada sa godinama, čineći starije pacijente potencijalno osetljivijim na terapijsku NMDA blokadu. Ovi mehanizmi su konzistentni sa naglašenom efikasnošću K-Mg u grupi > 65 godina.

Bitna ograničenja ovog nalaza su male veličine uzoraka u podgrupnim analizama (K-Mg n = 11; Pl-Pl n = 14 u grupi > 65 godina). Interpretacija ovog nalaza treba biti oprezna i smatra se hipotezu-generišućom, a ne konfirmatornom. Buduće studije sa adekvatnim uzorkom za stratifikovanu analizu po starosnim grupama - posebno u kontekstu gerijatrijske hirurške populacije kod koje su multimodalne analgetičke strategije posebno važne zbog veće verovatnoće neželjenih opioidnih efekata - mogle bi preciznije kvantifikovati ovu potencijalnu interakciju.

Analiza razlike između preoperativnih očekivanja i stvarnog intenziteta bola (Delta NRS = NRSstvarski@1h - NRSočekivani) otkrila je sistematičan fenomen potcenjivanja postoperativnog bola: kod 78,8% ispitanika stvarni bol bio je intenzivniji od preoperativno očekivanog, sa medijanom razlike od +3,0 NRS jedinice. Samo 13,5% ispitanika prijavilo je manji bol od očekivanog, a 16 (7,7%) bol jednak očekivanom.

Ovi podaci ukazuju da pacijenti sistematski potcenjuju intenzitet postoperativnog bola posle radikalne nefrektomije, što je konzistentno sa literaturnim nalazima o diskordanciji između preoperativnih anticipacija i postoperativnog iskustva u kontekstu uroloških hirurških procedura. Studija rizičnih faktora za akutni i hronični postoperativni bol posle nefrektomije (Sprenger et al., 2008) pokazala je da povećani preoperativni anksiozni skorovi korelišu sa intenzivnijim bolom u prvoj nedelji posle nefrektomije, što implicira da očekivanja i anksioznost predstavljaju promenljiv faktor u preoperativnoj pripremi pacijenata.

Klinički najrelevantniji nalaz analize 'expectation gap' je komparativna analiza po studijskim podgrupama: K-Mg ispoljava najmanji medijalni zjap (+1,0 NRS jedinica), u poređenju sa svim ostalim grupama (+2,0 do +4,0). Pacijenti u K-Mg grupi doživljavaju bol koji je znatno bliže njihovim preoperativnim očekivanjima, dok sve ostale grupe pokazuju znatno veći zjap. Ovaj nalaz predstavlja indirektan, ali snažan dokaz analgetičke efikasnosti K-Mg sekvence: efektivna analgezija ne samo da smanjuje apsolutni intenzitet bola, već i

premošćuje jaz između preoperativnih očekivanja i postoperativne realnosti, što direktno utiče na pacijentovo iskustvo i zadovoljstvo hirurškim lečenjem.

Spearmanove korelacije između Delta NRS i ispitanih prediktora (prethodne operacije, starost, pol, ITM) nisu dostigle statističku značajnost ni za jedan faktor, mada je granični trend uočen za starost ( $\rho = -0,125$ ,  $p = 0,072$ ) - stariji pacijenti imaju tendenciju ka manjem zjapu, konzistentno sa nizim NRS skorovima u toj grupi. Odsustvo demografskih prediktora 'expectation gap' sugerira da je potcenjivanje postoperativnog bola relativno univerzalan fenomen u ovoj populaciji.

Razumevanje mehanizma sekvencijalne zavisnosti zahteva integraciju molekularne farmakologije NMDA receptora sa kliničkim opažanjima. Ketamin je nekompetativan blokator otvorenog kanala NMDA receptora: vezuje se unutar jonskog kanala receptora kada je kanal otvoren, tj. tokom perioda nociceptivne neuronalne aktivacije (Liu et al., 2001). Magnezijum je endogeni blocker kanala zavisan od membranskog potencijala: zauzima lumen kanala pri potencijalima mirovanja i sprečava otvaranje kanala, bez obzira na ligandno vezivanje (Fawcett et al., 1999).

Mehanistička hipoteza za sekvencijalnu zavisnost može se formulisati na sledeći način: kada se magnezijum primeni prvi, magnezijumovi joni zauzimaju i stabilizuju NMDA kanal u zatvorenoj, naponom-blokiranoj konfiguraciji pri potencijalima mirovanja. Kada se potom aplicira ketamin, on zahteva stanje otvorenog kanala da bi ispoljio svoju blokadu - stanje koje već primenjeni magnezijum čini teže ostvarivim, jer naponom-zavisna  $Mg^{2+}$  blokada sprečava početne depolarizacije neophodne za otvaranje kanala. Drugim rečima, magnezijum koji je primenjen prvi efektivno smanjuje NMDA receptorsku pristupačnost za mehanizam blokade otvorenog kanala ketamina.

Suprotno, kada se ketamin aplicira prvi i blokira kanal u otvorenom stanju tokom perioda pojačane nociceptivne neuronalne aktivnosti oko hirurškog stimulusa, naknadna primena magnezijuma može pojačati i produžiti ovu blokadu - sprečavajući ponovno otvaranje kanala i produžavajući inhibiciju NMDA receptora. Ovaj scenario je konzistentan sa produženim analgetičkim efektom koji smo opazili u K-Mg grupi do 32 sata postoperativno. Liu i saradnici (Liu et al., 2001) demonstrirali su u *Xenopus oocitima* koji eksprimiraju NR1/NR2A i NR1/NR2B glutamatne receptore da ketamin i magnezijum joni deluju superaditivno (sinergistički) kada se kombinuju - njihov kombinovani inhibitorski efekat na funkciju NMDA receptora prevazilazi zbir njihovih individualnih efekata.

Najdirektnija preklinička podrška za klinički nalaz ove studije dolazi iz radova Savic Vujovic i saradnika (Savic Vujovic et al., 2015; Vujovic et al., 2017), koji su demonstrirali u modelu repa kod pacova da specifične kombinacije ketamina i magnezijuma proizvode sinergistički antinocicepcijski efekat - ali samo pri specifičnim odnosima doza i redosledima primene. Isti istraživači su potom u formalin modelu inflamatornog bola pokazali da kada se ketamin aplicira posle magnezijum-sulfata, interakcija postaje antagonistička - prethodna magnezijumska primena povećava ketaminsku dozu potrebnu za postizanje analgezije za oko 1,6 puta. Vucković i saradnici (Vucković et al., 2015) su dodatno demonstrirali da u morfin-ketamin-magnezijum trostrukoj kombinaciji, antinocicepcijska efikasnost bila je značajno redukovana kada je magnezijum prethodio ketaminu, ali pojačana kada je magnezijum sledio iza ketamina.

Centralna senzitivizacija, kao neuroplastični proces koji ketamin i magnezijum primarno ciljaju, uključuje ne samo akutnu NMDA receptor-zavisnu ekscitabilnost, već i kasne mehanizme koji uključuju aktivaciju glijalnih ćelija, oslobađanje proinflamatornih citokina (IL-1b, IL-6, TNF-a) i dugoročne promene u NMDA receptor ekspresiji i fosforilaciji (Ji et al., 2018). Blokada ovih procesa u ključnom intraoperativnom vremenskom prozoru - kada je inicijalni nociceptivni ulaz od hirurškog tkivnog oštećenja maksimalan - može sprečiti kaskadu koja vodi ka hroničnoj postoperativnoj boli. Tassou i saradnici (Tassou et al., 2025) naglašavaju da je vremenski prozor intraoperativne intervencije kritična determinanta njene preventivne efikasnosti: NMDA antagonisti moraju biti prisutni pre ili tokom perioda pojačane nociceptivne aktivnosti da bi sprečili indukciju centralne senzitivizacije.

Poređenje između K-Mg, K-K, Mg-Mg i Pl-Pl direktno je ispitalo alternativnu hipotezu da je analgetička superiornost K-Mg posledica jednostavno povećane doze jedne supstance umesto specifičnog sinergizma sekvence. Nalaz je nedvosmislen: K-Mg je jedina podgrupa koja konzistentno i statistički značajno smanjuje NRS bol u poređenju sa placeboom na više vremenskih tačaka (3 h, 12 h, 20 h, 24 h, 32 h). Ni K-K, ni Mg-Mg ne postižu statistički značajnu analgetičku prednost u poređenju sa placeboom ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ).

Na 3 sata, K-Mg je bio statistički superioran u odnosu na K-K (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,009$ ), ali ne i u odnosu na Mg-Mg (medijana 3,0 vs. 4,0;  $p = 0,724$ ). Ovo je intrigantno jer sugerira da rana sinergistička komponenta analgetičkog efekta K-Mg može biti delimično pripisana magnezijumovom doprinosu u prvom satu, koji se gubi kada se magnezijum primeni

kao prva doza. Na 24 sata, K-Mg je bio statistički superioran u odnosu na Mg-Mg ( $p = 0,027$ ), uz identične medijane ali različite distribucije skora.

Ovi nalazi direktno isključuju hipotezu o doznoj aditaciji kao mehanizmu superiornosti K-Mg i potvrđuju sinergistički karakter interakcije u kontekstu specifičnog redosleda primene. Brinck i saradnici (Brinck et al., 2018) u Cochrane pregledu zaključuju da efikasnost ketamina nije linearno zavisna od doze u subanestetičkom opsegu - povećanje doze iznad 0,2 mg/kg ne donosi proporcionalno veće analgetičko delovanje, ali povećava rizik od neželjenih efekata. Ovo podupire koncept da je farmakološka optimizacija K-Mg kombinacije zasnovana na sekvencijalnoj farmakodinamici, a ne na doznoj eskalaciji jednog agensa.

Adhikary i saradnici (Adhikary et al., 2021) u randomizovanoj studiji ketamina i magnezijuma posle laparoskopske sleeve gastrektomije nisu našli analgetički benefit kombinovane primene. U retrospekciji, ovaj negativan nalaz može se delom objasniti time da redosled primene nije bio specifično standardizovan niti raportiran, te je potencijalna sekvencijalna antagonistička interakcija mogla izbrisati benefit u podgrupi pacijenata kod kojih je magnezijum dat pre ketamina. Ovo je primer kako heterogenost u protokolima primene ova dva agensa može doprineti prividno kontradiktornim rezultatima u literaturi.

Rezultati ove studije treba biti interpretirani u okviru multimodalne analgezije kao savremenog standarda perioperativnog menadžmentu bola. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) smernice eksplicitno preporučuju kombinovane neopioidne analgetičke strategije koje ciljaju različite nivoe nocicepcije, sa ciljem minimizacije opioidne izloženosti i ubrzanja funkcionalnog oporavka (Joshi, 2005). Ketamin i magnezijum su već inkorporirani kao zasebni elementi u ERAS protokolima za različite hirurske procedure (Grant et al., 2023), ali sekvencijalna zavisnost njihove kombinacije do sada nije bila eksplicitno adresirana u kliničkim smernicama.

K-Mg protokol, koji uključuje dva vremenska intravenska bolusa unutar prvih 10-20 minuta anestezije bez potrebe za postoperativnim infuzijama, kompletno zadovoljava ključne kriterijume za inkorporaciju u ERAS protokole: jednostavnost implementacije, isplativost (oba agensa su generički lekovi niske cene), odsustvo potrebe za specijalnim monitoringom i konzistentnost sa principima multimodalnog efekta smanjenja potrošnje opioida (opioid-sparing pristup). Viderman i saradnici (Viderman et al., 2024) u umbrella review zaključuju da je ketamin najefikasniji kao adjuvans u multimodalnoj analgeziji za procedure udružene sa

umerenim do jakim postoperativnim bolom, sa najizraženijim benefitom kada je opioidna tolerancija ili senzitivizacija verovatna - profil koji odlično odgovara radikalnoj nefrektomiji.

Trendovi ka opioid-free anesteziji (OFA) u savremenim ERAS konceptima identifikuju kombinacije NMDA antagonista (ketamin i magnezijum) sa alfa-2 agonistima i infuzijama lokalnih anestetika kao paradigmatički primer multimodalnog pristupa koji redukuje zavisnost od opioda (Opioid-Free Anesthesia review, 2025). K-Mg protokol se prirodno uklapa u ovaj okvir i potencijalno može biti dalje kombinovan sa lidokainom, deksmedetomidinom ili regionalnim blokovima da bi se postigao još agresivniji efekat smanjenja potrošnje opioda.

Posebno je klinički relevantno da K-Mg protokol ne povećava opioidnu potrošnju, sedaciju niti incidenciju mučnine u poređenju sa placebom - bezbednosni profil koji je idealan za rutinsku primenu bez dodatnih resursa za monitoring. Odsustvo psihotomimetičnih neželjenih efekata u celom uzorku od 208 pacijenata čini ovaj protokol primenljivim i u ambulantnim i dnevnim hirurzijama, gde se budućnost postoperativnog menadžmenta bola sve više pomera ka kratkim, efikasnim analgetičkim intervencijama bez postoperativnih infuzija.

Nekoliko ograničenja ove studije zahteva eksplicitno uvažavanje pri interpretaciji nalaza. Prvo, devetogrupni faktorijelni dizajn, mada metodološki sveobuhvatan, rezultovao je umerenim veličinama uzoraka po podgrupi, posebno u sekundarnim podgrupama (K-Pl, Mg-Pl, Pl-K, Pl-Mg). Ovo ograničava statističku snagu za sekundarna i eksploratorna poređenja i celogrupne Kruskal-Wallis testove. Prethodno planirane parne analize između K-Mg, Mg-K i Pl-Pl bile su adekvatno snažne za detekciju klinički relevantnih razlika.

Drugo, primenjen je samo jednokratni intraoperativni bolus za svaki agens, bez postoperativnih infuzija. Kontinuirane infuzije magnezijuma ili ketamina mogu dovesti do izraženih ušteda u primeni opioda efekata koji nije detektabilan u ovom protokolu, kako su pokazali Jabbour i saradnici (Jabbour et al., 2014) za ketamin-magnezijum kombinaciju u operacijama skolioze, i Brinck i saradnici (Brinck et al., 2018) u Cochrane pregledu za ketamin uopšte. Studija Ahmadzadeha i saradnika (Ahmadzadeh et al., 2025) takođe naglašava da je bolus-infuzijski protokol za magnezijum superioran u poređenju sa jednokratnim bolusom sa stanovišta trajanja analgetičkog efekta.

Treće, psihotomimetički neželjeni efekti praćeni su standardnim kliničkim instrumentima, ali nisu primenjene validirane psihometrijske skale poput Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). Subkliničke disocijativne promene mogle su biti propuštene. Četvrto, hronični postoperativni bol nije procenjivan. Imajući u vidu evidenciju

da ketamin smanjuje incidenciju CPSP (Sun et al., 2023) i da radikalna nefrektomija nosi rizik od hroničnog bola od 11-16% (Alper and Yüksel, 2016), buduće studije bi trebalo da uključe praćenje na 3 i 6 meseci.

Peto, studija je sprovedena u jednom tercijarnom centru sa pretežno ASA I-II populacijom koja je podvrgnuta otvorenoj radikalnoj nefrektomiji, što ograničava generalizovanje nalaza na laparoskopske i robotske pristupe i na populacije višeg perioperativnog rizika. Šesto, nije postojala grupa simultane kombinovane primene K+Mg u isto vreme, što bi omogućilo direktno poređenje sekvencijalne sa istovremenom primenom i preciznije razjašnjavanje da li je superiornost K-Mg posledica farmakološke sekvencijalne zavisnosti per se ili temporalnog razdvajanja bolusa.

Na osnovu nalaza ove studije, prioritetni pravci budućih istraživanja obuhvataju: (1) prospektivno head-to-head poređenje K-Mg sekvence sa simultanom primenom K+Mg; (2) studije za određivanje optimalne doze magnezijumske komponente i ispitivanje kombinovanih bolus-infuzijskih protokola; (3) mehanistička istraživanja primenom kvantitativnog senzornog testiranja (hladni presor, temporalna sumacija, prag bola na pritisak) radi objektivizacije centralne senzitivizacije; (4) farmakokinetičko-farmakodinamičko modelovanje ketamin-magnezijum interakcije u humanom modelu; (5) ispitivanje K-Mg protokola u kontekstu laparoskopske nefrektomije i u populacijama sa preoperativnim hroničnim bolom; i (6) dugoročno praćenje pacijenata za procenu uticaja perioperativne K-Mg analgezije na incidenciju hroničnog postoperativnog bola na 3 i 6 meseci.

Primarni konceptualni doprinos ove studije je klinička demonstracija da redosled primene dva farmakološki srodna NMDA antagonista - ketamina i magnezijum-sulfata - determiniše da li će njihova kombinacija biti analgeticki efikasna ili klinički neupotrebljiva. Ovaj princip sekvencijalne zavisnosti NMDA receptorskog antagonizma, do sada opisan jedino u prekliničkim animalnim modelima, po prvi put je potvrđen u prospektivnoj kliničkoj studiji.

Nalaz ima direktne implikacije za anesteziologe koji dizajniraju multimodalne analgetičke protokole: sekvenciranje NMDA-delujućih adjuvanata nije samo odluka već klinički značajna varijabla. Praktična implikacija je direktno primenljiva i delotvorna: kada se ketamin i magnezijum-sulfat koriste kao deo intraoperativnog analgetičkog protokola, ketamin treba primeniti pre magnezijuma. Obrnuta sekvenca, prema podacima ove studije, ne nudi analgetički benefit iznad placeba.

Ovaj nalaz poziva na preispitivanje prethodno objavljenih studija koje su koristile simultanu ili redosledom-nespecifikovanu primenu oba agensa. Heterogenost u tim studijama može delom biti objašnjenja antagonističko-sekvencijalnim mehanizmom kada je magnezijum primenjen pre ketamina. Metaanalize perioperativnog magnezijuma beleže značajnu heterogenost u rezultatima (Choi et al., 2021; Peng and Huang, 2018), a sekvencijalna zavisnost je potencijalni rešiv izvor te heterogenosti koji budući sistemski pregledi treba eksplicitno da obrade.

Konačno, K-Mg protokol se odlikuje jednostavnošću, isplativošću i širokom kliničkom primenljivošću. Oba agensa su dostupna, jeftini generični lekovi sa etabliranim bezbednosnim profilima. Intervencija zahteva samo dva vremenski koordinisana intravenska bolusa unutar prvih 10-20 minuta anestezije, bez potrebe za postoperativnim infuzijama, specijalizovanim monitoringom ili opremom. Ove karakteristike čine K-Mg sekvencu neposredno primenljivom komponentom multimodalnih perioperativnih analgetičkih protokola u centrima koji sprovode radikalnu nefrektomiju - posebno gde su neuraksijalne ili regionalne analgetičke tehnike nedostupne ili kontraindicirane.

Sa naučnog stanovista, ova studija otvara novi metodološki okvir za dizajn istraživanja kombinovane NMDA receptorske terapije, naglašavajući da je vremenski redosled primene komplementarnih farmakoloških agenasa varijabla koja mora biti eksplicitno specificirana, randomizovana i obrađena u budućim kliničkim studijama. Princip sekvencijalne farmakološke zavisnosti može biti relevantan i za druge kombinacije u perioperativnoj analgeziji i u širokom spektru farmakoterapijskih protokola u kojima se kombinuju agensi sa komplementarnim mehanizmima delovanja na zajednicki molekularni cilj.

Direktna komparacija rezultata ove studije sa srodnim istraživanjima ketamin-magnezijum kombinacije zahteva uvažavanje suštinskih metodoloških razlika koje onemogućuju direktnu numeričku komparaciju, ali dozvoljavaju mehanističko i kontekstualno poredjenje. Hassan i saradnici (Hassan and Mahran, 2023) u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji 90 pacijenata podvrgnutih hirurgiji karcinoma dojke ispitivali su efekat magnezijum-sulfata sa ketaminskom infuzijom na intraoperativnu i postoperativnu analgeziju. Njihov protokol bio je fundamentalno različit: koristili su ketamin 0,5 mg/kg bolus praćen infuzijom od 0,12 mg/kg/h tokom 24h plus magnezijum 50 mg/kg bolus praćen infuzijom od 8 mg/kg/h - dakle kontinuirane infuzije oba agensa simultano. Uprkos ovoj fundamentalnoj protokolarnoj razlici, njihov nalaz o sinergističkoj analgetičkoj efikasnosti i efektu uštede morfina konzistentan je sa našim rezultatima o superiornosti K-Mg vs. samo-ketamin.

Jabbour i saradnici (Jabbour et al., 2014) u prospektivnoj randomizovanoj studiji 39 pacijenata podvrgnutih operaciji skolioze ispitivali su efekat ketamin-magnezijum kombinacije vs. samo ketamin na postoperativnu analgetičku potrošnju morfina. Nalaz da K+Mg kombinacija smanjuje kumulativnu potrošnju morfina za približno 30% u poređenju sa samo-ketaminom potvrđuje sinergističku analgetičku interakciju - mada autori nisu specifično ispitivali redosled primene. Retroaktivno, na osnovu nalaza ove studije, možemo spekulirati da je u studiji Jabboura ketamin bio dat pre magnezijuma (što je uobičajeni klinički redosled pri simultano planiranoj primeni ova dva agensa), što bi objasnilo sinergistički efekat.

Varas i saradnici (Varas et al., 2020) u randomizovanoj studiji 50 pacijenata podvrgnutih abdominoplastici i/ili liposukciji ispitivali su efekat intraoperativne primene ketamina i magnezijuma na postoperativnu kontrolu bola. Njihov protokol uključivao je ketamin 0,5 mg/kg i magnezijum 30 mg/kg - doze više od primenjenih u našoj studiji - bez specificiranog redosleda. Nalaz smanjenja morfina bio je detektovan samo u multivarijantnoj regresionoj analizi, što je konzistentno sa ograničenom detektabilnošću efekta uštede morfina u PCA studijama opisanom u odeljku 5.5.

Adhikary i saradnici (Adhikary et al., 2021) u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji 60 pacijenata podvrgnutih laparoskopskoj sleeve gastrektomiji nisu našli analgetički benefit kombinovane primene ketamina i magnezijuma u poređenju sa placebo. Ovo je jedina studija u literaturi sa negativnim nalazom za K+Mg kombinaciju. U svetlu nalaza ove studije, moguće je da je nespecificovani ili obrnuti redosled primene (Mg pre K) bio zastupljen u delu ispitanika u studiji Adhikarya, što bi, prema sekvencijalnoj zavisnosti, antagonizovalo analgetički benefit i rezultovalo negativnim ukupnim nalazom. Ovo je, naravno, post-hoc spekulacija, ali je mehanistički prihvatljiva i naglašava klinički i metodološki značaj eksplicitnog redosleda primene u svim budućim studijama ove kombinacije.

Hronični postoperativni bol (CPSP, Chronic Post-Surgical Pain) je klinički značajan problem koji zahvata 10-50% pacijenata posle različitih hirurških procedura i 2-10% pacijenata razvija onesposobljavajući hronični bol na šest meseci postoperativno (Moka et al., 2025). Za radikalnu nefrektomiju, Alper i Yüksel (2016) dokumentuju CPSP incidenciju od 11-16% na 2 meseca postoperativno, što je konzistentno sa opštim rizicima za urološke procedure. Pacijenti koji razvijaju CPSP imaju signifikantno lošiji kvalitet zivota, višu potrošnju analgetika u hroničnom periodu i veću učestalost depresije i anksioznih poremećaja.

Mehanizmi tranzicije akutnog u hronični postoperativni bol su kompleksni i uključuju: (1) perifernu senzitivizaciju - prolongiranu aktivaciju primarnih nociceptivnih aferenta od hirurske rane; (2) centralnu senzitivizaciju - NMDA-zavisnu spinalnu ekscitabilnost i wind-up fenomen; (3) neuroinflamirajuću - aktivaciju mikroglije i astrocita sa oslobađanjem proinflamatornih citokina; i (4) neuromodulatorne promene u descendnim inhibitorynim putevima bola (Tassou et al., 2025; Ji et al., 2018). Ključni *window of opportunity* (period mogućnosti da se ostvari cilj) za prevenciju CPSP je intraoperativni i rani postoperativni period, kada je inicijalni nociceptivni ulaz na maksimumu i kada se postavljaju neurofiziološke osnove za potencijalnu hronifikaciju.

Sun i saradnici (Sun et al., 2023) u metaanalizi 20 RCT-ova uključujući 1.561 pacijenta nalaze da perioperativni intravenski ketamin statistički značajno smanjuje rizik od hroničnog postoperativnog bola na 3-6 meseci postoperativno (RR 0,86, 95% CI 0,77-0,95), sa efektom koji je posebno izražen u abdominalnoj i ortopedskoj hirurgiji. Mehanizam ovog efekta pripisuje se ketaminovom kapacitetu da sprečava NMDA-zavisnu dugoročnu potencijaciju (long-term potentiation -LTP) u spinalnim nociceptivnim sinapsama - neuropatsku promenu koja je podloga hroničnog bola - i da moduliše reaktivnost glije (Tassou et al., 2025).

Mogućnost da K-Mg sekvenca nosi dugoročan preventivni potencijal za CPSP u pacijenata sa radikalnom nefrektomijom je izuzetno relevantna hipoteza. Moka i saradnici (Moka et al., 2025) u pregledu hroničnog postoperativnog bola naglašavaju da su farmakološke strategije koje ciljaju centralnu senzitivizaciju u perioperativnom periodu - uključujući ketamin i magnezijum - međunarodno prepoznate kao prioritetni pravci preventivne analgezije, ali da su potrebne randomizovane studije sa praćenjem na 3 i 6 meseci da bi se potvrdio dugoročni benefit. Naša studija nije bila dizajnirana za ovu procenu, ali rezultati o smanjenju NRS u ključnom ranom postoperativnom periodu i o produženoj analgetičkoj efikasnosti do 32 sata indirektno podržavaju hipotezu o preventivnom potencijalu K-Mg sekvence.

Lavand'homme i saradnici (Moka et al., 2025) naglašavaju da je prevencija CPSP zasnovana na dva komplementarna principa: (1) minimizaciji nociceptivnog ulaza tokom hirurgije - što je domen regionalne i epiduralne analgezije; i (2) suzbijanju centralne senzitivizacije - što je primarna uloga NMDA antagonista. K-Mg sekvenca specifično adresira drugi princip i može biti kombinovana sa regionalnim blokovima za maksimalnu preventivnu pokrivenost u centrima gde su regionalne tehnike dostupne.

Razumevanje farmakokinetičkih karakteristika ketamina i magnezijuma u kontekstu primenjenog protokola je esencijalno za interpretaciju vremenskog profila analgetičkog efekta i za informisanje budućih protokola. Ketamin se brzo distribuira u centralni nervni sistem zbog visokog koeficijenta lipidne rastvorljivosti, sa vremenom do maksimuma CNS koncentracije od približno 1-2 minuta posle intravenske primene. Biološko poluvreme eliminacije ketamina je 2-3 sata, mada aktivni metabolit norketamin ima duže poluvreme (5 sati) i doprinos analgetičkom efektu (Gorlin et al., 2016). Subanestetičke doze ketamina postižu analgetički relevantne plazmatske koncentracije tokom prvih 30-60 minuta posle bolusa, konzistentno sa periodom razvoja statistički značajnih analgetičkih efekata u ovoj studiji (od 30 minuta).

Magnezijum-sulfat primenjen kao intravenski bolus dostiže vrh (peak) plazmatske koncentracije tokom 5-10 minuta posle primene. Biološko poluvreme eliminacije magnezijuma je varijabilno u zavisnosti od renalne funkcije (4-8 sati kod normalnih renalnih parametara), ali je analgetički relevantna koncentracija u CNS-u verovatno kraća od plazmatskog poluvremena zbog naponski-zavisnog mehanizma delovanja koji je naročito aktivan tokom nociceptivne aktivnosti (Fawcett et al., 1999). Vreme od 10 minuta između primene ketamina (Drug A) i magnezijuma (Drug B) u protokolu ove studije je određeno da obezbedi potpunu distribuciju ketamina u CNS i uspostavljanje inicijalnog bloka NMDA kanala pre apliciranja magnezijuma, što je konzistentno sa mehanističkom hipotezom sekvencijalne zavisnosti.

Richebé i saradnici (Richebé et al., 2018) naglašavaju da je vreme intraoperativne primene analgetičkih adjuvanata relativno na početku hirurške stimulacije kritična determinanta prevencije centralne senzitivacije - što je poznato kao koncept preventivne analgezije. U našem protokolu, oba agensa su primenjena pre hirurškog incizije (Lek B najmanje 10 minuta pre incizije), što je konzistentno sa principima preventivne analgezije koji zahtevaju prisustvo efektivnih koncentracija antagonista u trenutku maksimalnog nociceptivnog ulaza od tkivnog oštećenja. Lavand'homme i saradnici naglašavaju da se preventivna analgezija razlikuje od preemtivne analgezije upravo u tome što efekti deluju ne samo tokom akutnog nociceptivnog stimulusa već i u perioperativnom period (Lavand'homme et al., 2005).

Plazmatske koncentracije magnezijuma od 2-4 mmol/L (koje se postižu intravenskim bolusom od 15-30 mg/kg) su u analgetičkon relevantnom opsegu i konzistentne sa nalazom kliničke efikasnosti Choi i saradnika (Choi et al., 2021) koji identifikuju dozu kao ključni prediktor analgetičke efikasnosti magnezijuma. Doza od 15 mg/kg primenjena u ovoj studiji nalazi se u donjoj traci analgetički efektivnog opsega, što implicira da više doze (20-30 mg/kg)

ili bolus-infuzijski protokoli mogu potencijalno produžiti i pojačati analgetički efekat, naročito u Mg→K sekvenci gde je efektovan Window za NMDA blokadu ograničen.

Proces tumačenja otkrivenih rezultata ove studije u širu perspektivu opioidne krize i savremenih tendencija ka manjoj upotrebi opioda i opiod-free protokolima je neophodna za razumevanje kliničke urgentnosti pitanja na koje studija odgovara. Opioidna kriza, naročito razvijena u Severnoj Americi ali sa rastućim prisustvom u Evropi, dramatično je promenila percepciju opioidne terapije kod hirurških pacijenata. Vadivelu i saradnici (Vadivelu et al., 2014) u pregledu DREAMing koncepta (Drinking, Eating and Mobilising) naglašavaju da minimizacija perioperativne opioidne izloženosti nije samo pitanje smanjenja adikcionog rizika, već fundamentalni element ubrzanog funkcionalnog oporavka. Opioidi produženjem ileus-a, sedacijom, nusejom i inhibicijom mobilizacije direktno suprotstavljaju ključnim ciljevima ERAS protokola.

U kontekstu urološke hirurgije, gde radikalna nefrektomija zbog karcinoma bubrežnih ćelija tipično zahvata pacijente starije dobne grupe sa kardiovaskularnim komorbiditetima, potencijalni rizici opioidnih neželjenih efekata su naročito relevantni. Stariji pacijenti su posebno vulnerabilni na opioidom indukovanu sedaciju, respiratornu depresiju i kognitivan impairment. Gupta i saradnici, nalaze da je dob iznad 65 godina nezavisan faktor rizika za opioidom indukovane respiratorne komplikacije (Gupta et al., 2018). U tom kontekstu, K-Mg sekvenca koja smanjuje vrh intenzitet bola bez povećanja opioidne potrošnje ili sedacije predstavlja idealan efekat uštede opioda (Tinnirello et al., 2021).

Savremene smernice za perioperativni menadžment bola - uključujući konsenzusne preporuke ASRA/AAPM/ASA za ketaminsku infuziju (Schwenk et al., 2018) i ERAS Society smernice - eksplicitno preporučuju multimodalnu neopiodnu analgeziju sa NMDA antagonistima kao prioritetom za procedure sa visim analgetičkim potrebama. K-Mg sekvenca, zasnovana na principu sekvencijalne farmakodinamike koji je potvrđen ovim studijom, dodaje specifičnost i efikasnost ovim generalnim preporukama za podgrupu pacijenata koji primaju oba agensa.

U medicinskim sistemima sa ograničenim resursima isplativost terapijskog protokola je kritična varijabla primenjivosti. K-Mg sekvenca koristi dva generička leka čija je kombinovana cena izuzetno niska bez potrebe za specijalnom opremom, setovima ili monitoringom. Ovo čini protokol pristupačnim za široki spektar institutija, uključujući one sa ograničenim budžetima za farmakoterapiju.

## 6. ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja i na osnovu predstavljenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Randomizacija je bila uspešna: između devet studijskih podgrupa nisu utvrđene statistički značajne razlike ni za jedan ispitani bazalni parametar (starost, telesna masa, ITM, trajanje operacije, intraoperativna doza fentanila, polna distribucija, status pušača), što potvrđuje bazičnu uporedivost svih ispitanika i isključuje konfundiranje u primarnim poređenjima.

2. Sekvenca K→Mg (ketamin 0,2 mg/kg primenjen neposredno posle indukcije anestezije, praćen magnezijum-sulfatom 15 mg/kg deset minuta kasnije) proizvela je statistički značajno i klinički relevantno smanjenje intenziteta postoperativnog bola u mirovanju u poređenju sa placeboom na 30 minuta (medijana 5,0 vs. 6,0;  $p = 0,032$ ), 3 sata (medijana 3,0 vs. 5,0;  $p = 0,014$ ), 12 sati ( $p = 0,014$ ), 20 sati ( $p = 0,007$ ), 24 sata ( $p = 0,035$ ) i 32 sata ( $p = 0,047$ ) postoperativno. Razlike na 30 minuta i 3 sata prevazilaze minimalnu klinički važnu razliku od 2 NRS jedinice.

3. Sekvenca Mg→K (magnezijum-sulfat pre ketamina) nije se statistički značajno razlikovala od placeba ni na jednoj vremenskoj tački tokom celokupnog 48-časovnog perioda praćenja (sve  $p > 0,05$ ). Redosled primene, a ne samo kombinacija kao takva, determinišući je faktor analgetičke efikasnosti.

4. Na 12 sati i 24 sata postoperativno, sekvenca K→Mg bila je statistički superiorna ne samo u poređenju sa placeboom, već i u poređenju sa obrnutim redosledom Mg→K (12 h:  $p = 0,047$ ; 24 h:  $p = 0,030$ ), što direktno potvrđuje sekvencijalnu zavisnost analgetičke interakcije između ketamina i magnezijum-sulfata.

5. Sekvenca K→Mg ispoljila je statistički značajno niže score dinamičkog bola pri pokretu u poređenju sa placeboom na 2 sata ( $p = 0,016$ ), 12 sati ( $p = 0,025$ ) i 16 sati ( $p = 0,023$ ) postoperativno. Razlika od 2 NRS jedinice na 12 sati (medijana 3,0 vs. 5,0) dostiže prag minimalne klinički važne razlike i ima direktan klinički značaj za mobilizaciju pacijenta u ranom postoperativnom periodu.

6. Ni K→K (dvostruka doza ketamina) niti Mg→Mg (dvostruka doza magnezijuma) nisu postigle statistički značajnu analgetičku prednost u poređenju sa placeboom ni na jednoj vremenskoj tački (sve  $p > 0,05$ ). Ovaj nalaz isključuje doznu aditaciju kao mehanizam

analgetičke superiornosti K→Mg sekvence i potvrđuje sinergistički karakter interakcije specifičan za ovaj redosled primene.

**7.** Ukupna kumulativna postoperativna potrošnja morfina (broj PCA bolusa tokom 48 sati) nije se statistički značajno razlikovala između studijskih podgrupa (Kruskal-Wallis  $p = 0,785$ ). Analgetički benefit K→Mg sekvence ispoljava se kao smanjenje vršnog intenziteta bola, a ne kao merljivo smanjenje opioidne potražnje u standardnim PCA uslovima. Kumulativno, K→Mg je akumulirala za ~6,8 PCA bolusa manje od placebo tokom 48 sati.

**8.** Skupna analiza svih podgrupa koje su primale  $MgSO_4$  ( $n = 114$ ) u poređenju sa podgrupama bez magnezijuma ( $n = 94$ ) pokazala je statistički značajno niže NRS score na 3 sata ( $p = 0,006$ ; Cohen  $r = 0,28$ ) i 12 sati ( $p = 0,037$ ), što potvrđuje nezavisni analgetički doprinos magnezijum-sulfata na nivou farmakološke klase, nezavisno od redosleda primene.

**9.** Bezbednosni profil K→Mg sekvence bio je izuzetan: ni jedna halucinacija ni psihotomimetički efekat nisu registrovani ni kod jednog od 208 ispitanika tokom 48-časovnog perioda praćenja (0/208, 0%). Prekomerna sedacija (Ramsayjev skor  $\geq 2$ ) zabeležena je kod 9% ispitanika u grupi K→Mg, bez statistički značajnih međugrupnih razlika. Ovi nalazi potvrđuju kliničku bezbednost subanestetičke doze ketamina od 0,2 mg/kg u ovoj hirurškoj populaciji.

**10.** Distribucija intraoperativnih faktora specifičnih za radikalnu nefrektomiju (resekcija rebra 27,4%, lezija pleure 14,9%, operativna strana) bila je ujednačena između ključnih podgrupa (sve  $p > 0,05$ ). Ni jedan od ispitanih intraoperativnih faktora (trajanje operacije, doza fentanila, starost, ITM) nije bio statistički značajan prediktor NRS skora na buđenju (sve  $p < 0,1$ , sve  $p > 0,05$ ; Kruskal-Wallis  $H = 10,81$ ,  $p = 0,213$  za sve podgrupe).

**11.** Jedini statistički značajni prediktor intenziteta ranog postoperativnog bola bio je starost ispitanika sa negativnom korelacijom (Spearman  $\rho = -0,202$ ,  $p = 0,003$ ): stariji pacijenti izveštavaju o nižim NRS vrednostima, konzistentno sa fenomenom smanjene nocicepcije sa starenjem. Granični trendovi uočeni su za telesnu masu ( $p = 0,089$ ) i preoperativno očekivanje bola ( $p = 0,093$ ).

**12.** Konvergentna validnost između Numeričke skale bola (NRS) i Verbalne skale bola (VRS) potvrđena je statistički značajnim Spearmanovim korelacijama na svim vremenskim tačkama tokom 48 sati, kako za bol u mirovanju ( $\rho = 0,545-0,745$ ) tako i za bol pri pokretu ( $\rho = 0,413-0,736$ ), sa svim  $p < 0,001$ . Oba instrumenta mere isti konstrukt bola i mogu se koristiti naizmenično u perioperativnim kliničkim studijama.

**13.** Analiza intenziteta postoperativnog bola po starosnim intervalima pokazala je statistički značajnu razliku na 3 sata (Kruskal-Wallis  $p = 0,012$ ), a u podgrupi starijih od 65 godina K→Mg sekvenca bila je statistički superiorna u poređenju sa placeboom na 3 sata (medijana 3,0 vs. 4,5;  $p = 0,041$ ), sugerirajući naglašeniju analgetičku efikasnost K→Mg sekvence u starijoj hirurškoj populaciji.

**14.** Kod 78,8% ispitanika stvarni bol bio je intenzivniji od preoperativno očekivanog (medijana razlike +3,0 NRS jedinice), što ukazuje na sistematično potcenjivanje intenziteta postoperativnog bola posle radikalne nefrektomije. Sekvenca K→Mg ispoljava najmanji medijalni 'expectation gap' (+1,0 NRS jedinica) u poređenju sa svim ostalim podgrupama (+2,0 do +4,0), što predstavlja indirektan dokaz njene analgetičke efikasnosti.

**15.** Ova randomizovana, dvostruko slepa, placeboom kontrolisana studija pružila je prvu prospektivnu kliničku potvrdu sekvencijalne zavisnosti analgetičke interakcije između ketamina i magnezijum-sulfata, dosada demonstrirane isključivo u prekliničkim animalnim modelima. Redosled primene ova dva NMDA antagonista nije zamenljiva varijabla — ketamin mora biti primenjen pre magnezijuma da bi se postigao analgetički benefit kombinacije.

**16.** K→Mg protokol je jednostavan, isplativ i neposredno primenljiv u multimodalne perioperativne analgetičke protokole za pacijente podvrgnute radikalnoj nefrektomiji: zahteva samo dva vremenski koordinisana intravenska bolusa unutar prvih 10–20 minuta anestezije, bez potrebe za postoperativnim infuzijama ili specijalnim monitoringom, i ne povećava rizik od psihotomimetičnih neželjenih efekata, sedacije ni mučnine u poređenju sa placeboom.

## 7. LITERATURA

- Adhikary SD, Thiruvankatarajan V, McFadden A, Liu WM, Mets B, Rogers A (2021). Analgesic efficacy of ketamine and magnesium after laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 68:110097.
- Ahmadzadeh S, Wentling JG, Ford BM, Yew JAT, Barrie SA, Bernhardt FY, Shekoochi S, Abd-Elseyed A, Kaye AD (2025). Clinical efficacy of magnesium in perioperative pain management: a narrative review. *Curr Pain Headache Rep* 29(1):117.
- Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R (2013). Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* 68(1):79-90.
- Alper I, Yüksel E (2016). Comparison of acute and chronic pain after open nephrectomy versus laparoscopic nephrectomy: a prospective clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 95(16):e3433.
- American Cancer Society (2023). *Cancer Facts & Figures 2023*. Atlanta, GA: American Cancer Society.
- Arıkan M, Aslan B, Arıkan O, Horasanlı E, But A (2016). Comparison of the effects of magnesium and ketamine on postoperative pain and morphine consumption: a double-blind randomized controlled clinical study. *Acta Cir Bras* 31(1):67-73.
- Atmaca AF, Canda AE, Serefoglu EC, Altinova S, Ozdemir AT, Balbay MD (2009). The incidence and management of pleural injuries occurring during open nephrectomy. *Adv Urol* 2009:948906.
- Aubrun F, Mazoit JX, Riou B (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth* 108(2):193-201.
- Avci Y, Rajarathinam M, Kalsekar N, Tawfic Q, Krause S, Nguyen D, Liu E, Nagappa M, Subramani Y (2024). Unravelling the analgesic effects of perioperative magnesium in general abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Anesthesiol* 74(4):844524.
- Azimi A, Tabatabaei FS, Azimi A, Mazloom H, Foruzanfar MM, Mahdavi NS (2023). Intra-operative adjunctive magnesium sulfate in pain management of total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 11(1):e58.

- Bachmann A, Wolff T, Giannini O, Dickenman M, Ruszat R, Gürke L, Kaufmann M, Gasser TC, Steiger J, Stief CG, Sulser T (2006). How painful is donor nephrectomy? Retrospective analysis of early pain and pain management in open versus laparoscopic versus retroperitoneoscopic nephrectomy. *Transplantation* 81(12):1735-1738.
- Barczyński M, Konturek A, Nowak W (2014). Randomized clinical trial of posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy versus lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy with a 5-year follow-up. *Ann Surg* 260(5):740-748.
- Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, Wasan AD, Nedeljkovic SS (2013). Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Pain Med* 14(6):925-934.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139(2):267-284.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394-424.
- Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V (2018). Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD012033.
- Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, Kassouf W, Mitchell T, Montironi R, O'Brien T, Panebianco V, Scelo G, Shuch B, van Poppel H, Blosser CD, Psutka SP (2022). Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol* 82(5):529-542.
- Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P (2019). Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75(1):74-84.
- Choi GJ, Kim YI, Koo YH, Oh HC, Kang H (2021). Perioperative magnesium for postoperative analgesia: an umbrella review of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pers Med* 11(12):1273.
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B (2000). Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 343(18):1305-1311.

- Chu LF, Angst MS, Clark D (2008). Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 24(6):479-496.
- Cirillo L, Innocenti S, Becherucci F (2024). Global epidemiology of kidney cancer. *Nephrol Dial Transplant* 39(6):920-928.
- Correa AF, Lane BR, Rini BI, Uzzo RG (2019). Cancer of the kidney. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; Chapter 66.
- Curatolo M (2024). Central sensitization and pain: pathophysiologic and clinical insights. *Curr Neuropharmacol* 22(1):15-22.
- Dagnino APA, Campos MM (2022). Chronic pain in the elderly: mechanisms and perspectives. *Front Hum Neurosci* 16:736688.
- De Kock MF, Lavand'homme PM (2007). The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21(1):85-98.
- Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS (2005). Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 173(1):38-41.
- Dickenson AH, Sullivan AF (1987). Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 26(8):1235-1238.
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM (2002). Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 89(3):409-423.
- Dubin AE, Patapoutian A (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120(11):3760-3772.
- Edinoff AN, Fort JM, Singh C, Wagner SE, Rodriguez JR, Johnson CA, Cornett EM, Murnane KS, Kaye AM, Kaye AD (2022). Alternative options for complex, recurrent pain states using cannabinoids, psilocybin, and ketamine: a narrative review of clinical evidence. *Neurol Int* 14(2):423-436.
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94(2):149-158.

- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA (1999). Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 83(2):302-320.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356-387.
- Fletcher D, Martinez V (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 112(6):991-1004.
- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, Jin Z, Kovac AL, Meyer TA, Urman RD, Apfel CC, Ayad S, Beagley L, Candiotti K, Englesakis M, Hedrick TL, Kranke P, Lee S, Lipman D, Minkowitz HS, Morton J, Philip BK (2020). Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 131(2):411-448.
- Gan TJ (2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* 10:2287-2298.
- Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC (2007). Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 178(1):41-46.
- Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H (2016). Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 32(2):160-167.
- Grant MC, Pio Roda CM, Canner JK, Sommer P, Galante D, Hobson D, Gearhart S, Wu CL, Wick E (2019). The impact of anesthesia-influenced process measure compliance on length of stay: results from an enhanced recovery after surgery for colorectal surgery cohort. *Anesth Analg* 128(1):68-74.
- Gupta K, Prasad A, Nagappa M, Wong J, Abrahamyan L, Chung FF (2018). Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue: a review. *Curr Opin Anaesthesiol* 31(1):110-119.
- Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX, Bao-Cheng Z, Wu HH, Kaye AD, Duan JH, Qu Y (2015). Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough? *Pain Physician* 18(5):405-418.

- Hassan ME, Mahran E (2023). Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgeries: a randomized double-blind trial. *Braz J Anesthesiol* 73(2):165-170.
- Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM (2017). Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 35(7):1333-1344.
- Hoofwijk DM, van Reij RR, Rutten BP, Kenis G, Buhre WF, Joosten EA (2016). Genetic polymorphisms and their association with the prevalence and severity of chronic postsurgical pain: a systematic review. *Br J Anaesth* 117(6):708-719.
- Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, Ghanem IB, Yazbeck PH (2014). Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 58(5):572-579.
- Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* 129(2):343-366.
- Joshi GP (2005). Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North Am* 23(1):185-202.
- Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR (2008). Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 113(1):78-83.
- Kehlet H, Dahl JB (2003). Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 362(9399):1921-1928.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367(9522):1618-1625.
- Khan Z, Hameed M, Khan FA (2023). Current role of perioperative intravenous ketamine: a narrative review. *Anesthesiology and Perioperative Science* 1(1):36.
- Kim SP, Murad MH, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Erwin PJ, Costello BA, Chow GK, Leibovich BC (2012). Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 188(1):51-57.
- Kissin I (2000). Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 93(4):1138-1143.

- Kreutzwiser D, Tawfic QA (2019). Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain. *CNS Drugs* 33(4):347-374.
- Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ (2011). A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 58(10):911-923.
- Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. (1993). Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260(5112):1317-1320.
- Latremoliere A, Woolf CJ (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10(9):895-926.
- Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H (2005). Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 103(4):813-820.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L (2011). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 14(2):145-161.
- Linehan WM, Schmidt LS, Crooks DR, Wei D, Srinivasan R, Lang M, Ricketts CJ (2019). The metabolic basis of kidney cancer. *Cancer Discov* 9(8):1006-1021.
- Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME (2001a). Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 92(5):1173-1181.
- Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME (2001b). Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part II. Interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 92(5):1182-1191.
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatte T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A (2022). European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol* 82(4):399-410.
- Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB (1984). Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309(5965):261-263.
- Meissner W, Huygen F, Neugebauer EAM, Osterbrink J, Benhamou D, Betteridge N, Coluzzi F, De Andres J, Fawcett W, Fletcher D, Kalso E, Kehlet H, Morlion B, Montes Pérez A,

- Pergolizzi J, Schäfer M (2018). Management of acute pain in the postoperative setting: the importance of quality indicators. *Curr Med Res Opin* 34(1):187-196.
- Mendell LM (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 16(3):316-332.
- Mendell LM, Wall PD (1964). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 206(4979):97-99.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, Nordenskjöld M, Hansen TV, Solly J, Maher ER; European BHD Consortium (2009). Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 10(12):1199-1206.
- Meyer-Frießem CH, Lipke E, Weibel S, Kranke P, Reichl S, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Schnabel A (2022). Perioperative ketamine for postoperative pain management in patients with preoperative opioid intake: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 78:110652.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs — part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 70(1):93-105.
- Moka E, Aguirre JA, Sauter AR, Lavand'homme P; European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA) (2025). Chronic postsurgical pain and transitional pain services: a narrative review highlighting European perspectives. *Reg Anesth Pain Med* 50(2):205-212.
- Moon TS, Smith KM (2021). Ketamine use in the surgical patient: a literature review. *Curr Pain Headache Rep* 25(3):17.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators (2018). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378(14):1277-1290.

- Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 41(5):582-592.
- Orser B, Smith D, Henderson S, Gelb A (1997). Magnesium deficiency increases ketamine sensitivity in rats. *Can J Anaesth* 44(8):883-890.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F (2010). Central modulation of pain. *J Clin Invest* 120(11):3779-3787.
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 14(6):383-400.
- Parikh B, Maliwad J, Shah VR (2011). Preventive analgesia: effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 27(4):485-488.
- Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI (2016). Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 55(9):1059-1077.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K (2003). The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 97(4):1108-1116.
- Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017). Postoperative pain — from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2(2):e588.
- Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK (2006). From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 19(5):551-555.
- Rawal N (2016). Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 33(3):160-171.
- Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, Laffon M, Fusciardi J (2009). The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 109(6):1963-1971.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371(9612):569-578.

- Richebé P, Capdevila X, Rivat C (2018). Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology* 129(3):590-607.
- Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ (1993). Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 342(8863):73-75.
- Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM (2022). Chronic post-surgical pain — update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ* 22(5):190-196.
- Sandkühler J (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 89(2):707-758.
- Sankin Carlo MI (2023). Hereditary renal cell carcinoma syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 37(5):841-848.
- Savić Vujović KR, Vučković S, Srebro D, Medić B, Stojanović R, Vučetić C, Prostran M (2015). A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(13):2503-2509.
- Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160(1):45-52.
- Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP (2018). Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 43(5):456-466.
- Simanski CJ, Althaus A, Hoederath S, Kreutz KW, Hoederath P, Lefering R, Pape-Köhler C, Neugebauer EA (2014). Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP) after general surgery. *Pain Med* 15(7):1222-1229.
- Sinatra R (2010). Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med* 11(12):1859-1871.
- Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C (2015). Spinal cord-midbrain functional connectivity is related to perceived pain intensity: a combined spino-cortical fMRI study. *J Neurosci* 35(10):4248-4257.

- Srivastava A, Tripathi DM, Zaman W, Kumar A (2003). Subcostal versus transcostal mini donor nephrectomy: is rib resection responsible for pain related donor morbidity? *J Urol* 170(3):738-740.
- Sun W, Zhou Y, Wang J, Fu Y, Fan J, Cui Y, Wu Y, Wang L, Yu Y, Han R (2023). Effects of ketamine on chronic postsurgical pain in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 26(3):E111-E122.
- Tassou A, Richebé P, Rivat C (2025). Mechanisms of chronic postsurgical pain. *Reg Anesth Pain Med* 50(2):77-85.
- Thurm M, Hultin M, Johansson G, Dahlin BI, Winsö O, Ljungberg B (2022). Spinal anaesthesia with clonidine: pain relief and earlier mobilisation after open nephrectomy — a randomised clinical trial. *J Int Med Res* 50(9):3000605221126883.
- Tinnirello A, Mazzoleni S, Santi C (2021). Chronic pain in the elderly: mechanisms and distinctive features. *Biomolecules* 11(8):1256.
- Tramèr MR (2001). A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 45(1):14-19.
- Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K (1996). Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 84(2):340-347.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 160(1):19-27.
- Troppmann C, Daily MF, McVicar JP, Troppmann KM, Perez RV (2010). The transition from laparoscopic to retroperitoneoscopic live donor nephrectomy: a matched pair pilot study. *Transplantation* 89(7):858-863.
- Tsai HJ, Chang WK, Yen FY, Lin SP, Lin TP, Chang KY (2022). Influential factors and personalized prediction model of acute pain trajectories after surgery for renal cell carcinoma. *J Pers Med* 12(3):360.

- Urits I, Jung JW, Amgalan A, Fortier L, Anya A, Wesp B, Orhurhu V, Cornett EM, Kaye AD, Imani F, Varrassi G, Liu H, Viswanath O (2021). Utilization of magnesium for the treatment of chronic pain. *Anesth Pain Med* 11(1):e112348.
- Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD (2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 7:17-22.
- Varas V, Bertinelli P, Carrasco P, Souper N, Álvarez P, Danilla S, Egaña JI, Penna A, Sepúlveda S, Arancibia V, Álvarez MG, Vergara R (2020). Intraoperative ketamine and magnesium therapy to control postoperative pain after abdominoplasty and/or liposuction: a clinical randomized trial. *J Pain Res* 13:2937-2946.
- Viderman D, Mukazhan D, Kapessova K, Tungushpayev M, Badenes R (2024). The impact of ketamine on outcomes in acute pain management: an umbrella review. *J Clin Med* 13(24):7699.
- Voscopoulos C, Lema M (2010). When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 105 Suppl 1:i69-i85.
- Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS, Divac N, Prostran MS (2015). The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(17):3286-3294.
- Vujović KS, Vučković S, Vasović D, Medić B, Knežević N, Prostran M (2017). Additive and antagonistic antinociceptive interactions between magnesium sulfate and ketamine in the rat formalin test. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 77(2):137-146.
- Vujović KS, Vučković S, Stojanović R, Divac N, Medić B, Vujović A, Srebro D, Prostran M (2021). Interactions between ketamine and magnesium for the treatment of pain: current state of the art. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 20(5):392-400.
- Wang X, Lin C, Lan L, Liu J (2021). Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 68:110071.
- Woolf CJ (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306(5944):686-688.

- Woolf CJ, Chong MS (1993). Preemptive analgesia — treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77(2):362-379.
- Woolf CJ, Thompson SWN (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44(3):293-299.
- Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, Riva-Cambrin J (2019). Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 9(4):e025091.
- Yeziarski RP (2012). The effects of age on pain sensitivity: preclinical studies. *Pain Med* 13 Suppl 2:S27-S36.



**PUBLIKOVANI RADOVI KOJI SU PROIZAŠLI KAO REZULTAT ISTRAŽIVANJA U OKVIRU DOKTORSKE TEZE:**

1. Ladjevic NN, Dzamic Z, Jovanovic VD, Petrovic ND, Sreckovic SD, Lazic MM, Terzic B, Likic Ladjevic I, Ladjevic N. Sequence-Dependent Analgesic Efficacy of Ketamine and Magnesium Sulfate After Radical Nephrectomy. *Medicina* 2026;62(4):754. <https://doi.org/10.3390/medicina62040754>
2. Lađević NN, Džamić Z. Perioperative use of NMDA receptor antagonists in the control of acute postoperative pain following radical nephrectomy – a literature review. *Medicinski podmladak* 2030;81(1) doi: 10.5937/mp81-65629



## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Nikola Lađević rođen je 13.06.1993. godine u Beogradu. Osnovnu školu “Vladislav Ribnikar“ i srednju školu “III beogradska gimnazija“ završio je u Beogradu.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je 2018. godine sa prosečnom ocenom 8,87.

Doktorske studije iz epidemiologije je upisao školske 2019/2020 godine.

Od 2019. godine zaposlen je na Klinici za urologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (UKCS) gde radi i danas.

U novembru 2019. godine započeo je specijalizaciju iz Urologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit položio je 24.01.2025. godine sa odličnom ocenom.

Do sada je kao autor ili koautor publikovao više naučnih radova, 7 originalnih radova in extenso u časopisima sa JCR (Journal Citation Reports) liste, 11 radova koji nisu uključeni u baze podataka, radove u časopisima Medicinski podmladak i Medicinska istraživanja, koautor je jednog poglavlja u udžbeniku, kao i 16 in extenso radova u zborniku međunarodnog skupa.

Stručno se usavršavao kontinuirano, u okviru različitih kurseva, škola, simpozijuma i kongresa a bio je i član organizacionog odbora međunarodnog kongresa i održao predavanje po pozivu na jednom međunarodnom kongresu.



## **Изјава о ауторству**

Име и презиме аутора: **Никола Лађевић**

Број индекса: **2019/5006**

### **Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом:

**„Радикална нефректомија – ефекти интраоперативне примене малих доза лекова магнезију-сулфата и кетамина на интензитет акутног постоперативног бола“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 11.05.2026.

---



**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског  
рада**

Име и презиме аутора: **Никола Лађевић**

Број индекса: **2019/5006**

Студијски програм: **Докторске академске студије, модул Епидемиологија**

Наслов рада: **„Радикална нефректомија – ефекти интраоперативне примене малих  
доза лекова магнезију-сулфата и кетамина на интензитет акутног постоперативног  
бола“**

Ментор: **Проф.др Зоран Цамић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији  
коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у  
Београду.**

*Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива  
доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.*

*Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у  
електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.*

**Потпис аутора**

У Београду, 11.05.2026.

---



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„Радикална нефректомија – ефекти интраоперативне примене малих доза лекова магнезијум-сулфата и кетамина на интензитет акутног постоперативног бола“**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

*(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.*

*Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).*

**Потпис аутора**

У Београду, 11.05.2026.

---

