



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

«Σχέδιο πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της περιεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη μετεγχειρητική αναλγησία ασθενών μετά από λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή»

TITLE:

«Draft a protocol for an RCT assessing the effectiveness of perioperative intravenous lidocaine on postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic appendectomy»

ΠΑΠΑΠΟΣΤΟΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ (00236)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Στεφανίδης Ιωάννης (επιβλέπων)
Δοξάνη Χρυσούλα
Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

Τίτλος μελέτης:

Προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα (placebo), φάσης III κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη μετεγχειρητική αναλγησία ασθενών μετά από λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή.

Αριθμός Πρωτοκόλλου:

Αρχική ημέρα πρωτοκόλλου:

20/10/2020

Οργανισμός:

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Στοιχεία χορηγού:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ
ΜΕΖΟΥΡΛΟ, ΛΑΡΙΣΑ
41110 ΤΘ 1425
+30 (241350) 1000
uhsplar@uhl.gr

Κύριος ερευνητής:

Παπαποστόλου Ευαγγελία

Τοποθεσία:

Ελλάδα

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η μελέτη θα διεξαχθεί σε συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH E6/GCP), του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης, του Κώδικα Ομοσπονδιακών Οργανισμών για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Το προσωπικό της μελέτης θα υποβληθεί σε εκπαίδευση για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Η υπογραφή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου και των συνημμένων, παρέχοντας τις απαραίτητες βεβαιώσεις ότι η συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα και σύμφωνα με τις τοπικές νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων γραμμών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.

Κύριος κλινικός ερευνητής και επιθεωρητής :

Υπογραφή :

Ημερομηνία :

Ονοματεπώνυμο:

Περιεχόμενα

- I. **Περίληψη σε ελληνική και αγγλική**
- II. **Εισαγωγή**
 - 1. Επιστημονικό υπόβαθρο
 - 2. Πιθανοί κίνδυνοι
 - 3. Στόχοι της κλινικής μελέτης
- III. **Μέθοδος**
 - 4. Σχεδιασμός της μελέτης
 - 4.1 Κριτήρια ένταξης
 - 4.2 Κριτήρια αποκλεισμού
 - 5. Στρατηγική ένταξης συμμετεχόντων
 - 5.1 Τυχαιοποίηση
 - 5.2 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων
 - 5.3 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης
 - 6. Παρέμβαση μελέτης
 - 6.1 Προφυλάξεις αποθήκευσης και απόρριψης
 - 6.2 Έγκριση και προμήθεια
 - 6.3 Αξιολόγηση συμμόρφωσης συμμετεχόντων
 - 6.4 Αναισθησιολογική τεχνική
 - 6.5 Χειρουργική τεχνική
 - 7. Πρόγραμμα μελέτης
 - 7.1 1^η Επίσκεψη- διαλογή- εγγραφή
 - 7.2 Μετεγχειρητικές επισκέψεις
 - 7.3 Επίσκεψη αποβολής από τη μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα
 - 7.4 Ηλεκτρονική καταγραφή στοιχείων
 - 8. Διασφάλιση ασφάλειας
 - 9. Αξιολόγηση ανεπιθύμητων συμβάντων
 - 9.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα
 - 9.2 Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα
 - 9.3 Καταγραφή και παρακολούθηση συμβάντων
 - 9.4 Διαδικασίες αναφοράς στα ρυθμιστικά όργανα ΕΕΔ και ΕΟΦ
 - 10. Έλεγχος ποιότητας (monitoring) και Διασφάλιση ποιότητας (Audit)
 - 11. Έγγραφα αναφοράς και Διατήρηση αρχείων Μελέτης
 - 12. Ηθική/δεοντολογία - Δήλωση απορρήτου/συγκατάθεσης - Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο
- IV. **Αποτελέσματα**
 - 13. Στατιστικοί έλεγχοι
- V. **Συμπεράσματα**
 - 14. Σύνοψη πρωτοκόλλου
 - 15. Διάγραμμα επισκέψεων μελέτης
 - 16. Παράρτημα με συντομογραφίες
- IV. **Βιβλιογραφία**

I. Περίληψη

Εισαγωγή: Η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης φαίνεται πως συνδέεται με ευεργετικά αποτελέσματα στη διαχείριση του μετεγχειρητικού άλγους, κυρίως σε επεμβάσεις κοιλίας. Ωστόσο οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες αφορούν προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

Στόχοι: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ελέγξει το αναλγητικό αποτέλεσμα της συστηματικής χορήγησης λιδοκαΐνης στην μετεγχειρητική πορεία ασθενών που υποβάλλονται σε επείγουσα λαπαροσκοπική αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφουσης σε έδαφος μη επιλεγμένης οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη. 58 ασθενείς άνω των 18 ετών θα χωριστούν τυχαία σε δύο ισάριθμες ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης θα λάβει μία ενδοφλέβια bolus δόση λιδοκαΐνης 30 λεπτά πριν την χειρουργική τομή, ακολουθούμενη από συνεχή στάγδην έγχυση έως 60 λεπτά μετά το τέλος της χειρουργικής διαδικασίας. Η ομάδα ελέγχου θα λάβει αντίστοιχη ποσότητα φυσιολογικού ισότονου δ/τος. Η μελέτη προβλέπεται να έχει συνολική διάρκεια 12 μηνών.

Αποτελέσματα: Πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι η εκτίμηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, με τη χρήση της κλίμακας VAS, ενώ ως δευτερεύοντα σημεία θα εξετασθούν η συνολική χορήγηση οπιοειδών στις 24 ώρες, η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής ναυτίας-εμέτου, το επίπεδο συνείδησης/καταστολής στο 1^ο 24ωρο, καθώς και δεδομένα που σχετίζονται με τον χρόνο ανάρρωσης. Παράλληλα θα καταγραφεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών διεγχειρητικά και κατά το πρώτο 24ωρο.

Συμπέρασμα: Κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν θα μπορέσουν να εξάγουν περαιτέρω συμπεράσματα για την χρήση της λιδοκαΐνης στην αναισθησιολογική κλινική πράξη ως μέσο αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού άλγους.

Abstract

Introduction: Perioperative intravenous lidocaine appears to correlate with beneficial outcomes in terms of postoperative pain, mainly in abdominal surgery. Most published data analyze its effect on elective surgical procedures.

Objectives: The objective of the present study is to assess the postoperative analgesic effect of systematic administration of lidocaine on patients undergoing urgent laparoscopic appendectomy due to uncomplicated acute appendicitis.

Methods: This is a prospective, double blinded, randomized clinical trial. 58 adult patients will be randomly divided into two groups of the same size. The intervention group (L group) will receive an intravenous bolus injection of lidocaine 30 minutes prior to surgical incision, followed by a continuous infusion up to one hour after the end of surgery/skin closure. The control group (C group) will receive the same amount of normal saline as placebo. This study is estimated to be completed in a period of 12 months.

Results: The primary endpoint is postoperative pain intensity measured by visual analog scale (VAS) of pain scores in various time points. Secondary outcomes include cumulative opioid consumption in 24h, frequency of PONV and postoperative level of consciousness/sedation during the first 24 hours. Data addressing the overall recovery time will also be noted. Simultaneously any incidence of side effect caused by lidocaine administration intra- and 24h postoperatively will be recorded.

Conclusion: Additional clinical trials need to be conducted to establish the use of systematic lidocaine in clinical practice as part of a multimodal management of acute postoperative pain.

II. Εισαγωγή

1. Επιστημονικό υπόβαθρο

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα αποτελεί μία από τις συχνότερες χειρουργικές παθήσεις. Η λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή περιγράφηκε πρώτη φορά ως θεραπευτική τεχνική το 1983(1) και πλέον αποτελεί σε πολλά κέντρα την βασική επιλογή στην αντιμετώπιση της οξείας σκωληκοειδίτιδας.(2) Η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει συσχετιστεί ανάμεσα σε άλλα με σημαντική μείωση του μετεγχειρητικού άλγους, της ποσότητας οπιοειδών που χορηγούνται καθώς και των επιπλοκών στην περιοχή της τομής, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο την ταχύτερη ανάρρωση των ασθενών και τη μείωση του χρόνου νοσηλείας.(3-6) Ωστόσο το άλγος που προκαλείται από τον ερεθισμό του περιτόναιου και του διαφράγματος κατά τη διεγχειρητική εγκατάσταση πνευμοπεριτόναιου σε συνδυασμό με το σπλαγχνικό πόνο και τη φλεγμονώδη αντίδραση από το ιστικό τραύμα φαίνεται πως είναι αρκετά περίπλοκο και καθίσταται ολοένα και πιο επιτακτική η ανάγκη για μια πολυπαραγοντική προσέγγιση στη διαχείρισή του.(7) Αρκετά συχνά η βαρύτητα του μετεγχειρητικού πόνου υποεκτιμάται και υποθεραπεύεται με βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αρνητικά αποτελέσματα για τους ασθενείς,(8, 9) επηρεάζοντας δυσμενώς και την έκβαση της ίδιας της χειρουργικής επέμβασης.(10)

Μέχρι στιγμής η χρήση οπιοειδών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου παραμένει η βασική αναισθησιολογική πρακτική. Ωστόσο η εκτεταμένη χρήση τους έχει συνδεθεί με μετεγχειρητικό ειλεό και καθυστερημένη επαναφορά της λειτουργίας του εντέρου ειδικά σε επεμβάσεις κοιλίας, αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου, αναπνευστική καταστολή, υπεραλγησία και ανοχή στη χρήση τους, συμβάσματα που επιβραδύνουν την ανάρρωση των ασθενών, μειώνουν την ικανοποίησή τους και παρατείνουν τους χρόνους νοσηλείας, γεγονός που συνοδεύεται και από σημαντική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας.(10-13)

Τα πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (ERAS) συστήνουν επίσης το μοντέλο της πολυπαραγοντικής αναλγησίας με στόχο την ταχεία ανάρρωση, την επαναφορά της φυσιολογικής δραστηριότητας των ασθενών και την ελάττωση στη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων επιπλοκών.(14) Η πολυπαραγοντική αναλγησία (multimodal analgesia) συνίσταται σε συνδυασμό μεθόδων συστηματικής και περιοχικής αναισθησίας για τη ρύθμιση του μετεγχειρητικού πόνου μέσω μηχανισμών που λειτουργούν συνεργικά. Παράλληλα οι απαιτούμενες δόσεις συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων για να επιτευχθεί το επιθυμητό αναλγητικό αποτέλεσμα μειώνονται περιορίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.(15-17)

Μέσα σε αυτό το μοντέλο αναισθησίας η λιδοκαΐνη αποτελεί βασικό παράγοντα για την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος με μειωμένη (opioid reduced anesthesia, ORA) ή και καθόλου χρήση οπιοειδών (opioid free anesthesia, OFA).(14)

Η λιδοκαΐνη [2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide] είναι τοπικό αναισθητικό της οικογένειας των αμινοαμιδίων και αποκλείει αναστρέψιμα ιοντικούς διαύλους νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη της νευρικής ίνας αναστέλλοντας τη νευρική αγωγιμότητα. Ανήκει στα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης 1b με ήπια

προαρρυθμική δράση. Η ενδοφλέβια χορήγησή της παρουσιάζει αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντι-υπεραλγητική δράση συμβάλλοντας στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου.(18, 19) Ωστόσο ο υποκείμενος μηχανισμός είναι πιο περίπλοκος και μη πλήρως ξεκάθαρος. Η χρονοεξαρτώμενη επίδραση σε υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνη έχει συνδεθεί με αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις.(20) Η λιδοκαΐνη φαίνεται να μειώνει τη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, IL-8, IL-1 Ra) στο πλάσμα, οι οποίες συνδέονται με αύξηση της έντασης του πόνου και συχνά οδηγούν σε υπεραλγησία.(21, 22) Παράλληλα ελαττώνει τη μετασυναπτική μετάδοση ερεθισμάτων πόνου μπλοκάροντας υποδοχείς NMDA και νευροκινίνης, οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μηχανισμούς κεντρικά ρυθμιζόμενης αναλγησίας(23, 24) και αλληλεπιδρά με διαύλους ασβεστίου, η τροποποίηση των οποίων έχει συσχετιστεί με τη ρύθμιση οδών σπλαγχνικού και σωματικού νευροπαθητικού πόνου.(25)

Η λιδοκαΐνη αποτελεί ένα ασφαλές στη χρήση, χαμηλού κόστους φάρμακο και οι αναισθησιολόγοι είναι εξοικειωμένοι με τη χορήγησή του στη συστηματική κυκλοφορία καθώς πέρα από τις καρδιολογικές του ιδιότητες, έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στη γενική αναισθησία ως παράγοντας που αμβλύνει την αιμοδυναμική απάντηση στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση.(25)

Σε αρκετές πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις έχουν μελετηθεί τα κλινικά οφέλη της περιεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης σε διάφορα είδη επεμβάσεων, με τα περισσότερα οφέλη να εντοπίζονται σε επεμβάσεις κοιλίας ανοιχτές και λαπαροσκοπικές.(26-29) Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητά της σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ για τη λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή υπάρχει στη βιβλιογραφία μόνο μία δημοσιευμένη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη.(30) Περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τη χρήση της στην αναισθησιολογική κλινική πράξη ως φάρμακο διαχείρισης της μετεγχειρητικής αναλγησίας.

2. Πιθανοί κίνδυνοι

Η λιδοκαΐνη απομακρύνεται από την πνευμονική κυκλοφορία κατά 40%, μειώνοντας το ενδεχόμενο συστηματικής τοξικότητας σε ατυχηματική ενδοφλέβια έγχυση. Επίσης υφίσταται κατά 90% ηπατικό μεταβολισμό και οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τους νεφρούς, οπότε σε ασθενείς με επιβαρυμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία απαιτείται τροποποίηση της δόσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1,5 - 2 ώρες, ωστόσο παρατείνεται μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και συστήνεται η σταδιακή μείωση της δόσης κάθε 6 ώρες.(31) Συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που μεταβολίζονται επίσης από το κυτόχρωμα P450 (CYP 3A4),(32) ελάττωση της δόσης όταν συγχορηγείται με άλλα τοπικά αναισθητικά, ενώ απαιτείται και παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας διεγχειρητικά καθώς μπορεί να παρατηρηθεί μείωση των αναγκών σε αναισθητικούς παράγοντες (ενδοφλέβιους και εισπνεόμενους).

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα υψηλότερες από 5-8μg/ml έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οφείλονται σε νευροτοξικότητα ή καρδιοτοξικότητα.(33) Συμπτώματα όπως ήπια κεφαλαλγία, ζάλη, περιτοματική αιμωδία, μεταλλική γεύση, αίσθημα ανησυχίας, σύγχυση κολλώδης ομιλία,

διπλωπία, επιληπτικές κρίσεις ενώ και σημεία καρδιοτοξικότητας όπως βραδυκαρδία, διεύρυνση των διαστημάτων QRS και σοβαρή υπόταση έχουν καταγραφεί.(25) Στην τελευταία συστηματική ανασκόπηση από τη βάση δεδομένων Cochrane, παρά τη μεγάλη ετερογένεια στα δεδομένα οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελάχιστες έως ανύπαρκτες στις συνήθως χορηγούμενες κλινικές δόσεις (1-5 mg/kg/h).(29)

3. Στόχοι της κλινικής μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει σχεδιαστεί για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στην μετεγχειρητική αναλγησία ασθενών που υποβάλλονται σε επείγουσα λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή λόγω μη επιπλεγμένης οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Ο πρωταρχικός στόχος είναι:

- ο η εκτίμηση της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS (visual analog scale) σε διάφορα χρονικά σημεία της μετεγχειρητικής περιόδου σε ηρεμία και σε κίνηση στη ΜΜΑΦ και μετά από 2, 4, 8, 12 και 24 ώρες από τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης, με διαβάθμιση 0-10cm, όπου 0 αντιστοιχεί σε μηδενικό πόνο και 10 στο χειρότερο δυνατό πόνο που μπορεί να νιώσει ο ασθενής.(34)

Ως δευτερεύοντες στόχοι ορίζονται:

- ο η μέτρηση της συνολικής ποσότητας οπιοειδών σε mg (σε ισοδύναμα της μορφίνης) στο πρώτο 24ωρο
- ο η εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (PONV) στη ΜΜΑΦ, στις 2, 4, 8, 12 και 24 ώρες με τη χρήση της κλίμακας 4 σημείων (1=κανένα σύμπτωμα, 2=ήπια ναυτία, 3=σοβαρή ναυτία, 4= έμετος).(35)
- ο η εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης/καταστολής στην ΜΜΑΦ και στις 2, 4, 8, 12, 24 ώρες με τη χρήση της κλίμακας Ramsey (RSS) 6 σημείων (1= ανήσυχος και διεγερτικός, 2=συνεργάσιμος, προσανατολισμένος και ήρεμος, 3=απαντά σε λεκτικά ερεθίσματα, 4=ζωηρή απάντηση σε απτικό ερεθίσματα/δυνατό λεκτικό, 5=ελάχιστη απάντηση σε απτικό ερεθίσμα/δυνατό λεκτικό, 6=καμία αντίδραση).(36)
- ο η εκτίμηση του επιπέδου ικανοποίησης των ασθενών από την αναισθησία/αναλγησία μετά από 24 ώρες με τη χρήση μιας κλίμακας Likert 5 σημείων (1=πολύ ικανοποιημένος, 2=ικανοποιημένος, 3=ουδέτερος, 4=όχι τόσο ικανοποιημένος, 5= καθόλου ικανοποιημένος)
- ο και τέλος θα γίνει καταγραφή του συνολικού χρόνου χορήγησης λιδοκαΐνης και στοιχείων που σχετίζονται με την ταχεία ανάρρωση των ασθενών, συγκεκριμένα ο χρόνος μέχρι την πρώτη κένωση, ο χρόνος μέχρι το πρώτο γεύμα και η διάρκεια νοσηλείας, ενώ θα σημειωθούν και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση λιδοκαΐνης.

III. Μέθοδος

4. Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη θα είναι προοπτική, με διάρκεια 12 μηνών με έναρξη στις 20/10/2020 και ελεγχόμενη με placebo. Θα είναι διπλά τυφλοποιημένη, δηλαδή οι συμμετέχοντες και το προσωπικό σε όλα τα στάδια της μελέτης, τόσο στην περιεγχειρητική διαχείριση όσο και στη συλλογή δεδομένων μετεγχειρητικά, δεν θα γνωρίζουν την τυχαιοποίηση των ασθενών στην ομάδα λιδοκαΐνης (group L) και στην ομάδα ελέγχου (group C).

58 ασθενείς προβλέπεται να τυχαιοποιηθούν στις δύο ομάδες. Βοηθός αναισθησιολόγος θα ενημερώνεται για την τυχαιοποίηση μέσω σφραγισμένου αδιαφανούς φακέλου με την άφιξη του ασθενούς στη χειρουργική αίθουσα και θα προετοιμάζει τα αντίστοιχα διαλύματα λιδοκαΐνης ή placebo. Για την ομάδα ελέγχου θα χρησιμοποιηθεί ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού NaCl 0,9% σε ίδιες ποσότητες με το χορηγούμενο φάρμακο παρέμβασης. Το συγκεκριμένο άτομο δε θα συμμετέχει με άλλο τρόπο στη μελέτη.

Ο χρόνος καταγραφής των βασικών δεδομένων που ερευνώνται στη μελέτη είναι οι πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά με έναρξη από τη μεταφορά τους στη ΜΜΑΦ, με την παρακολούθηση των ασθενών για λήψη περαιτέρω στοιχείων να ολοκληρώνεται με το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

Ο πληθυσμός της μελέτης θα είναι ασθενείς του Π.Γ.Ν. Λάρισας, οι οποίοι εισάγονται με διάγνωση οξείας μη επιπλεγμένης σκωληκοειδίτιδας και θα πληρούν τα κριτήρια που αναφέρονται στην επόμενη παράγραφο (4.1). Η διάγνωση θα τίθεται από τον θεράποντα ειδικευμένο χειρουργό κατόπιν εκτίμησης της κλινικής και απεικονιστικής εικόνας των ασθενών, ο οποίος επίσης δεν θα γνωρίζει την τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων.

Με το πέρας της συμπλήρωσης των μετρήσεων και καταγραφών για τον συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων θα γίνει αποκάλυψη της τυχαιοποίησης στα ερευνητικά μέλη και στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

4.1 Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούν οι υποψήφιοι συμμετέχοντες είναι τα εξής:

- Ηλικία ≥ 18 ετών και ≤ 75 ετών
- Κατάταξη φυσικής κατάστασης κατά ASA I-II
- Δυνατότητα έγγραφης συναίνεσης μετά από κατάλληλη ενημέρωση

4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι συμμετέχοντες που πληρούν ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού θα εξαιρούνται από την μελέτη για λόγους που έγκεινται της ασφάλειάς τους, καθώς και για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας της μελέτης:

- Επιπλεγμένη οξεία σκωληκοειδίτιδα (ρήξη σκωληκοειδούς απόφυσης-γαγγραινώδης – ενδοκοιλιακό απόστημα – γενικευμένη περιτονίτιδα)
- Αλλεργία σε τοπικά αναισθητικά
- Κύηση
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια

- Ιστορικού χρόνιου πόνου ή/και συστηματικής χρήσης αναλγητικών
- Ψυχιατρική διαταραχή
- Αδυναμία κατανόησης της εκτίμησης του πόνου

5. Στρατηγική ένταξης συμμετεχόντων

Η πρώτη επίσκεψη στους υποψήφιους συμμετέχοντες θα πραγματοποιείται προεγχειρητικά από ειδικευμένο αναισθησιολόγο που θα συμμετέχει στη μελέτη για την πλήρη ενημέρωση των ασθενών προφορικά και μέσω ενημερωτικών φυλλαδίων σχετικά με το πρωτόκολλο της μελέτης, την επίλυση τυχόν αποριών και την απόκτηση έγγραφης συναίνεσης για τη συμμετοχή τους. Θα παραδίδονται στους συμμετέχοντες αντίγραφα με το περιεχόμενο της μελέτης και στοιχεία επικοινωνίας με τον συντονιστή της μελέτης. Εφόσον πληρούν τα κριτήρια οι υποψήφιοι, ο συγκεκριμένος ερευνητής θα είναι υπεύθυνος για την ένταξη των ασθενών και θα παρέχει λεπτομερή ανάλυση της κλίμακας VAS για την αξιολόγηση της έντασης του πόνου έτσι ώστε να είναι εφικτή η χρήση της στη μετεγχειρητική περίοδο. Ο συγκεκριμένος ερευνητής δεν θα συμμετέχει με άλλο τρόπο στη μελέτη.

Ο κύριος ερευνητής της μελέτης θα είναι ο υπεύθυνος αναισθησιολόγος για την παρέμβαση και τη διαχείριση των ασθενών περιεγχειρητικά.

Η έναρξη καταγραφής των μετρήσεων - στόχων θα ξεκινά με τη μεταφορά των ασθενών στη ΜΜΑΦ όπου θα παραμένουν για 60 λεπτά τουλάχιστον. Στη συνέχεια δύο μέλη - ερευνητές της μελέτης θα είναι υπεύθυνοι για τη συλλογή των δεδομένων που περιγράφηκαν στις 2, 4, 8, 12 και 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση στο θάλαμο νοσηλείας.

Στο διάγραμμα νοσηλείας τους στη χειρουργική κλινική θα σημειωθεί από νοσηλεύτρια του τμήματος η χορήγηση επιπρόσθετων φαρμάκων (αναλγητικών ή αντιεμετικών), η πρώτη κένωση και το πρώτο γεύμα. Τα στοιχεία αυτά όπως και η ημερομηνία εξιτηρίου θα καταγραφούν στα δεδομένα της μελέτης. Ο χορηγός ή οι εκπρόσωποί του, θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη των δεδομένων και αποτελεσμάτων της μελέτης. Θα κρατηθεί ανωνυμία των ασθενών και θα διασφαλιστεί η ασφαλής φύλαξη του ιστορικού τους, όπου θα έχει πρόσβαση μόνο το προσωπικό που θα απασχοληθεί στην παρούσα μελέτη.

5.1 Τυχαιοποίηση

Ο πληθυσμός θα προέρχεται από την Α' χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. 58 ασθενείς θα κατανεμηθούν σε δύο τυχαιοποιημένες ομάδες (ratio 1:1). Μέσω της διαδικασίας της τυχαιοποίησης διασφαλίζεται ότι ο κάθε ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει μία από τις δύο θεραπείες της μελέτης και με αυτό τον τρόπο εξαλείφεται ο κίνδυνος για σφάλματα. Για την τυχαιοποίηση θα γίνει χρήση αντιμετατιθεμένων ομάδων τεσσάρων ατόμων (permuted blocks), δηλαδή τυχαίες ακολουθίες κατανομής που θα περιέχουν τα δυο σκευάσματα (λιδοκαΐνη : placebo) σε αναλογία 1:1 (ABAB, ABBA, AABB, BBAA, BAAB, BABA). Μέσα σε κάθε block, η ακολουθία κατανομής στις θεραπευτικές ομάδες επιλέγεται τυχαία μέσα από όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Ο κάθε ασθενής θα λαμβάνει ένα γράμμα (Α ή Β) που αντιστοιχεί στην φαρμακευτική αγωγή που θα λάβει. Υπεύθυνος για την κατανομή θα είναι στατιστικολόγος, ο οποίος θα φυλάξει τα δεδομένα της τυχαιοποίησης μέχρι τη λήξη της μελέτης και θα παραδίδει ένα σφραγισμένο αδιαφανή φάκελο της θεραπείας κάθε ασθενή με την άφιξη του

ασθενή στη χειρουργική αίθουσα στο βοηθό αναισθησιολόγου, ο οποίος θα προετοιμάζει τα διαλύματα σε ξεχωριστό χώρο και δε θα συμμετέχει στην υπόλοιπη διαδικασία.

Σε περιπτώσεις απόλυτης ανάγκης, όπως για παράδειγμα εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία των ασθενών μπορεί ο ερευνητής να ακυρώσει την τυφλοποίηση για να ελέγξει ποια θεραπεία έλαβε ο ασθενής. Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να καταγραφεί ο λόγος της ακύρωσης της τυφλοποίησης, η ημερομηνία, η ώρα και τα στοιχεία του ασθενή.

5.2 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων

Οι συμμετέχοντες έχουν το δικαίωμα να αποχωρήσουν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν. Αντίστοιχα, ο ερευνητής θα έχει τη δυνατότητα να αφαιρέσει από τη μελέτη ασθενή εφόσον:

- ο εντοπιστεί κάποιο κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν (SAE), εργαστηριακή ανωμαλία, ή άλλη ιατρική πάθηση ή κατάσταση που να θέτει σε κίνδυνο τον συμμετέχοντα από την παραμονή του στη μελέτη.
- οι συμμετέχοντες πληρούν ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού (είτε αναπτύχθηκαν πρόσφατα είτε δεν έχουν προηγουμένως αναγνωριστεί) που αποκλείει την περαιτέρω συμμετοχή στη μελέτη.
- απαιτηθεί τροποποίηση της χειρουργικής τεχνικής από λαπαροσκοπική σε ανοιχτή για οποιοδήποτε λόγο.

5.3 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης

Αυτή η μελέτη μπορεί να ανασταλεί ή να τερματιστεί πρόωρα μόνο σε περίπτωση που υπάρξει μια επαρκής αιτία. Μια γραπτή ειδοποίηση όπου θα τεκμηριώνεται η αιτία για την διακοπή ή αναστολή της μελέτης, θα παρέχεται από τον υπεύθυνο για αυτή την απόφαση (ερευνητή, χρηματοδοτικό οργανισμό, χορηγό ή ρυθμιστικές αρχές). Σε μια τέτοια περίπτωση, ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού εξηγώντας τις πιθανές αιτίες οι οποίες είναι, αλλά δεν περιορίζονται, οι εξής:

- ο Προσδιορισμός ενός σημαντικού, απρόβλεπτου ή μη επιτρεπτού κινδύνου για τους ασθενείς.
- Ανεπαρκής τήρηση των απαιτήσεων του πρωτοκόλλου.
- Δεδομένα τα οποία είναι ανεπαρκώς πλήρη ή αξιολογημένα.
- Προσδιορισμός μη σκοπιμότητας της μελέτης αποτελέσματος.

6. Παρέμβαση μελέτης

Ο ασθενής που θα τυχαιοποιηθεί στο group L θα λάβει εφάπαξ δόση υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1% σε δόση 1 mg/kg πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και 30 λεπτά πριν την χειρουργική τομή, και αμέσως μετά θα ξεκινήσει η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1% με ηλεκτρονική αντλία χορήγησης (B-Braun) σε δόση 2mg/kg/h. 60 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της συρραφής του δέρματος θα γίνει διακοπή της χορήγησης. Ο ασθενής που θα τυχαιοποιηθεί να λάβει placebo θα λάβει αντίστοιχους όγκους διαλύματος NaCl 0,9% και σε εφάπαξ και σε συνεχή έγχυση με όμοιο τρόπο. Τα δύο διαλύματα λιδοκαΐνης και NaCl 0,9% είναι διαυγή, χωρίς χρωματική διαφοροποίηση. Τις απαραίτητες αραιώσεις θα πραγματοποιεί βοηθός αναισθησιολόγου, ο οποίος δε θα συμμετέχει με άλλο τρόπο

στην έρευνα. Σε περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών η δοσολογία θα τροποποιείται ή θα διακόπτεται, και τα στοιχεία θα καταγράφονται στο φάκελο του ασθενή.

Χαρακτηριστικά σκευάσματος

- Ουσία: Υδροχλωρική λιδοκαΐνη
- Διάθεση/φαρμακοτεχνική μορφή: CONSOLID INJ.SOL 20mg/ml σε φιαλίδια των 5ml
- Οδός χορήγησης: ενδοφλέβια (iv)
- Πηγή: Χορηγός

6.1 Προφυλάξεις αποθήκευσης και απόρριψης

Το σκεύασμα αποθηκεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Το προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα. Τα διαλύματα έγχυσης θα ετοιμάζονται σε ξεχωριστό χώρο εκτός της χειρουργικής αίθουσας. Το φάρμακο θα διανέμεται από τον χορηγό και η προμήθεια θα είναι για τη συνολική διάρκεια της μελέτης. Ο χρόνος ζωής είναι δύο (2) χρόνια.

6.2 Έγκριση και προμήθεια

Η προμήθεια των φαρμάκων, που θα παρέχεται από τον χορηγό, πρέπει να φυλάσσεται σε ασφαλή χώρο αποθήκευσης, περιορισμένης πρόσβασης και υπό τις κατάλληλες συνθήκες. Είναι απαραίτητο να τηρείται ένα αρχείο καταγραφής της θερμοκρασίας για να αποδεικνύει ότι οι προμήθειες αποθηκεύονται στη σωστή θερμοκρασία. Ο ερευνητής θα λάβει το φάρμακο από τον χορηγό όταν εκπληρωθούν τα παρακάτω αιτήματα:

- Έγκριση του πρωτοκόλλου από την ΕΣ και ΔΣ του ερευνητικού κέντρου της μελέτης.
- Σύμβαση μεταξύ του χορηγού ερευνητή για την διεξαγωγή της μελέτης.
- Έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές (ΕΕΔ, ΕΟΦ).
- Έγκριση του βιογραφικού σημειώματος του κύριου ερευνητή.

Ο ερευνητής θα πρέπει να διατηρεί αρχεία της παράδοσης του προϊόντος στο κέντρο μελέτης, της απογραφής στο χώρο, της ποσότητας χρήσης σε κάθε συμμετέχοντα και αρχεία επιστροφής στον χορηγό των αχρησιμοποίητων προϊόντων. Τα αρχεία αυτά θα περιλαμβάνουν ημερομηνίες, ποσότητες, σειριακούς αριθμούς, ημερομηνίες λήξης και το μοναδικό κωδικό αριθμό για τα δοκιμαζόμενα προϊόντα και τους συμμετέχοντες της μελέτης. Όλα τα αχρησιμοποίητα φάρμακα πρέπει είτε να επιστραφούν στον χορηγό είτε, μετά από έγγραφη εξουσιοδότησή του, να καταστραφούν στο ερευνητικό κέντρο. Η παραλαβή, χρήση και επιστροφή πρέπει να τεκμηριώνεται στις αντίστοιχες φόρμες. Οι τυχόν αποκλίσεις πρέπει να αναφέρονται.

6.3 Αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων

Θα επιβεβαιώνεται ότι χρησιμοποιείται η τελευταία εγκεκριμένη έκδοση της φόρμας συμπλήρωσης (CRF) και ότι η κάθε φόρμα έχει υπογραφεί και από τον συμμετέχοντα

στην μελέτη και από τον ερευνητή. Οι συμμετέχοντες εφόσον συναινέσουν για την εισαγωγή τους στο πρωτόκολλο δεν έχουν τη δυνατότητα κατά τη διάρκεια της παρέμβασης όσο βρίσκονται υπό γενική αναισθησία να παρεκκλίνουν του πρωτοκόλλου. Στη μετεγχειρητική πορεία τους θα αξιολογηθεί η συμμόρφωση και η συνεργασία στη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων για την πλήρη συλλογή των ερευνητικών δεδομένων.

6.4 Αναισθησιολογική τεχνική

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του ασθενή που θα καταγράφονται στην προεγχειρητική επίσκεψη είναι: φυσική κατάσταση κατά ASA, ηλικία, σωματομετρικά χαρακτηριστικά, έξεις, ατομικό αναμνηστικό, αναισθησιολογικό ιστορικό, τυχόν αλλεργίες, φαρμακευτική αγωγή, μέτρηση έμμεσης αρτηριακής πίεσης - καρδιακής συχνότητας - κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, οι τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων (σύμφωνα με το σύνηθες πρωτόκολλο του νοσοκομείου για χειρουργεία λαπαροσκοπικής σκωληκοειδεκτομής) και τυχόν παθολογικά ευρήματα στο προεγχειρητικό ΗΚΓ.

Ο ασθενής δεν θα λάβει αγωγή προνάρκωσης κατά τη διάρκεια παραμονής του στο θάλαμο νοσηλείας. Κατά την άφιξή του στο χειρουργείο θα τίθεται σε παρακολούθηση με το βασικό monitoring (ηλεκτροκαρδιοσκόπιο, παλμικό οξύμετρο, μέτρηση NIBP κάθε 3λεπτά). Επιπρόσθετα θα τοποθετηθεί monitoring του βάθους αναισθησίας (BIS) και οισοφαγικό θερμόμετρο. Θα πραγματοποιείται εξασφάλιση δύο περιφερικών φλεβικών γραμμών. Η εισαγωγή στην αναισθησία θα γίνεται με προποφόλη σε δόση 2-2,5mg/kg και φεντανύλη σε δόση 2μg/kg ενώ για την επίτευξη νευρομυϊκού αποκλεισμού θα χορηγείται cis – ατρακούριο σε δόση 0,15-0,2mg/kg. Για τη διατήρηση της αναισθησίας θα χορηγείται σεβοφλουράνιο 2% με στόχο ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση MAC 0,8-1 και μετρήσεις στο BIS 40-60. Ο ασθενής θα τοποθετείται σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα με μίγμα οξυγόνου/αέρα (Fi O₂: 0,4, αναπνεόμενο όγκο - TV 4-6ml/kg και στόχο εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα – Et CO₂ 35-45 mmHg). Ο στόχος για την ΑΠ είναι να βρίσκεται σε διακύμανση της τάξης του 20% σε σχέση με τις προεγχειρητικές μετρήσεις. Η αναπλήρωση σε απώλειες υγρών θα γίνεται με ισότονα διαλύματα. Με την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης θα χορηγείται στον ασθενή 1g ακεταμινοφαίνης σε στάγδην έγχυση για 10λεπτά και 4mg οντασετρόνης σε εφάπαξ έγχυση ως προφυλακτική αντιεμετική αγωγή. Ο ασθενής θα διατηρείται νορμοθερμικός με τα κατάλληλα μέσα εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Διεγχειρητικά δεν θα χορηγηθούν επιπλέον οπιοειδή. Εμφάνιση επιπλοκών, όπως υπόταση και βραδυκαρδία θα αντιμετωπίζονται με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Με τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης θα διακόπτονται οι αναισθητικοί παράγοντες και θα γίνεται αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Μετά την επιτυχή αποσωλήνωση θα παραμένει στη ΜΜΑΦ για τουλάχιστον 60 λεπτά. Θα γίνεται έλεγχος του πόνου με την κλίμακα VAS και για τιμές >3 σε ηρεμία θα χορηγούνται 25μg φεντανύλης κάθε 10λεπτά μέχρι να καταγραφεί τιμή VAS ≤ 3 με μέγιστη δόση 200μg φεντανύλης για τα 60 λεπτά παραμονής του. Θα καταγράφονται και τα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης (RSS - PONV). Κατά τη νοσηλεία του στην χειρουργική κλινική θα χορηγείται τραμαδόλη σε δόση 50mg για τιμές VAS>3 σε ηρεμία και κάθε 30 λεπτά μέχρι VAS ≤3 με μέγιστη δόση τραμαδόλης τα 300mg/24h. Σε περίπτωση υψηλής έντασης πόνου που δεν ανταποκρίνεται στην

παραπάνω αγωγή θα χορηγείται ως αναλγησία διάσωσης κετορολάκη 0,5mg/kg και ακεταμινοφαίνη 15mg/kg. Η εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (βαθμού 3 και 4 στην αντίστοιχη κλίμακα) θα αντιμετωπίζεται με 10mg μετοκλοπραμίδη.

6.5 Χειρουργική τεχνική

Η λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή θα διενεργείται από συγκεκριμένη χειρουργική ομάδα εξειδικευμένη στη λαπαροσκοπική χειρουργική με την τεχνική των τριών οπών και εγκατάσταση πνευμοπεριτόναιου με πιέσεις CO₂ της τάξης των 10-16mmHg. Ο θεράπωντας χειρουργός επίσης δεν θα γνωρίζει για την τυχαιοποίηση των ασθενών που συμμετέχουν στο πρωτόκολλο.

7. Πρόγραμμα μελέτης

Θα ακολουθηθεί το πρωτόκολλο όσον αφορά στα χρονοδιαγράμματα επισκέψεων και συλλογής δεδομένων κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

7.1 1^η Επίσκεψη-διαλογή-εγγραφή

Το πρώτο βήμα, για να είναι επιτρεπτή η συμμετοχή του ασθενούς στην μελέτη, είναι η συμπλήρωση και η υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. Έπειτα θα ληφθεί το ιστορικό του, θα ελεγχθεί αν πληροί τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη και θα υποβληθεί στον απαραίτητο προεγχειρητικό έλεγχο.

Μετά θα ακολουθήσει τυχαιοποίηση του συμμετέχοντα σε μια εκ των δυο ομάδων:

α) λιδοκαΐνης (group L) ή β) εικονικό διάλυμα- placebo (group C)

Η μελέτη είναι διπλά τυφλή οπότε ούτε οι συμμετέχοντες ούτε το προσωπικό της μελέτης θα γνωρίζουν την τυχαιοποίηση στη θεραπεία. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες θα είναι διαθέσιμες σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

7.2 Μετεγχειρητικές επισκέψεις

Η πρώτη μετεγχειρητική επίσκεψη θα πραγματοποιείται με την άφιξη του συμμετέχοντα στη ΜΜΑΦ όπου θα καταγράφεται η ένταση του πόνου σε ηρεμία και κίνηση σύμφωνα με την κλίμακα VAS, η ύπαρξη ναυτίας ή/ και εμέτου και το επίπεδο καταστολής με βάση τη RSS. Κατά τη διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής ώρας και παραμονής του στη ΜΜΑΦ θα σημειωθεί η ποσότητα οπιοειδών και αντιεμετικών, εφόσον χρειάστηκε να χορηγηθούν.

Στη συνέχεια θα πραγματοποιηθούν επισκέψεις στο θάλαμο νοσηλείας στις 2, 4, 8, 12, 24 ώρες από τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης. Τα παραπάνω αναφερόμενα δεδομένα θα καταγραφούν σε κάθε μία από αυτές τις επισκέψεις. Στις 24 ώρες ο συμμετέχων θα κληθεί να δηλώσει το επίπεδο ικανοποίησης από την αναισθησία/αναλγησία που έλαβε με βάση την κλίμακα Likert.

Από τους ερευνητές που συλλέγουν τα δεδομένα θα γίνει καταγραφή του χρόνου μέχρι την πρώτη κένωση και μέχρι το πρώτο γεύμα, καθώς και της ημερομηνίας του εξιτηρίου. Σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο θα καταγραφούν τυχόν ανεπιθύμητες επιπλοκές και συμβάντα από την παρέμβαση της μελέτης.

7.3 Επίσκεψη αποβολής από τη μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα

Οι πιθανοί λόγοι για τους οποίους ο γιατρός της μελέτης ή ο χορηγός αποβάλλουν κάποιον συμμετέχοντα από την μελέτη είναι οι ακόλουθοι: α) Περίπτωση επικινδυνότητας για τον συμμετέχοντα, β) Μη προσαρμογή στις οδηγίες για έγκυρη

συμμετοχή από τον συμμετέχοντα γ) Ο συμμετέχοντας σταμάτησε να πληροί τις απαιτήσεις της μελέτης (κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού) δ) Ακύρωση της μελέτης και ε) Διοικητικοί λόγοι.

Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχοντας, αποφασίσει να αποχωρήσει από την μελέτη εφόσον έχει πραγματοποιηθεί η παρέμβαση θα συνεχίσει η παρακολούθησή του μόνο σε επίπεδο πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας, προς θεραπευτική και μόνο αντιμετώπιση και όχι για να συμπεριληφθεί στη μελέτη. Το προσωπικό της μελέτης είναι υποχρεωμένο, από το νόμο, να σεβαστεί τις επιθυμίες των συμμετεχόντων να αποχωρήσουν από τη μελέτη. Δεν μπορεί να διαπράξει οποιαδήποτε πρόσθετη μελέτη φαρμάκου όταν κάποιος έχει επιλέξει να αποχωρήσει.

7.4 Ηλεκτρονική καταγραφή στοιχείων

Κατά την διάρκεια της μελέτης θα γίνεται καταγραφή των στοιχείων των ασθενών, της θεραπείας που λαμβάνουν, τα αποτελέσματα των μετρήσεων, τυχόν παρενεργειών που εμφάνισαν στον ηλεκτρονικό τους φάκελο. Οι ηλεκτρονικοί φάκελοι των ασθενών θα βρίσκονται στην διάθεση του monitor της μελέτης, ο οποίος κατά κύριο λόγο θα έχει πρόσβαση στους φακέλους.

8. Διασφάλιση ασφάλειας

Η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης στις δόσεις που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη δεν έχει σχετιστεί με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Ωστόσο θα εξεταστεί προσεκτικά η φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων ώστε να αποφευχθεί σοβαρή αλληλεπίδραση με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό παράγοντα. Επίσης θα υπάρχει στενή παρακολούθηση της αιμοδυναμικής εικόνας τόσο διεγχειρητικά όσο και άμεσα μετεγχειρητικά με μέτρηση ζωτικών σημείων και απεικόνιση καρδιακού ρυθμού για τυχόν καρδιολογικά συμβάντα. Θα παρατηρείται στενά η νευρολογική και γενική κλινική τους εικόνα περιεγχειρητικά και οι συμμετέχοντες θα είναι ενήμεροι για πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα. Σε τέτοια περίπτωση θα καταγράφονται ως AEs στο έντυπο - CRF και ο ασθενής θα παρακολουθείται από τον ερευνητή μέχρι να διευθετηθεί το γεγονός ή μέχρι να συμφωνήσει ο χορηγός ότι οι παρακολουθήσεις για τον συγκεκριμένο ασθενή είναι επαρκείς.

9. Αξιολόγηση ανεπιθύμητων συμβάντων

Ο κύριος ερευνητής θα καταγράψει όλα τα ανακοινώσιμα γεγονότα από την ημερομηνία ένταξης του συμμετέχοντα, μέχρι και 7 για AE, ή 30 ημέρες για SAE, μετά την τελευταία ημέρα συμμετοχής του στη μελέτη. Σε κάθε επίσκεψη μελέτης, ο κύριος ερευνητής θα ρωτάει σχετικά με την εμφάνιση των AE/SAE από την τελευταία επίσκεψη. Οι εκδηλώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την σταθεροποίησή τους.

9.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs)

Ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν, η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή. Για να εκτιμηθεί συσχέτιση μεταξύ του συμβάντος και της αγωγής της μελέτης εξετάζουμε τα εξής:

Σχετικό (Πιθανό/ Βέβαιο)

- Το γεγονός έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει με την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής
- Υπάρχει μια χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος
- Το γεγονός υποχωρεί με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής
- Το γεγονός ξαναεμφανίζεται με την επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής

Μη σχετικό (Απίθανο/Δεν σχετίζεται)

- Δεν υπάρχει χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
- Αποδείχθηκε διαφορετική αιτιολογία

9.2 Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAEs)

Ορίζεται ένα δυσάρεστο ιατρικό γεγονός το οποίο οδηγεί σε:

- Θάνατο
- Νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση ήδη υπάρχουσας
- Περιστατικό απειλητικό για τη ζωή
- Σοβαρή, προσωρινή ή μόνιμη αναπηρία
- Συγγενή ανωμαλία
- ή περιστατικό που θεωρείται σημαντικό από τον ερευνητή για οποιοδήποτε άλλο λόγο

Ο κύριος ερευνητής θα είναι υπεύθυνος να το χαρακτηρίσει αναμενόμενο ή όχι. Ένα ανεπιθύμητο συμβάν θα πρέπει να θεωρείται απροσδόκητο αν η φύση, σοβαρότητα ή η συχνότητα της εκδήλωσης δεν είναι συνεπής με τις πληροφορίες του κινδύνου που περιγράφονται προηγουμένως για την παρέμβαση.

9.3 Καταγραφή και παρακολούθηση συμβάντων

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, σοβαρά και μη, που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης (από την στιγμή που θα υπογραφεί το έγγραφο συγκατάθεσης μέχρι το πέρας) θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και θα κοινοποιηθούν στο χορηγό μέσω του ερευνητή και των κατάλληλων εγγράφων.

Για κάθε ΑΕ, ο ερευνητής θα αναφέρει την ημερομηνία έναρξης και λήξης, το μέγεθος, την απαιτούμενη θεραπεία, τα αποτελέσματα, τη σοβαρότητα και τα μέτρα που ελήφθησαν. Θα είναι υπεύθυνος να ερευνήσει την σχέση μεταξύ του υπό μελέτη φαρμάκου και των ΑΕ.

Η ενημέρωση του χορηγού πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών από την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και την απόσυρση των ατόμων από τη μελέτη. Κατά την διάρκεια των επισκέψεων γίνεται καταγραφή για ανεπιθύμητα συμβάντα και οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώσουν άμεσα στην περίπτωση εμφάνισης τέτοιων εκδηλώσεων.

9.4 Διαδικασίες αναφοράς στα ρυθμιστικά όργανα ΕΕΔ και ΕΟΦ

Για την άμεση υποβολή εκθέσεων, η αναφορά των απρόβλεπτων συμβάντων θα πρέπει να αναφέρεται χρησιμοποιώντας το παρακάτω χρονοδιάγραμμα:

1. Απρόβλεπτα συμβάντα που χαρακτηρίζονται ως SAEs θα πρέπει να αναφέρονται στον ΕΟΦ και στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού, μέσα σε 24 ώρες από την στιγμή ενημέρωσης του ερευνητή.
2. Οποιαδήποτε άλλο απρόβλεπτο ΑΕ θα αναφερθεί εντός εβδομάδων από την στιγμή της ενημέρωσης του ερευνητή.
3. Όλα τα απρόβλεπτα συμβάντα θα πρέπει να αναφέρονται στο κατάλληλο προσωπικό (όπως απαιτείται από τις γραπτές διαδικασίες υποβολής εκθέσεων του ιδρύματος) και στη ΕΕΔ εντός ενός μηνός από την παραλαβή, από το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού, της έκθεσης του ερευνητή για το πρόβλημα.

10. Έλεγχος ποιότητας (monitoring) και Διασφάλιση ποιότητας (Audit)

Η διασφάλιση και ο έλεγχος της ποιότητας της μελέτης θα βασίζεται στους Κανόνες Καλής Πρακτικής και τις εφαρμόσιμες ρυθμιστικές απαιτήσεις (ICH-GCP). Θα πραγματοποιείται από τον χορηγό (ή τους εκπροσώπους του) ή από τις ρυθμιστικές αρχές. Ο ελεγκτής της διασφάλισης ποιότητας θα μπορεί να πραγματοποιεί επισκέψεις στο ερευνητικό κέντρο και θα έχει πρόσβαση σε όλα τα ιατρικά αρχεία, τα CRFs, τα ICFs, τα αρχεία και την αλληλογραφία του ερευνητή σχετικά με την μελέτη.

11. Έγγραφα Αναφοράς και Διατήρηση Αρχείων Μελέτης

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση – οργάνωση – αποθήκευση – αρχειοθέτηση των CRFs όλων των συμμετεχόντων, όπου θα αναγράφονται και οι αριθμοί μητρώου νοσηλείας των ασθενών καθώς και των εγγράφων αναφοράς, για όσο χρόνο απαιτείται από την ισχύουσα νομοθεσία και για όσο χρόνο ζητηθεί με έγγραφη ενημέρωση από τον χορηγό της μελέτης. Τα αρχεία αυτά θα είναι προσβάσιμα από το χορηγό και αρμόδιους ρυθμιστικούς οργανισμούς.

12. Κανόνες ηθικής/δεοντολογίας – Δήλωση απορρήτου/συγκατάθεσης – Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο

Η διεξαγωγή της μελέτης θα ακολουθεί το διεθνές ηθικό και επιστημονικό πρότυπο της ορθής κλινικής πρακτικής (ICH GCP), επιβεβαιώνοντας δημόσια ότι τα δικαιώματα και η ασφάλεια και των συμμετεχόντων προστατεύονται σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1964) και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις του. Ο ερευνητής συμφωνεί να παρέχει την επαγγελματική του εξειδίκευση και γνώση για τη βέλτιστη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης.

Τα προσωπικά δεδομένα θεωρούνται αυστηρά εμπιστευτικά και με αντίστοιχο έγγραφο θα διασφαλίζεται ο σεβασμός της ιδιωτικής ζωής καθώς και της ανωνυμίας των συμμετεχόντων σύμφωνα με την αρχή προστασίας προσωπικών δεδομένων. Αντίγραφο του συγκεκριμένου εγγράφου όπως και αντίγραφο της υπογεγραμμένης συγκατάθεσης θα παραδίδεται και στον συμμετέχοντα. Η έγγραφη συναίνεση του συμμετέχοντα θα διασφαλίζεται κατόπιν πλήρους ενημέρωσής του και επίλυσης ερωτημάτων για τη μεθοδολογία, την παρέμβαση, τα πιθανά οφέλη και ανεπιθύμητα συμβάντα που αναμένονται και εφόσον βεβαιώνει πως έχει αντιληφθεί πλήρως το περιεχόμενο της παρούσας κλινικής μελέτης.

Το πρωτόκολλο επιδέχεται τροποποιήσεων εάν κρίνεται απαραίτητο για την ασφάλεια των συμμετεχόντων και για την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Το αίτημα για αποκλίσεις από το πρωτοκόλλου και αναδιατύπωσή του θα λάβει

έγκριση από τον χορηγό και την Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας (REB/IEC), πριν από την έναρξη της μελέτης.

IV. Αποτελέσματα

13. Στατιστικοί έλεγχοι

Μέγεθος δείγματος

Ο αριθμός των συμμετεχόντων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της λιδοκαΐνης στη μετεγχειρητική αναλγησία, θα προσδιοριστεί με την προσέγγιση δεδομένης ισχύος της μελέτης (Power approach) με σύγκριση μέσω τιμών. Η ισχύς εκφράζει την πιθανότητα ότι μια μελέτη με έναν συγκεκριμένο αριθμό συμμετεχόντων θα ανιχνεύσει μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, εάν αυτή πράγματι υπάρχει και σε αυτή τη μελέτη θα οριστεί να είναι 90%. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μείωση της έντασης του πόνου, ο οποίος θα αξιολογηθεί με τη χρήση της κλίμακας VAS. Από τη βιβλιογραφία παρεμβάσεις που οδηγούν σε διαφορά μέσης τιμής της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου κατά 1cm στην κλίμακα VAS (0-10 cm) θεωρούνται κλινικά σημαντικές, ενώ τιμές VAS<3 cm συνιστούν αποδεκτά επίπεδα μετεγχειρητικού πόνου.(29, 34) Επομένως Δ=1cm. Σε δημοσιευμένη μελέτη η τυπική απόκλιση (SD) της έντασης του πόνου σε ασθενείς μετά από λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή είναι 2,1cm.(30) Ορίζοντας επίπεδο σημαντικότητας το 5% (p=0,05) πρέπει να συμπεριληφθούν 29 ασθενείς σε κάθε ομάδα, συνολικά το ελάχιστο επιθυμητό δείγμα είναι 58 συμμετέχοντες. Υπολογίζοντας πως από ένα ποσοστό 80% των συμμετεχόντων θα υπάρξει συμμόρφωση στο πρωτόκολλο και πλήρης συλλογή δεδομένων, θα ζητήσουμε σε 70 άτομα να λάβουν μέρος στην κλινική μελέτη.

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος: $n \geq 2 \times \left(\frac{s}{\Delta}\right)^2 \times (1,96 + 1,28)$ για κάθε ομάδα.

Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Αρχικά θα πραγματοποιηθεί έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων με το Shapiro Wilk test. Το σύνολο των μεταβλητών θα παρουσιαστούν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής. Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιαστούν με χρήση βασικών μέτρων θέσης και διασποράς, ενώ οι κατηγορικές θα παρουσιαστούν σε πίνακες απολύτων και σχετικών συχνοτήτων.

Η μηδενική υπόθεση (H0) της μελέτης είναι ότι η μέση τιμή της διαφοράς της έντασης του πόνου, δεν διαφέρει για της δυο ομάδες. Η εναλλακτική υπόθεση (H1) είναι ότι η τιμή της διαφοράς της έντασης του πόνου, διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων. Η σύγκριση αποτελεσματικότητας της λιδοκαΐνης μεταξύ των δύο ομάδων θα γίνει με έλεγχο διαφοράς των μέσων τιμών με t- test για ανεξάρτητα δείγματα ή Mann Whitney-U test. Εάν βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων θα ακολουθήσει προσδιορισμός του 95% ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI), για να αξιολογηθεί το μέγεθος της διαφοράς. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίζεται p-value < 0.05. Τα βασικά χαρακτηριστικά (ηλικία-βάρους-ύψος) του πληθυσμού, η διάρκεια του χρόνου έγχυσης λιδοκαΐνης, και η αθροιστική κατανάλωση οπιοειδών (σε ισοδύναμα μορφίνης) θα συγκριθούν ομοίως με Student's t -test ή Mann-Whitney U-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι κατηγορικές μεταβλητές (φύλο - ASA κατάταξη) και οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης

μετεγχειρητική ναυτία/έμετος, επίπεδο καταστολής και βαθμός ικανοποίησης ασθενών, καθώς και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων θα αξιολογηθούν με Chi-square ή Fischer's exact test. Ο χρόνος μέχρι την πρώτη κένωση, το πρώτο γεύμα και ο χρόνος μέχρι το εξιτήριο θα συγκριθούν μεταξύ των ομάδων με Kaplan-Meier log-rank test.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα γίνει μέσω του προγράμματος IBM SPSS statistics 25.

Όλες οι αναλύσεις θα διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της intention-to-treat (ITT) ανάλυσης. Η ITT ανάλυση, περιλαμβάνει όλους τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης σε κάποια από τις θεραπείες, εμπεριέχει και όσους συμμετέχοντες δεν έλαβαν την ενδεδειγμένη θεραπεία, ή για κάποιον λόγο αποχώρησαν από τη μελέτη, τις περιπτώσεις δηλαδή απόκλισης από ή μη συμμόρφωσης με το ερευνητικό πρωτόκολλο.

V. Συμπεράσματα

14. Σύνοψη πρωτοκόλλου

Τίτλος	Πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της περιεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη μετεγχειρητική αναλγησία ασθενών μετά από λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή.
ClinicalTrials.gov Number	NCT
Σχεδιασμός	Προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, φάσης III κλινική μελέτη. Θα συλλεχθεί το ιστορικό των ασθενών, και περιεγχειρητικά δεδομένα σχετιζόμενα με τη μετεγχειρητική αναλγησία και πορεία των ασθενών.
Στόχοι	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης περιεγχειρητικά ως αναλγητικό παράγοντα έναντι placebo
Πρωτεύων	Μέτρηση της έντασης του πόνου με τη χρήση της κλίμακας VAS στη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετεγχειρητικά
Δευτερεύοντες	Μέτρηση της συνολικής ποσότητας χορηγούμενων οπιοειδών στη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών σε mg (μετατροπή σε ισοδύναμα μορφίνης) Μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης μετεγχειρητικής ναυτίας/εμέτου Μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης καταστολής/μειωμένου επιπέδου συνείδησης με χρήση της RSS Αξιολόγηση του βαθμού ικανοποίησης των ασθενών από την αναλγησία/αναισθησία μέσω ειδικά διαμορφωμένου ερωτηματολογίου

Πληθυσμός μελέτης	Ενήλικες ασθενείς 18-75 ετών, φυσικής κατάστασης κατά ASA I-II με διάγνωση οξείας μη επιπλεγμένης σκωληκοειδίτιδας που χρήζει χειρουργικής επέμβασης
Ερευνητικό κέντρο	ΠΓΝΛ
Περιγραφή παρέμβασης	Χορήγηση εφάπαξ iv δόσης υδροχλωρικής λιδοκαΐνης σε δόση 1mg/kg 30 λεπτά πριν τη χειρουργική τομή ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση σε δόση 2mg/kg/h διεγχειρητικά για 60 λεπτά μετά την ολοκλήρωση συρραφής του δέρματος.
Διάρκεια μελέτης	12 μήνες
Διάρκεια θεραπείας	30 λεπτά πριν την χειρουργική τομή - διεγχειρητικός χρόνος διενέργειας της λαπαροσκοπικής σκωληκοειδεκτομής - 60 λεπτά μετά τη συρραφή του δέρματος

15. Διάγραμμα επισκέψεων της μελέτης

Επίσκεψη 1 ^η	Διαλογή - Ένταξη στη μελέτη με βάση τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού – Λήψη έγγραφης συγκατάθεσης – Τυχοποίηση σε μία από τις δύο ομάδες (group L – group C)
Επίσκεψη 2 ^η	Καταγραφή των απαραίτητων δεδομένων στη ΜΜΑΦ άμεσα μετεγχειρητικά (VAS score – opioid consumption - PONV - RSS score)/ έλεγχος για AEs
Επίσκεψη 3 ^η - 4 ^η - 5 ^η - 6 ^η	2 ώρες MTX – 4 ώρες MTX – 8 ώρες MTX -12 ώρες MTX, καταγραφή των παραπάνω αναφερόμενων δεδομένων / έλεγχος για AEs
Επίσκεψη 7 ^η - τελική	24ώρες MTX – καταγραφή των παραπάνω αναφερόμενων δεδομένων/ έλεγχος για AEs – καταγραφή βαθμού ικανοποίησης ασθενών (ερωτηματολόγιο Likert)

16. Παράρτημα με συντομογραφίες

ΔΣ	Διοικητικό Συμβούλιο
ΕΕΔ	Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΕΣ	Επιστημονικό Συμβούλιο
ΜΜΑΦ	Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας
MTX	Μετεγχειρητικά
AEs	Adverse Events
ASA	American Society of Anesthesiologists

BIS	Bispectral index
CRF	Case Report Form
EtCO ₂	End-Tidal Carbon Dioxide
FIO ₂	Fraction of inspired oxygen
ICF	Informed Consent Form
ICH GCP	International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-to-treat
iv	intravenous
MAC	Minimum Alveolar Concentration
NIBP	Non-invasive blood pressure
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
REB	Research Ethics Board
RSS	Ramsey Sedation Scale
SAEs	Serious Adverse Events
TV	Tidal Volume
VAS	Visual Analog Scale

VI. Βιβλιογραφία

1. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(02):59-64.
2. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(10).
3. Alexander J. Pain after laparoscopy. *British journal of anaesthesia*. 1997;79(3):369-78.
4. Mouton W, Bessell J, Otten K, Maddern G. Pain after laparoscopy. *Surgical endoscopy*. 1999;13(5):445-8.
5. Soper NJ, Brunt LM, Kerbl K. Laparoscopic general surgery. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(6):409-19.
6. Joshi G, Bonnet F, Kehlet H, collaboration P. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2013;15(2):146-55.
7. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001;90(3):261-9.
8. Chang S, Maney K, Mehta V, Langford R. Pain assessment and management in medical wards: an area of unmet need. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1015):279-84.
9. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! : *LWW*; 2008.
10. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2287.
11. Oderda GM, Evans RS, Lloyd J, Lipman A, Chen C, Ashburn M, et al. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *Journal of pain and symptom management*. 2003;25(3):276-83.
12. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):65-83.

13. Magheli A, Knoll N, Lein M, Hinz S, Kempkensteffen C, Gralla O. Impact of fast-track postoperative care on intestinal function, pain, and length of hospital stay after laparoscopic radical prostatectomy. *Journal of endourology*. 2011;25(7):1143-7.
14. Nicholson A, Lowe M, Parker J, Lewis S, Alderson P, Smith A. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2014.
15. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2014;28(1):59-79.
16. Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, et al. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2014;28(2):105-15.
17. Beverly A, Kaye AD, Urman RD. SCAMPs for Multimodal Post-Operative Analgesia: A Concept to Standardize and Individualize Care. *Current pain and headache reports*. 2017;21(1):5.
18. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(4):1050-5.
19. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(2):235-9.
20. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, et al. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004;100(4):852-60.
21. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. *Drugs*. 2010;70(9):1149-63.
22. Hollmann MW, Durieux ME. Local Anesthetics and the Inflammatory Response A New Therapeutic Indication? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(3):858-75.
23. Ueta K, Suzuki T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anesthetics have different mechanisms and sites of action at recombinant 5-HT₃ receptors. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2007;32(6):462-70.
24. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*. 1996;64(1):59-70.
25. Estebe J-P. Intravenous lidocaine. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2017;31(4):513-21.
26. Cooke C, Kennedy E, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson H, et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Techniques in coloproctology*. 2019;23(1):15-24.

27. Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I, et al. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis. *World journal of surgery*. 2015;39(9):2220-34.
28. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the colon & rectum*. 2012;55(11):1183-94.
29. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(6).
30. Kim TH, Kang H, Hong JH, Park JS, Baek CW, Kim JY, et al. Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surgical endoscopy*. 2011;25(10):3183-90.
31. Hsu Y-W, Somma J, Newman MF, Mathew JP. Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011;25(6):931-6.
32. Kramer ME, Holtan EE, Ives AL, Wall RT. Perioperative intravenous lidocaine infusion adverse reaction: A case report. *A&A Practice*. 2019;13(3):96-8.
33. Cox B, Durieux M, Marcus M. Toxicity of local anaesthetics. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2003;17(1):111-36.
34. Myles P, Myles D, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(3):424-9.
35. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, Katz JA. Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1997;9(5):398-402.
36. Ramsay M, Savege T, Simpson B, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br med J*. 1974;2(5920):656-9.