

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”

Cluj - Napoca

TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

**Metode de optimizare a analgeziei postoperatorii
multimodale în chirurgia majoră abdominală și ortopedie.
Eficiența asocierii medicației anticonvulsivante (gabapentin)**

Conducător științific:

Prof. Dr. Iurie Acalovschi

Doctorand:

Mihai Sava

2010

Cuprins

I. Partea Generală

CAPITOLUL I.1	
DUREREA. DEFINIȚII ȘI CLASIFICĂRI.....	3
CAPITOLUL I.2	
FIZIOPATOLOGIA DURERII.....	7
CAPITOLUL I.3	
SISTEME DE MODULARE ALE SENZAȚIEI DUREROASE.....	15
CAPITOLUL I.4	
EVALUAREA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ A DURERII POSTOPERATORII.....	23
CAPITOLUL I.5	
METODE DE TRATAMENT A DURERII POSTOPERATORII.....	25
CAPITOLUL I.6	
OPIOIDELE ÎN TERAPIA DURERII POSTOPERATORII.....	34
CAPITOLUL I.7	
ANALGEZIA POSTOPERATORIE MULTIMODALĂ.....	37

II. Contribuții Personale

CAPITOLUL II.1	
EFACTUL ASOCIERII GABAPENTINULUI ASUPRA ANXIETĂȚII ȘI ANALGEZIEI POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA COLORECTALĂ (STUDIU PRELIMINAR).....	40
CAPITOLUL II.2	
CONFIRMAREA EFACTULUI ANALGETIC ȘI ANXIOLITIC AL ASOCIERII GABAPENTINULUI LA ANALGEZIA POSTOPERATORIE CU MORFINĂ ÎN CHIRURGIA COLORECTALĂ (STUDIU PE LOT EXTINS DE PACIENȚI).....	54
CAPITOLUL II.3	
REDUCEREA CONSUMULUI POSTOPERATOR DE MORFINĂ PRIN ASOCIEREA DE GABAPENTIN LA PACIENȚII CU ARTROPLASTIE TOTALĂ DE ȘOLD.....	86
CAPITOLUL II.4	
EFACTUL GABAPENTINULUI ASUPRA RASPUNSULUI HEMODINAMIC LA LARINGOSCOPIE ȘI INTUBAȚIA OROTRAHEALĂ.....	114
CONCLUZII GENERALE.....	127
BIBLIOGRAFIE.....	129

CUVINTE CHEIE: gabapentin, morfină, sensibilizare centrală, anxietate preoperatorie, analgezie postoperatorie, răspuns presor, laringoscopie, intubație orotraheală, chirurgie colorectală, artroplastie totală de șold

I. PARTEA GENERALĂ

Durerea (nocicepția) reprezintă un mecanism de apărare, care intervine atunci când sunt țesuturile au fost distruse, determinând individul să reacționeze pentru a

îndepărta stimulul nociv .Definiția acceptată unanim, în prezent, este cea emisă de Asociația Internațională pentru Studiul durerii (International Association for the Study of Pain - IASP): “Durerea este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă asociată cu o leziune tisulară reală, sau potențială, sau cu o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune.”Modelul conceptual al transmisiei durerii include căi aferente (ascendente) excitatorii, căi descendente inhibitorii, și o varietate de neuromodulatori și neurotransmițători. Tratamentul durerii postoperatorii se poate face prin tehnici nemedicamentoase sau medicamentoase. Medicamentele cele mai frecvent folosite în terapia durerii acute postoperatorii sunt opioidele, acestea putând fi administrate pe diverse căi: p.o., intravenos, subcutan, epidural, subarahnoidian. De multe ori monoterapia analgetică se dovedește a fi insuficientă. Analgezia postoperatorie multimodală presupune combinarea medicamentelor din diverse clase și se bazează pe conceptul că deoarece acestea acționează la nivele diferite și prin mecanisme diferite pe căile de transmitere a durerii, efectul acestora devine aditiv sau chiar sinergic. Asocierile de opioid cu anticonvulsivant au efect prin inhibarea descărcărilor nervoase spontane și suprimarea extinderii transsinaptice a impulsurilor nervoase. Se pot utiliza carbamazepinul, gabapentinul (Neurontin) și pregabalinul (Lyrica).

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

EFFECTUL ASOCIERII GABAPENTINULUI ASUPRA ANXIETĂȚII ȘI ANALGEZIEI POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA COLORECTALĂ (STUDIUL PRELIMINAR)

Introducere

Mai multe mecanisme nociceptive, în afara mecanismelor inflamatorii, au fost implicate în producerea durerii postoperatorii. Se pare că sensibilizarea neuronului central contribuie la hipersensibilitatea dureroasă postoperatorie, caracterizată printr-o suprafață de hiperalgezie la stimuli mecanici la nivelul pielii indemne din jurul plăgii chirurgicale. Gabapentinul este un medicament care influențează selectiv procesarea nociceptivă implicată în sensibilizarea centrală.

Material și metodă

După obținerea aprobării Comisiei Locale de Etică și a consimțământului informat al pacientului au fost introduși în studiu un număr de 50 pacienți. Aceștia au fost programați pentru intervenții chirurgicale colorectale programate. Pacienții au fost împărțiți randomizat, dublu orb, în două grupuri de 25. Primul grup (Gabapentin)

au primit ca și premedicație 800 mg gabapentin p.o. (Neurontin capsule 400 mg, Pfizer) iar celălalt grup (Placebo) a primit capsule placebo, cu 1,5-2 ore înainte de intervenția chirurgicală. . Toți pacienții au primit anestezie generală cu IOT, balansată pe pivot Sevofluran. După detubare pacienții au fost urmăriți timp de minimum 48 de ore. S-a notat în prima oră și apoi din 4 în 4 ore, timp de 24 ore: scorul durerii în repaus și la mișcare, sedarea cu scorul Ramsey, frecvența respiratorie. Aceste variabile s-au înregistrat și la 36 și 48 ore. La ambele grupuri s-a calculat consumul de morfină titrată în primele 24 de ore iar apoi cumulativ în următoarele 24 de ore. La ambele grupuri s-a notat scorul anxietății înainte de inducție. De asemenea s-a înregistrat apariția reacțiilor adverse postoperator, atât a opiaceului (depresie respiratorie, grețuri, vărsături, prurit, delir), cât și ale gabapentinei (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență).

S-a calculat media aritmetică \pm SD a valorilor pe scala VAS a anxietății și durerii, precum și a consumului mediu de morfină la fiecare 4 ore și apoi cumulativ la 24 și 48 ore în cazul celor 50 pacienți incluși în studiu. S-au analizat diferențele acestor parametrii între cele 2 loturi (Gabapentin și Placebo). Prelucrarea statistică a fost realizată cu testele t-Student și ANOVA. A fost considerată semnificativă statistic o valoare $p < 0,05$.

Rezultate

Cele două grupuri au fost comparabile din punct de vedere demografic și morfometric: vârstă, greutate, înălțime, scorul ASA, durata intervenției chirurgicale. Scorurile VAS ale anxietății preoperatorii au fost mai scăzute în grupul Gabapentin decât în grupul Placebo ($p < 0,001$). Scorul VAS al durerii în repaus, la o oră postoperator, la 4 și până la 24 de ore a fost semnificativ mai scăzut în grupul Gabapentin decât în grupul Placebo. La 36 și 48 ore nu s-au mai înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri. Aceleași rezultate s-au înregistrat și pentru scorul durerii la mobilizare (tuse), la 1, 4, 8, 12 și 16 ore. În schimb la 20 ore postoperator și ulterior nu s-au mai înregistrat diferențe semnificative. Consumul mediu de opioid (morfină) a fost semnificativ mai scăzut în grupul Gabapentin comparativ cu grupul Placebo, la 8, 12, 16, 20 și la 24 ore. De asemenea, consumul total de morfină la 24 și 48 ore postoperator a fost mai scăzut în grupul Gabapentin față de grupul Placebo.

În ceea ce privește reacțiile adverse nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele 2 grupuri decât pentru grețuri. Acestea au fost mai puține la grupul Gabapentin comparativ cu grupul Placebo ($p < 0,05$).

Discuții

Alegerea unei doze de 800 mg gabapentin preoperator s-a făcut pentru a compara dacă îmbunătățirea analgeziei postoperatorii se menține la această doză, iar în al doilea rând pentru evitarea reacțiilor adverse. Majoritatea studiilor au folosit 1200 mg gabapentin preoperator și au demonstrat o scădere semnificativă a consumului de opiaceu postoperator, cât și o scădere a scorului durerii, atât la 6 ore, cât și la 24 de ore postoperator. Mecanismele prin care gabapentinul împiedică apariția hiperalgiei postoperatorii rămân în mare parte necunoscute.

CONFIRMAREA EFECTULUI ANALGETIC ȘI ANXIOLITIC AL ASOCIERII GABAPENTINULUI LA ANALGEZIA POSTOPERATORIE CU MORFINĂ ÎN CHIRURGIA COLORECTALĂ (STUDIUL PE LOT EXTINS DE PACIENȚI)

Introducere

Având în vedere numărul limitat de cazuri în loturile din studiul precedent, lucrarea a fost extinsă la un număr mai mare de cazuri (149 de pacienți). În studiul extins au fost incluși numai pacienți programați pentru intervenții colorectale.

Material și metodă

Studiul a fost conceput identic ca și studiul anterior

Rezultate

Cele două grupuri au fost comparabile din punct de vedere demografic și morfometric. Pacienții din lotul care a primit gabapentin au prezentat un nivel semnificativ mai mic al anxietății preoperatorii comparativ cu pacienții din lotul placebo ($p < 0,001$). A existat o diferență semnificativă între grupul Placebo comparativ cu grupul Gabapentin în ceea ce privește intensitatea durerii în repaus din perioada postoperatorie. Cea mai mare diferență a fost înregistrată în primele 12 ore postoperator ($p < 0,003$). Această diferență s-a menținut semnificativă până la 24 de ore ($p < 0,05$). La 36 și 48 de ore postoperator intensitatea durerii nu a mai prezentat o diferență semnificativă. S-a înregistrat un nivel scăzut al durerii la mobilizare (tuse) la lotul Gabapentin față de Placebo doar în primele 16 ore postoperator ($p < 0,02$). Începând cu 24 și ulterior 36 și 48 de ore nu s-au mai înregistrat diferențe semnificative. Consumul de morfină, atât în primele 24 de ore, cât și în primele 48 de

ore a fost semnificativ scăzut în grupul Gabapentin comparativ cu grupul Placebo ($p < 0,001$). Incidența senzațiilor de greață a fost semnificativ crescută în grupul Placebo comparativ cu grupul Gabapentin ($p < 0,05$). În ceea ce privește celelalte reacții adverse nu s-au înregistrat diferențe.

Rezultate și concluzii

Premedicația cu gabapentin a determinat scăderea semnificativă a intensității senzației dureroase în primele 24 de ore pentru durerea în repaus și primele 16 ore pentru durerea la mobilizare, comparativ cu pacienții care nu au fost premedicați. Premedicația cu gabapentin a dus la reducerea semnificativă a consumului de analgetic opioid (morfină) – atât consumul titrat din 4 în 4 ore, cât și consumul cumulat la 24 și 48 ore - față de lotul martor. Administrarea de gabapentin în premedicație a dus la reducerea semnificativă a anxietății preoperatorii. Efectele adverse puse pe seama folosirii morfinei ca agent analgetic nu au fost influențate de premedicația cu gabapentin. Excepție o fac grețurile care au fost semnificativ mai rare la pacienții care au primit gabapentin. Administrarea de gabapentin în premedicație nu a evidențiat efecte adverse proprii notabile. Rezultatele studiului nostru în chirurgia colorectală majoră demonstrează efectele favorabile asupra analgeziei și anxiolizei, fără a avea efecte adverse periculoase pentru pacient.

REDUCEREA CONSUMULUI DE MORFINĂ POSTOPERATOR PRIN ASOCIEREA PREOPERATORIE DE GABAPENTIN LA PACIENȚII CU ARTROPLASTIE TOTALĂ DE ȘOLD

Introducere

Spre deosebire de chirurgia colorectală, unde postoperator trebuie să tratăm durerea viscerală, în chirurgia ortopedică trebuie să ne ocupăm cu durerea somatică în condițiile în care intensitatea durerii postoperatorii este foarte mare. Studiul nostru încearcă să demonstreze dacă efectele favorabile ale premedicației cu gabapentin se mențin și în chirurgia viscerală.

Material și metodă

Studiul a fost conceput identic cu studiile din chirurgia colorectală. Au fost introduși în studiu un număr 128 pacienți cu care au beneficiat de artroplastie totală de șold electivă în anestezie generală .

Rezultate

Pacienții nu au demonstrat diferențe semnificative din punct de vedere demografic și morfometric. Scorurile VAS ale anxietății preoperatorii au fost mai scăzute în grupul

Gabapentin decât în grupul Placebo (27 ± 16 vs. 57 ± 12 ; $p < 0,001$). Scorurile anxietății preoperatorii au fost mai mici în chirurgia ortopedică decât în cea colorectală, dar fără semnificație statistică. S-a observat o diferență semnificativă a durerii postoperatorii în repaus ($p < 0,003$), cea mai mare diferență înregistrându-se în primele 12 ore postoperator (date asemănătoare cu cele din chirurgia colorectală). Diferențele s-au înregistrat până la 24 ore postoperator. Diferențe semnificative statistic în ceea ce privește intensitatea durerii la stimuli dureroși (tuse) au fost întâlnite în primele 16 ore postoperator. Cele mai mari diferențe s-au înregistrat în primele 12 ore postoperator ($p < 0,02$). Consumul de morfină atât în primele 24 de ore cât și în primele 48 de ore postoperator a fost semnificativ mai scăzut în grupul Gabapentin comparativ cu grupul Placebo ($p < 0,01$). Incidența senzațiilor de greață a fost semnificativ crescută în grupul Placebo comparativ cu grupul care a primit în premedicație Gabapentin. În ceea ce privește celelalte reacții adverse nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele 2 grupuri.

Discuții și concluzii

Deși nivelul durerii, măsurat cu scala VAS, a fost mai redus decât după chirurgia colorectală, premedicația cu gabapentin a scăzut în continuare, semnificativ, intensitatea senzației dureroase în primele 24 de ore pentru durerea în repaus și primele 16 ore pentru durerea la mobilizare. De asemenea, deși consumul de morfină la 24 și 48 de ore a fost mai mic decât în chirurgia colorectală, premedicația cu gabapentin a dus în continuare la reducerea semnificativă a acestuia față de lotul martor. Administrarea de gabapentin în premedicație a dus la reducerea semnificativă a anxietății preoperatorii. Efectele adverse nu au fost influențate de premedicația cu gabapentin. Excepție o fac grețurile care au fost semnificativ mai rare la pacienții premedicați cu gabapentin. Administrarea de gabapentin în premedicație nu a evidențiat efecte adverse proprii notabile. Toate aceste rezultate se suprapun peste cele obținute din chirurgia colorectală (viscerală).

EFFECTUL GABAPENTINULUI ASUPRA RĂSPUNSULUI HEMODINAMIC LA LARINGOSCOPIE ȘI INTUBAȚIE OROTRAHEALĂ

Introducere

Laringoscopia și intubația traheală este însoțită de un răspuns presor manifestat prin tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, uneori ischemie miocardică și creșterea catecolaminelor circulante. Foarte puține studii au evaluat influența gabapentinului asupra răspunsului presor la intubația orotraheală. Studiul

nostru este un studiu randomizat, prospectiv care pleacă de la premiza că o doză unică de gabapentin preoperator va ameliora acest răspuns hemodinamic .

Material și metodă

După obținerea aprobării Comisiei Locale de Etică și a consimțământului informat al pacientului au fost introduși în studiu un număr de 178 pacienți dintre care 90 pacienți au primit premedicație cu gabapentin iar 88 de pacienți au primit placebo. Toți pacienții au primit anestezie generală cu IOT, balansată pe pivot Sevofluran. S-au monitorizat valorile presiunii arteriale sistolice (PAS), presiunii arteriale diastolice (PAD) și frecvenței cardiace înaintea realizării inducției și intubației orotraheale, respectiv la intervale de 1, 3, 5 și 10 minute după realizarea IOT. De asemenea s-a calculat media PAS, PAD și frecvenței cardiace măsurate din 5 în 5 minute în primele 30 minute după inducție.

Rezultate

Datele demografice ale pacienților nu au prezentat diferențe statistice. Valorile tensionale și ale frecvenței cardiace nu sunt diferite înainte de inducție. După IOT valorile tensionale și frecvența cardiacă sunt semnificativ crescute la lotul Placebo față de lotul Gabapentin la 1, 3 și 5 min după intubație ($p < 0,05$). De asemenea în lotul Placebo apare un răspuns presor semnificativ la IOT față de valoarea dinainte de inducție, manifestat în minutele 1 și 3 ($p < 0,05$). Tensiunea arterială și frecvența cardiacă a fost măsurată din 5 în 5 minute timp de 30 de minute după care s-a calculat media și variația standard. Nu s-au observat diferențe semnificative între lotul Gabapentin și lotul Placebo .

Discuții și concluzii

Răspunsul presor la laringoscopie și intubație endotraheală, manifestat prin tahicardie și hipertensiune arterială, poate crește morbiditatea perioperatorie și mortalitatea, în mod deosebit pentru pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau cerebrale. În general, se pare că gabapentinul administrat preoperator reduce răspunsul hipertensiv la intubație. În concluzie administrarea preoperatorie de gabapentin, a atenuat semnificativ răspunsul hemodinamic la laringoscopie și intubația orotraheală. Aceasta, alături de scăderea anxietății preoperatorii, optimizarea analgeziei postoperatorii și lipsa efectelor adverse importante, propun gabapentinul ca un bun agent de premedicație anestezică, mai ales la pacientul tarat.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume și prenume- SAVA *Mihai*
Adresa - str. 16 Februarie nr. 10, 550020 SIBIU, ROMANIA
Telefon - 0269-227189 // 0745-263850
E-mail - mihaisavasb@yahoo.com
Data nașterii - 15 Aprilie 1967
Locul nașterii - Victoria, jud. Brașov, Romania

FUNCȚIA ACTUALA

Medic Șef Secție – Secția Clinică ATI I, Spitalul Clinic Județean Sibiu
Șef Lucrări – Disciplina ATI, Universitatea “Lucian Blaga”, Sibiu

CALIFICĂRI

Medici Primar Anestezie și Terapie Intensivă – Ordinul Ministerului Sănătății Nr. 846 din 12.11.2003
Diplomat al Academiei Europene de Anestezie (DEEA) - Nov. 2002

STUDII

Studii postuniversitare

Nov.2000- prezent - Doctorand în Științe Medicale, domeniul Medicină,
UMF Cluj-Napoca, Prof. Dr. Iurie Acalovschi
Ian. 1994-Dec.1998 - Rezidențiat în Anestezie și Terapie Intensivă, examenul
de medic specialist promovat în sesiunea Octombrie 1998

Studii universitare

1986-1992 - Facultatea de Medicină, specializarea Medicina Generala, UMF “Iuliu
Hațieganu” din Cluj Napoca
Limbi străine - Germana (scris, vorbit), Engleza (scris, vorbit), Franceza (scris,
vorbit)

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

Oct 2008 – prezent Șef lucrări Disciplina ATI, Universitatea ‘Lucian Blaga’
Sibiu
Oct. 2002 – 2008 Asistent universitar Disciplina ATI, Universitatea ‘Lucian
Blaga’ Sibiu
Dec 2004 – prezent Medic șef Sectia ATI, Spitalul Clinic Județean de Urgență
Sibiu
Nov 2003 – Nov 2004 Medic specialist ATI, Clinica de Chirurgie Cardiacă
“Herzzentrum” Leipzig GmbH, Germania
Feb. 1999 – Nov. 2003 Medic Specialist Anestezie și Terapie Intensivă, Secția
ATI I, Spitalul Clinic Judetean, Sibiu.
Ian. 1994- Ian. 1999 Medic Rezident A.T.I., Clinica ATI, Spitalul Clinic de
Adulti, Cluj-Napoca ; Sectia ATI I, Spitalul Clinic
Județean Sibiu

CURSURI POSTUNIVERSITARE

1. Cursul 'Training for Trainers' în cadrul programului ETPOD (European Training Program for Organ Donation), 5-7 Mai 2008, Lisabona
2. Participarea la manifestări științifice naționale și internaționale din domeniul ATI:
 - Euroanaesthesia 2000, 2006, 2008, 2010
 - Simpozionul Internațional de Terapie Intensivă și Medicina de Urgență, Bruxelles, Belgia, 2002, 2006
 - Cursul FEEA(Fundația Europeană de Învățământ Anestezic), Timișoara, 2001
 - Congreșele naționale a SRATI (1995-2010)
3. Cursul Național de Ghiduri și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara, 2005, 2007, 2009
4. Cursul de Ultrasonografie în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara, 2-3 Dec. 2007
5. Cursul de speakeri organizat de firma Pfizer, Predeal, Sep. 2006.
6. Atestat de Studii Complementare în Managementul Serviciilor de Sănătate, Sep. 2006
7. Cursul de Actualități în Anestezia Generală, Târgu Mureș, 27-28 Ian 2006
8. Cursul 'Practica Ecografiei Transesofagiene (TEE) în Anestezie', sub egida Universității Leipzig, Germania, Leipzig 13-14 Mar. 2004
9. Bursă de Studii oferită de Confederația Societăților Naționale Europene de Anestezie (CENSA), 1 Sep.- 31 Oct. 2000, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

1. Modificările hemodinamice din circulația portală la bolnavul cirotic după noradrenalină per os. Studiu eco-doppler (Hemodynamic changes in the portal outflow of the cirrhotic patient after oral norepinephrin. An echo-doppler study). C. Bodolea, M. Sava, R. Badea, I. Acalovschi, Simpozionul XIX al Societății Române de A.T.I., 1995
2. Procedee paliative miniinvazive în chirurgia esofagului. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Drăghinescu. Congresul Național de Chirurgie, 2002.
3. Extensia utilizării procedeelelor miniinvazive în chirurgia chistului hidatic hepatic. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Drăghinescu. Congresul Național de Chirurgie, 2002.
4. Armarea parietală în chirurgia laparoscopică și deschisă a eventrațiilor. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Drăghinescu. Congresul Național de Chirurgie, 2002.
5. Hernia inghinală - procedeu laparoscopic neprotezat. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Drăghinescu. Congresul Național de Chirurgie, 2002.
6. Parietal reinforcement in laparoscopic and open surgery of incisional hernia, Sabau D, Bratu D, Antonescu M, Sava M, Iugulescu M, Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, pag. 111/ Surgical Endoscopy, vol. 17 suppl., 2003, S77
7. Miniinvasive paliative procedures used in laparoscopic surgery of the esophagus, D. Sabau, Antonescu M, Bratu D, Sava M, Iugulescu M, Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, pag. 101 / Surgical Endoscopy, vol. 17 suppl., 2003, S174

8. The extension of the use of miniinvasive procedures in the surgery of the hydatid cyst of the liver, Sabau D, Antonescu M, Bratu D, Sava M, Iugulescu M, Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, pag. 92 / Surgical Endoscopy, vol. 17 suppl., 2003, S165
9. Ulcerul perforat - tratament laparoscopic, Sabau D, Bratu D, Antonescu M, Sava M, Iugulescu M, Draghinescu M, National Surgery Congress, Sinaia, 15-17 may 2002, volumul de rezumate, vol. 97/2002, pag. 302
10. Analgezia peridurală cu morfină după esofagoplastia retrosternală. M. Sava, O. Bardac. Conferința Comună a Societății Române de Anestezie Regională (SRAR) și Societății Europene de Anestezie Regională (ESRA), Oct. 2002.
11. Anestezia în chirurgia chistului hidatic hepatic în "Clasic și modern în chirurgia chistului hidatic hepatic". Bardac O (red.); Editura Mira Design, Sibiu, 2002.
12. Anestezia in "Curs de chirurgie generala", coordonator Sef lucrari Dr. Ovidiu Dorin Bardac. Editura Universitatii "Lucian Blaga". Sibiu 2004.
13. Deficitul lectinei cu afinitate pentru manoză furnizează baza genetică a dezvoltării SIRS/Sepsis la pacienții critici. Nora Rusu, Mihai Sava. Sibiul Medical Supliment. A 20-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, Sibiu 2005.
14. Relația între terapia cu anticorpi monoclonali anti-IgE și inflamația tractului respirator în astmul bronșic la copil, evidențiată prin dozarea NO. Nora Rusu, Mihai Sava. Sibiul Medical Supliment. A 20-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, Sibiu 2005.
15. Importanța vasopresinei în abordarea șocului septic. Mihai Sava, Nora Rusu. Sibiul Medical Supliment. A 20-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, Sibiu 2005.
16. Relația dintre modificările acido-bazice din hemodiluția normovolemica acută și diferența ionilor tari. Mihai Sava, Nora Rusu. Sibiul Medical Supliment. A 20-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, Sibiu 2005.
17. Actualități în terapia durerii la nou născut. Nora Rusu, Livia Ognean, Mihai Sava. A V-a Conferința Națională de Fiziopatologie. Constanța-Mamaia 2005.
18. Optimizarea medicofinanciară prin introducerea miniinvasivității. Dan Sabău, Mihai Sava, Ovidiu Bardac, Dan Bratu, Gabriel Smarandache, Anca Dumitra, Alexandru Sabău. Chirurgia Supliment. Al XXIII-lea Congres Național de Chirurgie – Băile Felix 24 – 27 mai 2006.
19. Stevens-Johnson Syndrome (Case Report). Bera Ioana Roxana, Maries Lorena, Mihai Sava. 1st International Medical Students and Young Doctors Congress. Chisinau, Republic of Moldova, 18-20 Mai 2006
20. Președintele comitetului de organizare al simpozionului internațional 'Reuniunea Anesteziștilor Români și Austrieci', 27-30 Sep. 2007 Sibiu
21. Analgezia peridurală cu morfină pentru esofagoplastia din stenoza esofagiană postcaustică. M. Sava, N. Rusu, I. Acalovschi. Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă, vol 14. Reuniunea Anesteziștilor Români și Austrieci, Sibiu, 27-30 Sep. 2007.
22. Anestezie și terapie intensivă – Caiet de lucrări practice. Mihai Sava. Tipografia ULBS 2008
23. Efectul gabapentinului asupra anxietății preoperatorii și analgeziei postoperatorii cu morfina în chirurgia colorectală. Sava M, Rusu N. J Ro ATI, 2009, 16(1): 10-16
24. Efectul gabapentinului asupra răspunsului hemodinamic la laringoscopie și intubația orotraheală. Sava M, Rusu N. J Ro ATI, 2009, 16 (2): 114-121

**University of Medicine and Pharmacy “Tuliu Hațieganu”
Cluj - Napoca**

PhD Thesis - Abstract

**Methods of optimizing multimodal postoperative analgesia
in major abdominal surgery and orthopedics.
The efficiency of anticonvulsant medication association
(gabapentin)**

**Supervisor:
Prof. Dr. Iurie Acalovschi**

**PhD Student:
Mihai Sava**

2010

Content

I. GENERAL CONSIDERATIONS	
CHAPTER I.1	
PAIN. DEFINITIONS AND CLASSIFICATIONS	3
CHAPTER I.2	
PATHOPHYSIOLOGY OF PAIN	7
CHAPTER I.3	
MODULATORY SYSTEM OF PAIN	15
CHAPTER I.4	
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE PAIN	23
CHAPTER I.5	
METHODS OF TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN	25
CHAPTER I.6	
POSTOPERATIVE PAIN THERAPY - OPIOIDS	34
CHAPTER I.7	
MULTIMODAL POSTOPERATIVE ANALGESIA	37
II. PERSONAL CONTRIBUTION	
CHAPTER II.1	
EFFECT OF GABAPENTIN ASSOCIATION ON ANXIETY AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN COLORECTAL SURGERY (PRELIMINARY STUDY).....	40
CHAPTER II.2	
CONFIRMATION OF ANXIOLITIC AND ANALGESIC EFFECT OF GABAPENTIN ASSOCIATION TO POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH MORPHINE IN COLORECTAL SURGERY (EXTENDED STUDY).....	54
CHAPTER II.3	
REDUCED MORPHINE CONSUPTION AFTER ASSOCIATION OF GABAPENTIN IN PATIENTS WITH TOTAL HIP REPLACEMENT	86
CHAPTER II.4	
GABAPENTIN EFFECT ON THE HEMODYNAMIC RESPONSE TO LARYNGOSCOPY AND TRACHEAL INTUBATION.. ...	114
GENERAL CONCLUSIONS	127

BIBLIOGRAPHY

KEY WORDS: gabapentin, morphine, central sensitization, preoperative anxiety, postoperative analgesia, pressor response, laryngoscopy, orotracheal intubation, colorectal surgery, total hip arthroplasty

PART I. GENERAL CONSIDERATIONS

Pain (nociception) is a defense mechanism that occurs when tissues are destroyed, causing the individual to react to remove the noxious stimulus. Universally accepted definition at present is the one issued by the International Association for the Study of Pain (IASP): "Pain is an unpleasant emotional and sensory experience associated with actual tissue damage, or potential, or a description of terms that refer to such a lesion." Conceptual models include pathways related to pain transmission - ascending excitatory, descending inhibitory pathways, and a variety of neuromodulators and neurotransmitters. Postoperative pain treatment can be done by non-pharmacological techniques or medication. Most commonly used drugs in the treatment of acute postoperative pain are opioids, which can be administered in various ways: p.o., intravenous, subcutaneous, epidural, subarachnoid. Analgesics alone often proves to be insufficient. Postoperative multimodal analgesia involves combining drugs from different classes and are based on the concept that because they act at different levels and through different mechanisms of pain transmission pathways, their effect is additive or even synergistic. Associations of opioid with anticonvulsant show their effect through inhibition of spontaneous discharges of nerve impulses. The most used are carbamazepine, gabapentin (Neurontin) and pregabalin (Lyrica).

PART II. PERSONAL CONTRIBUTIONS

EFFECT OF GABAPENTIN ASSOCIATION ON ANXIETY AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN COLORECTAL SURGERY (PRELIMINARY STUDY).

Introduction

More nociceptive mechanisms, outside the inflammatory mechanisms are involved in producing postoperative pain. It seems that neuron central sensitization contributes to postoperative pain hypersensitivity, characterized by an area of hyperalgesia to mechanical stimuli to the free skin around the surgical wound. Gabapentin is a drug that selectively affects central sensitization involved in nociceptive processing.

Material and methods

After obtaining Local Ethics Committee approval and informed consent of patients there were included in the study a total of 50 patients. They were scheduled for planned colorectal surgery. Patients were divided into randomized, double blind, two groups of 25. The first group (Gabapentin) were given as premedication p.o. 800 mg gabapentin (Neurontin 400 mg capsules, Pfizer) and the other group (placebo) received placebo capsules, with 1.5 to 2 hours before surgery. . All patients received general anesthesia with IOT, balanced on the pivot Sevoflurane. After extubation patients were followed for at least 48 hours. It was recorded during the first hour and then from 4 to 4 hours, for 24 hours: pain scores at rest and in motion, Ramsay sedation score, respiratory rate. These variables were also recorded at 36 and 48 hours. In both groups titrated morphine consumption was calculated within 24 hours and then cumulatively in the next 24 hours. In both groups anxiety score was recorded before induction. It was also recorded postoperative side effects, both for opiates (respiratory depression, nausea, vomiting, pruritus, delirium) and for gabapentin (dizziness, headache, ataxia, somnolence).

We calculated the arithmetic mean \pm SD values of anxiety and pain VAS and average consumption of morphine every 4 hours and then accumulated at 24 and 48 hours for the 50 enrolled patients. We have analyzed the differences of these parameters between the two groups (Gabapentin and Placebo). Statistical processing was performed with Student t-tests and ANOVA. We considered statistically significant p value <0.05 .

Results

The two groups were comparable in demographic and morphometric values: age, weight, height, ASA score, duration of surgery. The preoperative anxiety VAS scores were lower in the Gabapentin group than in the placebo group ($p <0.001$). VAS pain score at rest, one hour postoperatively at 4 to 24 hours was significantly lower in the Gabapentin group than the placebo group. At 36 and 48 hours, there were no significant differences between the two groups. The same results were recorded for pain scores during mobilization (cough) at 1, 4, 8, 12 and 16 hours. In contrast, 20 hours after surgery pain scores did not have significant differences. Average consumption of opioid (morphine) was significantly lower in the Gabapentin group compared with placebo at 8, 12, 16, 20 and 24 hours. Also, the total consumption of morphine at 24 and 48 hours postoperatively was lower in the Gabapentin group compared to Placebo.

Regarding the side effects there were not significant differences between the two groups except for nausea was significantly decreased in the Gabapentin group ($p < 0.05$).

Discussion

The aim of choosing a preoperative dose of 800 mg gabapentin was to compare if postoperative analgesia improvement is maintained at this dose, and secondly to avoid adverse reactions. Most studies have used 1200 mg gabapentin preoperatively and showed a significant decrease in postoperative opioid consumption and a decrease in pain score, at 6 hours and 24 hours postoperatively. The mechanisms by which gabapentin prevents the occurrence of postoperative hyperalgesia remain largely unknown.

CONFIRMATION OF ANXIOLITIC AND ANALGESIC EFFECT OF GABAPENTIN ASSOCIATION TO POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH MORPHINE IN COLORECTAL SURGERY (EXTENDED STUDY)

Introduction

Given the limited number of cases in batches from the previous study, the work was extended to a larger number of cases (149 patients). In the extended study were included only patients with scheduled colorectal surgery.

Materials and methods

The study was designed the same as the previous study

Results

The two groups were comparable in demographic and morphometric aspects. Patients in the group that received gabapentin had a significantly lower level of anxiety before surgery compared with patients in the placebo group ($p < 0.001$). There was a significant difference between the placebo group compared with Gabapentin in the intensity of postoperative pain at rest. The biggest difference was recorded in the first 12 hours postoperatively ($p < 0.003$). This difference remained significant until 24 hours ($p < 0.05$). At 36 and 48 hours postoperative pain intensity has not shown a significant difference. There was a low level of pain during mobilization (cough) in group Gabapentin vs Placebo only in the first 16 hours postoperatively ($p < 0.02$). From 24 to 36 and 48 hours later were no significant differences. Morphine consumption, both in the first 24 hours and within 48 hours was significantly decreased in Gabapentin group compared with Placebo ($p < 0.001$). The incidence of

nausea was significantly decreased in Gabapentin group compared with Placebo ($p < 0.05$). Regarding other adverse reactions there were no differences.

Results and conclusions

Premedication with gabapentin significantly decreased the intensity of pain sensation during the first 24 hours for pain at rest and for the first 16 hours for pain at mobilization, compared with patients who were not premedicated. Premedication with gabapentin resulted in a significant reduction in consumption of opioid analgesic (morphine) - both consumption titrated every 4 hours, and total consumption at 24 and 48 hours - compared to the control group. Administration of gabapentin premedication resulted in significantly reduced preoperative anxiety. Adverse effects attributed to use of morphine as analgesic agent were not affected by premedication with gabapentin. Exception was nausea which was significantly less frequent in patients who received gabapentin. Administration of gabapentin premedication did not have notable adverse effects. Our results in major colorectal surgery demonstrates favorable effects of Gabapentin on analgesia and anxiety relief without dangerous side effects for the patient.

REDUCED MORPHINE CONSUMPTION AFTER ASSOCIATION OF GABAPENTIN IN PATIENTS WITH TOTAL HIP REPLACEMENT

Introduction

Unlike colorectal surgery, where we have to treat visceral pain, in orthopedic surgery we have to deal with somatic pain while the intensity of postoperative pain is very high. Our study attempts to show whether the favorable effects of premedication with gabapentin are maintained in the treatment of somatic pain.

Materials and methods

The study was designed identical as for the trials in colorectal surgery. There was a number of 128 study patients who received elective total hip arthroplasty under general anaesthesia.

Results

Patients showed no significant differences in demographic and morphometric values. Preoperative anxiety VAS scores were lower in the Gabapentin group than in the placebo group (27 ± 16 vs. 57 ± 12 , $p < 0.001$). Preoperative anxiety scores were lower than in colorectal orthopedic surgery, but without statistical significance. There was a significant difference in postoperative pain at rest ($p < 0.003$), the biggest difference occurring in the first 12 hours postoperatively (data similar to those in

colorectal surgery). Differences were recorded up to 24 hours postoperatively. Statistically significant differences in terms of pain intensity at pain stimuli (cough) were found in the first 16 hours after surgery. The greatest differences were recorded in the first 12 hours postoperatively ($p < 0.02$). Both morphine consumption during the first 24 hours and within 48 hours postoperatively was significantly lower in the Gabapentin group compared to placebo ($p < 0.01$). The incidence of nausea was significantly increased in Placebo group compared with Gabapentin. For the other side effects there were not significant differences between the two groups.

Discussion and conclusions

Although the level of pain measured by VAS was lower than after colorectal surgery, premedication with gabapentin further decreased significantly the intensity of pain sensation during the first 24 hours for pain at rest and for the first 16 hours for pain at mobilization. Although the consumption of morphine at 24 and 48 hours was lower than in colorectal surgery, premedication with gabapentin resulted in further significant reduction compared to the control group. Administration of gabapentin premedication resulted in significantly reduced preoperative anxiety. Side effects were not influenced by premedication with gabapentin. Exception was nausea which was significantly less frequent in patients with gabapentin premedication. Administration of gabapentin premedication did not show notable adverse effects. All these results overlap those obtained from colorectal surgery (visceral).

GABAPENTIN EFFECT ON THE HEMODYNAMIC RESPONSE TO LARYNGOSCOPY AND TRACHEAL INTUBATION

Introduction

Laryngoscopy and tracheal intubation is accompanied by a pressor response manifested by tachycardia, hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial ischemia and increased circulating catecholamines. Very few studies have assessed the influence of gabapentin on the pressor response to intubation. Our study is a randomized, prospective trial and assumes that a single dose of gabapentin will improve the pressor hemodynamic response.

Materials and methods

After obtaining Local Ethics Committee approval and informed consent of patients there were included in the study a total of 178 patients of whom 90 patients received premedication with gabapentin and 88 patients received placebo. All patients received general anesthesia with IOT, balanced on the pivot Sevoflurane. Values

were monitored: systolic blood pressure (PAS), diastolic blood pressure (PAD) and heart rate before induction and orotracheal intubation, than at 1, 3, 5 and 10 minutes after achieving IOT. We have also calculated the average PAS, PAD and heart rate measured in 5 of 5 minutes during the first 30 minutes after induction.

Results

Demographics of the patients showed no statistical differences. Blood pressure and heart rate showed no differences before induction. After IOT blood pressure and heart rate are significantly increased in Placebo compared Gabapentin group at 1, 3 and 5 min after intubation ($p < 0.05$). In Placebo group appears also a significant pressor response to the IOT to pre-induction values, expressed in minutes 1 and 3 ($p < 0.05$). Blood pressure and heart rate was measured from 5 to 5 minutes for 30 minutes, then calculate the mean and standard variation. No significant differences were observed between Gabapentin and Placebo group.

Discussion and conclusions

Pressor response to laryngoscopy and endotracheal intubation, manifested by tachycardia and hypertension may increase perioperative morbidity and mortality, particularly for patients with cardiovascular disease or stroke. In general, it appears that gabapentin given preoperatively reduces the hypertensive response to intubation. In conclusion, preoperative administration of gabapentin, significantly reduced the haemodynamic response to laryngoscopy and orotracheal intubation. This, combined with lower preoperative anxiety levels, the effect on optimizing postoperative analgesia, no serious side effects, suggests gabapentin as a good anesthetic premedication agent, especially when the patient is in a poor condition.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA

Name - Mihai SAVA

Address - Street February 16 No. 10, 550020 Sibiu, Romania

Phone - 0269-227189 // 0745-263850

E-mail - mihaisavasb@yahoo.com

Date of birth - 15 April 1967

Place of birth - Victoria, Brasov County, Romania

CURRENT POSITION

Head of Department - Department for Anaesthesiology and Intensive Care, Clinical Emergency County Hospital, Sibiu

Lecturer - Department for Anaesthesiology, University "Lucian Blaga" Sibiu

QUALIFICATIONS

Consultant for Anaesthesiology and Intensive Care - Ministry of Health Order no. 846 of 12.11.2003

Diplomate of the European Academy of Anaesthesiology (DEEA) - Nov. 2002

STUDIES

Postgraduate Studies

Nov.2000-present - PhD in Medical Science, at the University for Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Prof. Dr. Iurie Acalovschi

January. 1994-Dec.1998 - Residency in Anesthesiology and Intensive Care, specialist exam passed in October 1998 session

University Degree

1986-1992 - Faculty of Medicine, specializing in General Medicine, University "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Languages - German (written, spoken), English (writing, speaking), French (written, spoken)

PROFESSIONAL EXPERIENCE

October 2008 – present - Lecturer; Anaesthesiology Department, University "Lucian Blaga" Sibiu

October. 2002 – 2008 - Assistant Professor; Anaesthesiology Department, University "Lucian Blaga" Sibiu

December 2004 – present - Chief Physician at the Department for Anaesthesiology and Intensive Care, Clinical Emergency County Hospital Sibiu

November 2003 - November 2004 - Specialist Physician for Anaesthesiology, Cardiac Surgery "Herzzentrum" Leipzig GmbH, Germany

February. 1999 - Nov. 2003 - Specialist Physician in Anaesthesia and Intensive Care, Department of Anaesthesiology and IC, Emergency County Hospital, Sibiu.

January 1994 – January 1999 - Resident Physician, Intensive Care Clinic, Adult Clinical Hospital, Cluj-Napoca; ICU Department, Emergency County Hospital Sibiu

POSTGRADUATE COURSES

1. The course "Training for Trainers" - ETPOD (European Training Program for Organ Donation), 5-7 Mai 2008, Lisbon

2. Participation at national and international scientific meetings in the field of anaesthesiology and IC:

- Euroanaesthesia 2000, 2006, 2008, 2010

- International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brussels, Belgium, 2002, 2006

- Course FEEA (European Foundation for Education Anaesthesiology), Timisoara, 2001

- SRATI national congress (1995-2010)

3. National Course of Guidelines and Protocols in Anaesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine, Timisoara, 2005, 2007, 2009, 2010

4. Course of Ultrasound in Anesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine, Timisoara, 2-3 Dec. 2007
5. Course for speakers organised by Pfizer, Predeal, in September. 2006.
6. Complementary Studies Certificate in Health Service Management, September. 2006
7. New Topics in General Anaesthesia, Targu Mures, 27 - 28 January 2006
8. Course "Practice in Transesophageal Echocardiography (TEE) in Anaesthesia", University of Leipzig, Germany, Leipzig, March 13 – 14, 2004
9. Scholarship offered by the Confederation of European National Societies of Anesthesiology (CENSUS), September 1 .- October 31. 2000, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

SCIENTIFIC ACTIVITY

1. Haemodynamic changes in portal circulation in cirrhotic patient after noradrenaline per os. Eco-doppler study C. Bodolea, M. Sava, R. Badea, I. Acalovschi, XIX Symposium of the Romanian Society of ATI, 1995
2. Palliative miniinvasive procedures for esophageal surgery. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Draghinescu. National Congress of Surgery, 2002.
3. Extension of miniinvasive procedures used in liver hydatid cyst surgery. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Draghinescu. National Congress of Surgery, 2002.
4. Parietal reinforcement in laparoscopic and open surgery for eventrations. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Draghinescu. National Congress of Surgery, 2002.
5. Inguinal hernia - laparoscopic procedure. D. Sabău, D. Bratu, M. Antonescu, M. Sava, M. Iugulescu, M. Draghinescu. National Congress of Surgery, 2002.
6. Parietal reinforcement in laparoscopic and open surgery of incisional hernia, Sabau D, Bratu D, Antonescu M, Sava M, Iugulescu M Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, p. 111 / Surgical Endoscopy, vol 17 suppl., 2003, S77
7. Miniinvasive Palliative Procedures used in laparoscopic surgery of the esophagus. D. Sabau, Antonescu M, Bratu D, Sava M, Iugulescu M Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, p. 101 / Surgical Endoscopy, vol 17 suppl., 2003, S174
8. The extension of the use of miniinvasive Procedures in the surgery of the hydatid cyst of the liver. Sabau D, Antonescu M, Bratu D, Sava M, Iugulescu M Draghinescu M, 10th International Congress of EAES, Lisboa, 2-5 June 2002, Abstracts book, p. 92 / Surgical Endoscopy, vol 17 suppl., 2003, S165
9. Perforated ulcer – laparoscopic procedure. Sabau D, Bratu D, Antonescu M, Sava M, Iugulescu M Draghinescu M, National Surgery Congress, Sinaia, 15-17 May 2002, abstracts, vol 97 / 2002, p. 302
10. Epidural analgesia with morphine after retrosternal oesofagoplastia. M. Sava, O. Bardac. Joint Conference of the Romanian Society of Regional Anesthesia (SRAR) and the European Society of Regional Anesthesia (Esra), October. 2002.
11. Anesthesia liver hydatid cyst surgery in "Classic and modern surgery of liver hydatid cyst. Bardac O (red.), Editura Mira Design, Sibiu, 2002.
12. Anesthesia in "Course of general surgery". Ovidiu Dorin Bardac (red). Publishing House of University "Lucian Blaga", Sibiu 2004.

13. Affinity for mannose lectin deficiency provides a genetic basis for the development of SIRS / Sepsis in critical patients. Nora Rusu, Mihai Sava. Sibiu Medical Supplement. 20th National Conference of Romanian Society of Physiological Sciences, Sibiu 2005.
14. The relationship between therapy with anti-IgE monoclonal antibodies and respiratory tract inflammation in bronchial asthma in children, as evidenced by determination of NO. Nora Rusu, Mihai Sava. Sibiu Medical Supplement. 20th National Conference of Romanian Society of Physiological Sciences, Sibiu 2005.
15. The importance of vasopressin in septic shock approach. Mihai Sava, Nora Rusu. Sibiu Medical Supplement. 20th National Conference of Romanian Society of Physiological Sciences, Sibiu 2005.
16. Relationship between acid-base changes in acute haemodilution normovolemia and strong ions difference. M Sava, Nora Rusu. Sibiu Medical Supplement. 20th National Conference of Romanian Society of Physiological Sciences, Sibiu 2005.
17. News in the treatment of pain in the newborn. Nora Rusu, Livia Ognean, M Sava. The fifth National Conference of Pathophysiology. Constanta-Mamaia 2005.
18. Financial optimizing by using miniinvasive surgery. Dan Sabău, M Sava, Bardac Ovidiu, Dan Bratu, Gabriel Smarandache, Dumitra Anca, Alexandru Sabau. Surgery Supplement. XXIII National Congress of Surgery - Felix 24 to 27 May 2006.
19. Stevens-Johnson Syndrome (Case Report). Bera Ioana Roxana Lorena Maries, Mihai Sava. 1st International Congress Medical Students and Young Doctors. Chisinau, Republic of Moldova, 18 - 20 May 2006
20. President of the Organizing Committee of the International Symposium "Meeting of the Romanian and Austrian Anaesthetists", 27 - 30 September. 2007 Sibiu
21. Epidural analgesia with morphine for esophageal stenosis esofagoplastia of postcaustical. M. Sava, N. Rusu, I. Acalovschi. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care, vol 14. "Meeting of the Romanian and Austrian Anaesthetists", Sibiu, September 27 – 30, 2007.
22. Anaesthesiology and Intensive Care – Practical Conduits. Mihai Sava. ULBS Typography 2008
23. Gabapentinului effect on preoperative anxiety and postoperative morphine analgesia after colorectal surgery. Sava M, Rusu N. J Ro ATI, 2009, 16 (1): 10-16
24. Effect of gabapentin on the hemodynamic response to laryngoscopy and orotracheal intubation. Sava M, Rusu N. J Ro ATI, 2009, 16 (2): 114-121