



Profilaktyka przewlekłego bólu pooperacyjnego

Wprowadzenie

Od pierwszego opisu autorstwa Macrae ponad 20 lat temu szczególną uwagę zwraca się na ból przewlekły, pojawiający się po operacjach chirurgicznych [19]. Każdego roku prawie 40 milionów ludzi poddawanych jest zabiegom chirurgicznym. Spośród nich u 1 pacjenta na 10 rozwinie się przewlekły ból pooperacyjny (*chronic postsurgical pain* - CPSP), a 1 pacjent na stu będzie cierpieć z powodu silnego CPSP, który negatywnie wpłynie na jego jakość życia. U 35-57% pacjentów z CPSP występuje komponent neuropatyczny [20], który zwiększa nasilenie bólu i pogarsza jakość życia [1]. Dane z ostatnio powstałych „*transitional pain services*” potwierdzają te wnioski [2].

Przejście bólu ostrego w ból przewlekły jest procesem złożonym, z zaangażowaniem licznych mechanizmów na różnych poziomach. [3]. Aktualna wiedza wskazuje na zaangażowanie mechanizmów związanych z sensytyzacją obwodową (w miejscu urazu tkanek) i ośrodkową (rdzeniową i ponadrdzeniową) [4]. Jako metodę profilaktyki badano leki, w tym leki ukierunkowane na rdzeniowe mechanizmy pobudzające i/lub wykazujące właściwości przeciwzapalne, mogące modulować uwalnianie mediatorów prozapalnych z obwodowych komórek immunologicznych i ośrodkowych komórek glejowych [21]. Uwagę przywiązuje się do kontroli ostrego bólu pooperacyjnego jako strategii profilaktycznej, ponieważ nasilenie i czas trwania ostrego bólu pooperacyjnego jest często uznawany za główny czynnik ryzyka CPSP [5].

Zapobieganie przewlekłemu bólowi po zabiegach chirurgicznych

Zabieg operacyjny stanowi jedną z głównych przyczyn bólu przewlekłego, i ponieważ często jest zaplanowany i przewidywalny, to łatwiej zastosować strategie profilaktyczne. Jednakże większość badań dotyczy zastosowania leków (lub technik analgezji regionalnej) tylko w okresie okołoperacyjnym lub tuż przez zabiegiem. Istnieją jedynie ograniczone dowody, oparte o te wyniki, wskazujące, że któryś ze środków stosowany okołoperacyjnie może zmniejszyć ryzyko CPSP [6]. Kolejny istotny aspekt to podejście profilaktyczne nieselektywne, gdzie wszyscy pacjenci traktowani są tak samo. Zapobieganie selektywne tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem chronifikacji mogłoby poprawić skuteczność profilaktyki. Badania takie powinny być przeprowadzone w przyszłości, ponieważ, przynajmniej częściowo, ocena ryzyka jest możliwa.

Ze względu na mechanizm, antagoniści receptora NMDA (N-metylo-D-aspraginianowy) odgrywają kluczową rolę w ośrodkowych zmianach plastycznych oraz we wzmacnianiu na poziomie rdzenia/kory, przyczyniając się do przewlekłego bólu. Modulują także procesy zapalne. Okołoperacyjne wlewy ketaminy zmniejszają zużycie analgetyków pooperacyjnie i nasilenie bólu. Jak dotąd, okołoperacyjnie stosowana ketamina została uznana za jedną z metod, przynoszącą prawdopodobnie korzyści w

profilaktyce, szczególnie w przypadku procedur bardzo bolesnych np. chirurgii ortopedycznej [7] i u pacjentów z bólem przedoperacyjnym i stosujących opioidy [8,9]. Aktualnie prowadzone jest duże randomizowane badanie kliniczne (pod nazwą "ROCKET trial"), mające na celu ocenę tych wniosków [10]. Obecnie badany jest prewencyjny efekt metadonu, opioidu o unikalnych właściwościach antagonistycznych dla receptora NMDA, którego podawanie podczas operacji zmniejszyło nasilenie bólu pooperacyjnego do 30 dni [11].

Gabapentynoidy podawane w okresie okołoperacyjnym, pregabalina i gabapentyna, wykazują słaby wpływ na ból pooperacyjny, ale zmniejszają zużycie opioidów pooperacyjnie. Wydaje się, że gabapentynoidy nie zapobiegają rozwojowi CPSP [12], ale mogą wpływać na występowanie CPSP z komponentem neuropatycznym [12].

Można stosować dożylne wlewy lidokainy, tj. jako alternatywa analgezji zewnątrzoponowej, w celu zmniejszenia nasilenia bólu pooperacyjnego i poprawy zdrowienia, ale wpływ na ostry ból jest ograniczony. [13]. Ostatnia meta-analiza potwierdza skuteczność stosowania wlewów lidokainy okołoperacyjnie w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju CPSP w czasie 3 miesięcy po zabiegu, szczególnie po operacjach raka piersi [14]. W odniesieniu do innych dróg podawania leków znieczulenia miejscowego, to wiadomo, że znieczulenie zewnątrzoponowe może zmniejszać ryzyko CPSP po torakotomiach, techniki znieczulenia miejscowego po operacjach raka piersi; ciągła infiltracja rany pooperacyjnej może zmniejszać ryzyko CPSP po cięciu cesarskim i po pobraniu przeszczepu kości grzebienia biodrowego [15, 22]. Jak dotychczas opublikowano niewiele badań dotyczących zastosowania klonidyny, deksmedetomidyny, nefopamu i innych leków antyhiperalgetycznych

Ostatnio dyskutowano także możliwe korzyści ze stosowania leków przeciwdepresyjnych w zapobieganiu ostrego bólu pooperacyjnego i CPSP [16]. Ostatnie publikacje sugerują, że okołoperacyjnie stosowana duloksetyna może poprawiać jakość zdrowienia i redukować ryzyko rozwoju CPSP u pacjentów z przedoperacyjnie stwierdzaną sensytyzacją ośrodkową. [17].

To, czego głównie nie określono dla prawie każdej opcji leczenia, to dawka i wymagany czas leczenia. Każdorazowo należy brać pod uwagę balans pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem oraz ryzyko dla pacjenta. Wszystkie omawiane leki okołoperacyjnie są stosowane *off label*. Tym samym pacjent powinien być odpowiednio informowany oraz wyrazić świadomą zgodę.

Leki oraz techniki analgezji regionalnej to nie są jedyne metody zapobiegania chronifikacji. W rzeczywistości istotne jest, by być świadomym, że proces chronifikacji bólu to proces biopsychospołeczny, wymagający podejścia multidyscyplinarnego. W przypadku przewlekłego bólu pooperacyjnego, dokładne znaczenie każdego aspektu i strategii bio-psycho-społecznych koniecznych w profilaktyce musi być w przyszłości udowodniony.

Wnioski

Zapobieganie bólowi, zarówno ostremu jak i rozwojowi CPSP, pozostaje obszarem niespełnionych potrzeb klinicznych. Niektóre z głównych przyczyn nieskuteczności strategii profilaktycznych są już znane jak np. brak indywidualizacji leczenia [7,17] i czas stosowania leczenia profilaktycznego [17]. Ponadto na większą uwagę zasługuje długoterminowe stosowanie opioidów, inicjowanych w okresie pooperacyjnym, co może przyczyniać się do przetrwania bólu. Wspomniane wyżej ustalenia kwestionują

związek pomiędzy kontrolą bólu ostrego a rozwojem CPSP. Wspierają także potrzebę stratyfikacji pacjentów i stanowią argument za ścisłą obserwacją wybranych pacjentów, podkreślając rolę „*transitional pain services*” [18]. Istotnym poczynionym już krokiem było włączenie bólu przewlekłego, niezależnie od przyczyny, do *International Classification of Diseases (ICD-11)* [1]. Mijemy nadzieję, że to zwiększy świadomość występowania CPSP i będzie sprzyjać badaniom w tym zakresie, jak również rozwojowi metod zapobiegawczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160: 45-52.
2. Tiippana E, Hamunen K, Heiskanen T, Nieminen T, Kalso E, et al. (2016) New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. *Scand J Pain* 12: 19-24.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 393: 1537-1546.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017) Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2: e588.
5. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M (2017) Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 33: 588-594.
6. Steyaert A, Lavand'homme P (2018) Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 78: 339-354.
7. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 1199-1213.
8. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, et al. (2010) Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 113: 639-646.
9. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 23: 455-460.
10. Schug SA, Peyton P (2017) Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKET trial. *Br J Pain* 11: 166-168.
11. Murphy GS, Szokol JW (2019) Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology* 131: 678-692.
12. Martinez V, Pichard X, Fletcher D (2017) Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 158: 775-783.
13. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, et al. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009642.
14. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A (2018) Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 159: 1696-1704.
15. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, et al. (2018) Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007105.
16. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, et al. (2014) Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 121: 591-608.
17. Koh JJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am* 101: 64-73.
18. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelson R, Shah BR, et al. (2015) The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 8: 695-702.
19. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1-2):167-71
20. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.

21. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 24;(7):CD008307.
22. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H, Katz J, Juni P, Laupacis A, Wijeyesundera D, Abdallah FW. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. *Pain.* 2018 Oct;159(10):1955-1971.

AUTORZY

Professor Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
University Hospital Muenster
Muenster, Germany

Professor Patricia Lavandhomme MD, PhD,
Department of Anesthesiology and Postoperative Pain Service
Cliniques Universitaires St Luc
Université Catholique de Louvain
Brussels, Belgium

RECENZENCI

Stephan A. Schug, MD
Emeritus Professor
University of Western Australia
Perth, Western Australia, Australia

Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC
Professor
Anesthesiology & Perioperative Medicine
Queen's University
Kingston, Ontario, Canada