

Czy ból ostry pooperacyjny pojawia się z powodu ustąpienia znieczulenia?

...a może czas na refleksje operatorów?

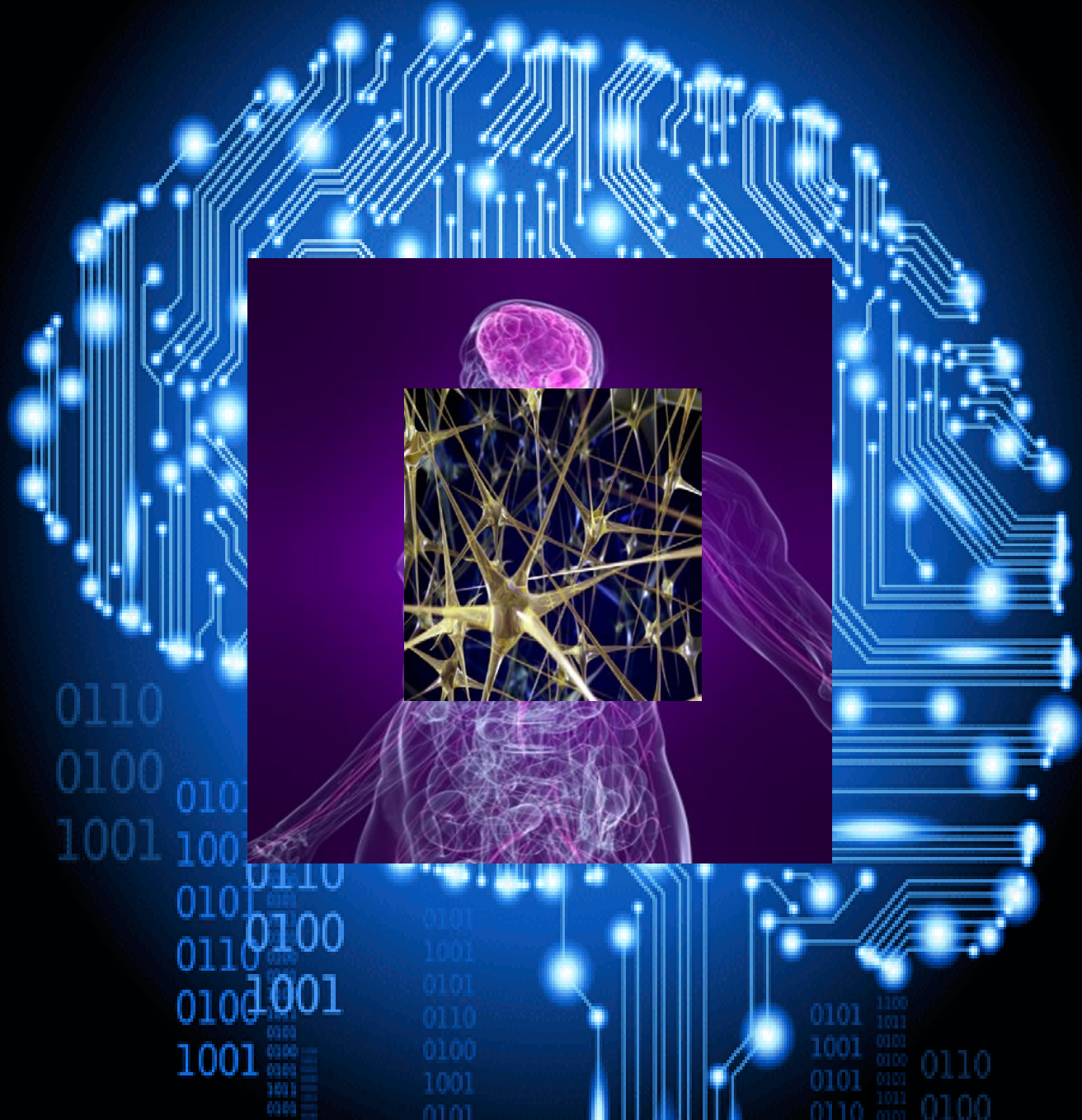
Jerzy Wordliczek

***Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum***



Analgezia ochronna (protective analgesia)

Analgezia zapobiegawcza (preventive analgesia)

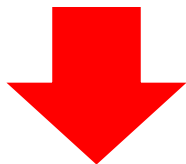
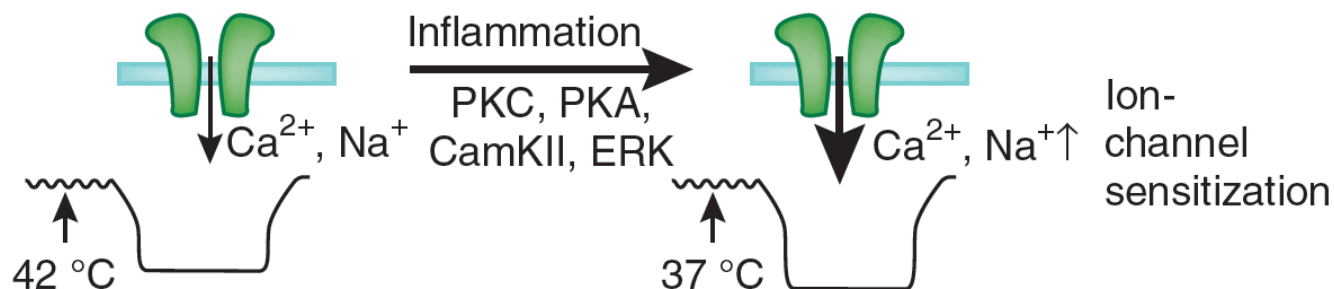


Czynnościowa neuro-plastyczność

Molekularna

np. modyfikacje procesów transkrypcji i/lub translacji

- **zmiana (wzrost) aktywności i liczby receptorów/kanałów jonowych**
- **obniżenie progu pobudliwości neuronów**
- **zmiana lokalizacji poszczególnych molekuł (*endocytoza*)**



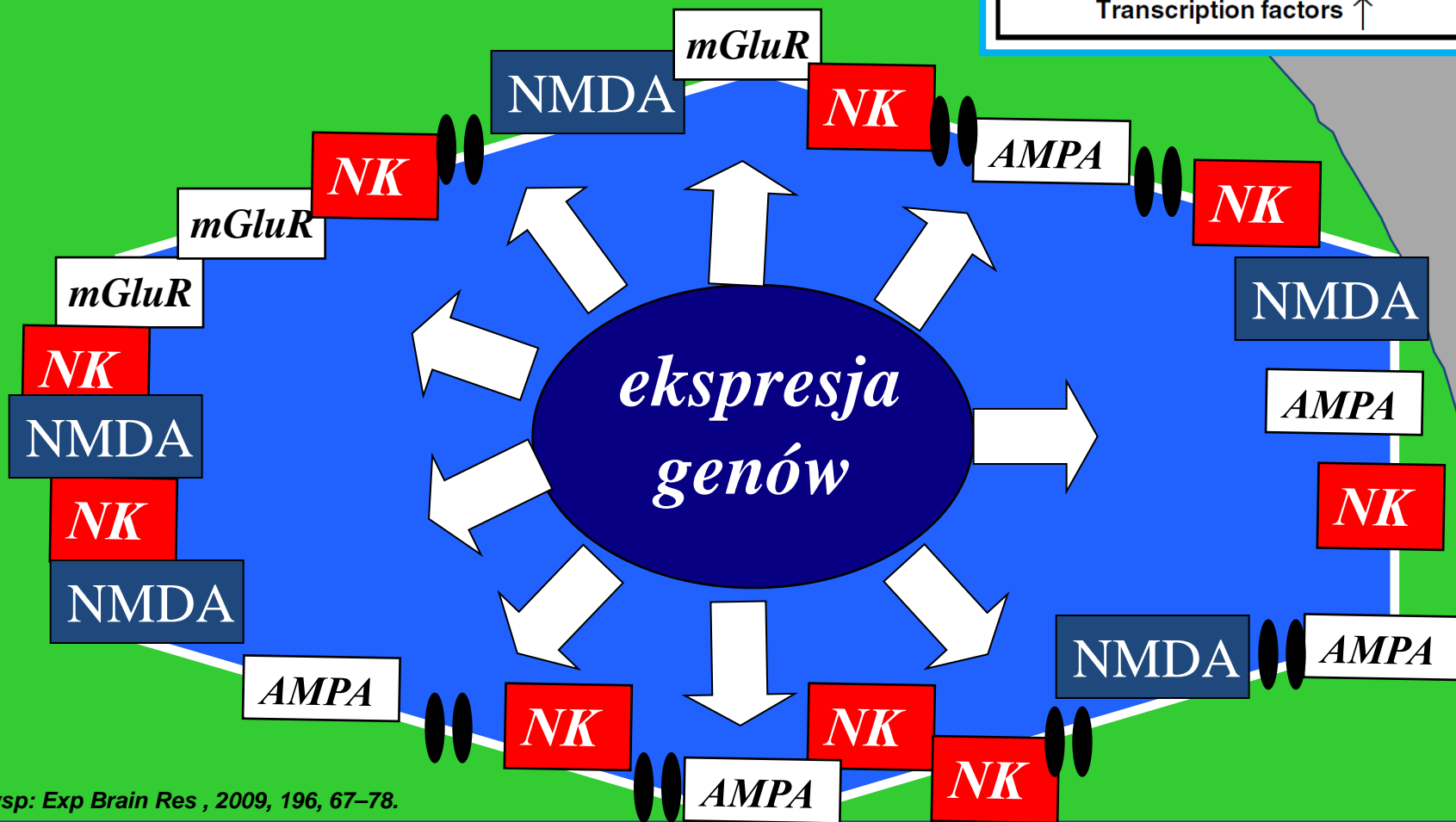
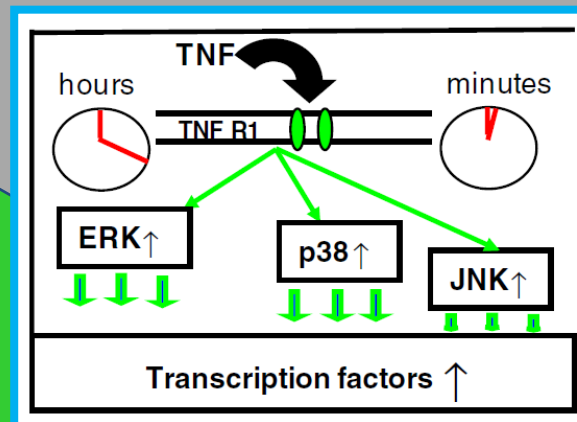
Ośrodkowa sensytyzacja

A δ C

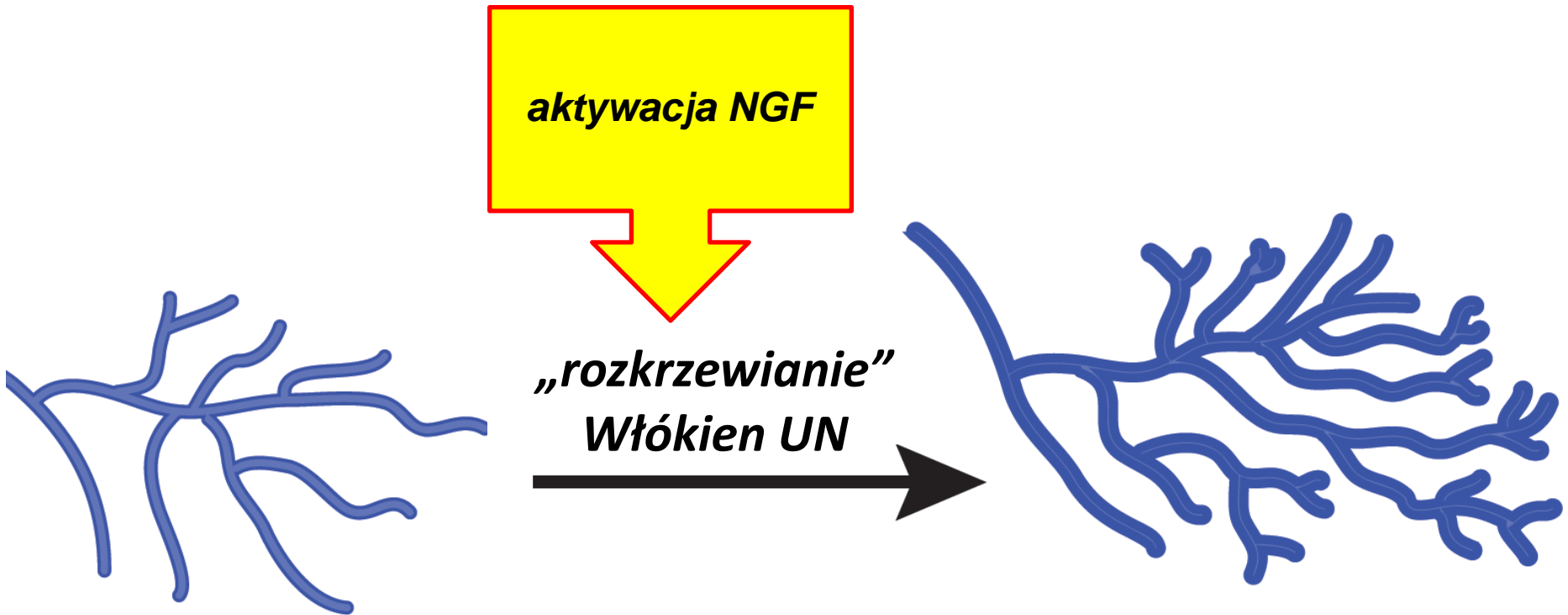
DRG

SP

EAA



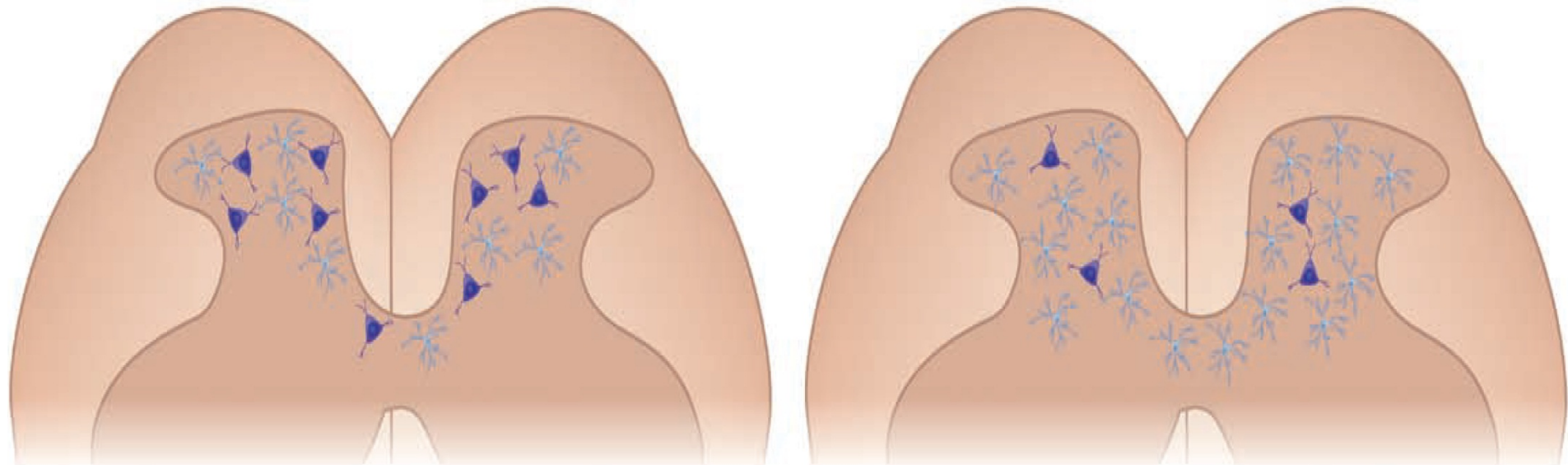
strukturalna neuro-plastyczność sieci neuronalnej

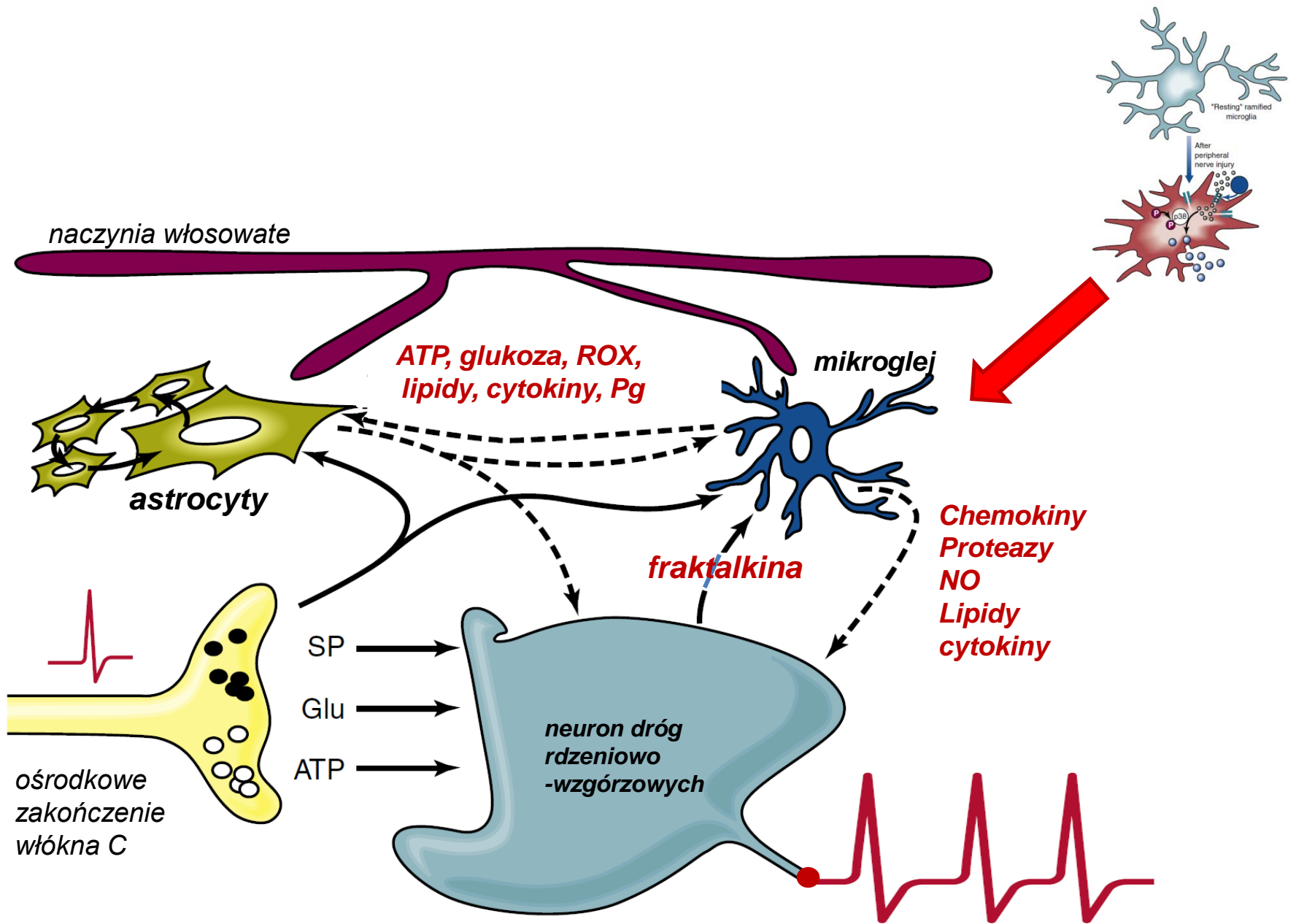


strukturalna neuro-plastyczność

Liczebność komórek

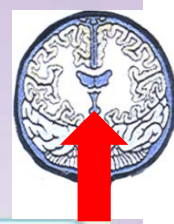
- *Proliferacja mikrogleju i astrocytów*
- *Utrata inter-neuronów hamujących*





„patologia”

Net input into brain ↑



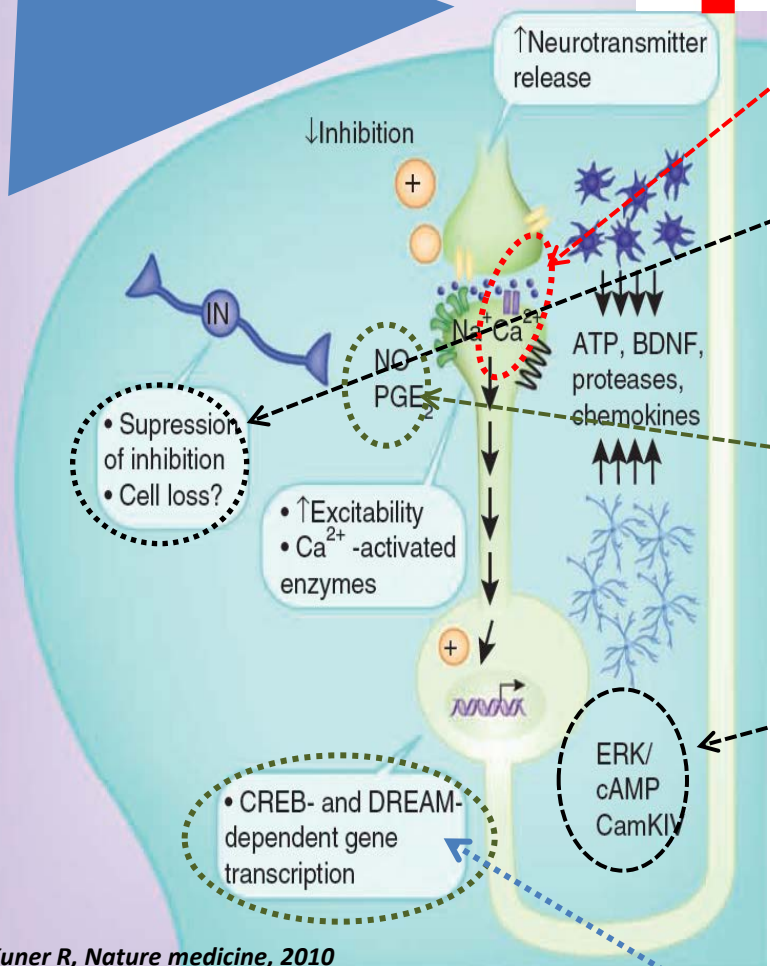
Informacja o stanie zapalnym w tkankach obwodowych indukuje w RT internalizację podjednostki GluA2 receptora AMPA co powoduje istotny **wzrost transportu jonów Ca** poprzez kanał jonowy sprzężony z AMPA

Selektywna **utrata GABAergiczných interneuronów w RT** w następstwie uszkodzenia nerwu powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy procesami hamowania i pobudzenia w strukturach układu nerwowego.

Zwiększenie aktywności enzymów zależnych od wzrostu stężenia jonów Ca w RT (COX-2, NOS) **indukuje uwalnianie pronocyceptywných neuroprzełożników (PgE2, NO)**.

Aktywacja kinaz (ERK, CaMKIV), oraz cAMP oddziałuje na **procesy transkrypcji genów bioracych udział w formowaniu „pamięci bólowej”** oraz indukuje długotrwałe zmiany w zakresie wrażliwości na ból (**obniżenie progu bólu**).

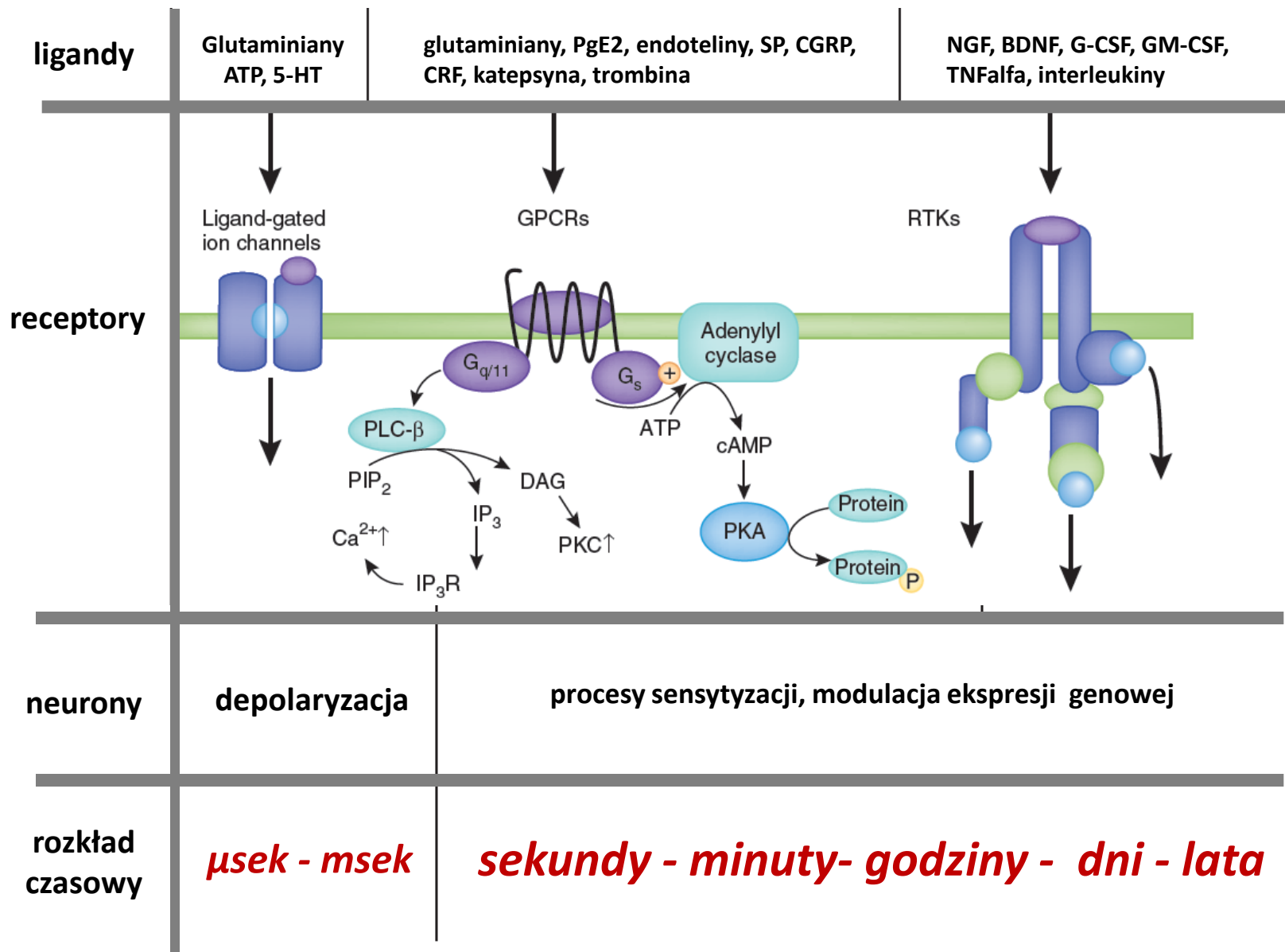
W jądrze komórkowym cAMP i ERK aktywują CREB, co indukuje **ekspresję genów kodujących białka związane z nocycępcją** (np. COX-2, TRPV1) oraz DREAM (**inhibitor transkrypcji**), który **hamuje ekspresję prodynorfiny w RT i nasila proces nocycępcji**.



Kuner R, Nature medicine, 2010

- Microglia
- Astrocytes
- NMDAR
- AMPA
- P₂X₃ receptors

Fig 4 . Overview of typical signaling pathways used by pronociceptive molecules that mediate disease-induced pain hypersensitivity





uszkodzenie nerwów

```
graph TD; A[uszkodzenie nerwów] --> B[upośledzenie funkcji VOK+C]; A --> C[wzrost ekspresji VONa+C (Nav 1.8, Nav 1.9)]; A --> D[wzrost ekspresji genowej w DRG]; A --> E[wzrost produkcji NGF powoduje nasilenie ekspresji VOCa++C, rozrost włókien nerwowych]; C --> F[obniżenie progu pobudliwości, ektopowe ogniska pobudzeń];
```

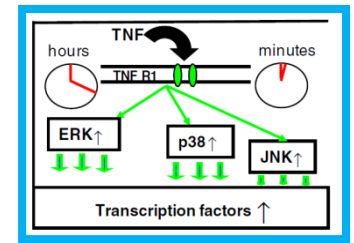
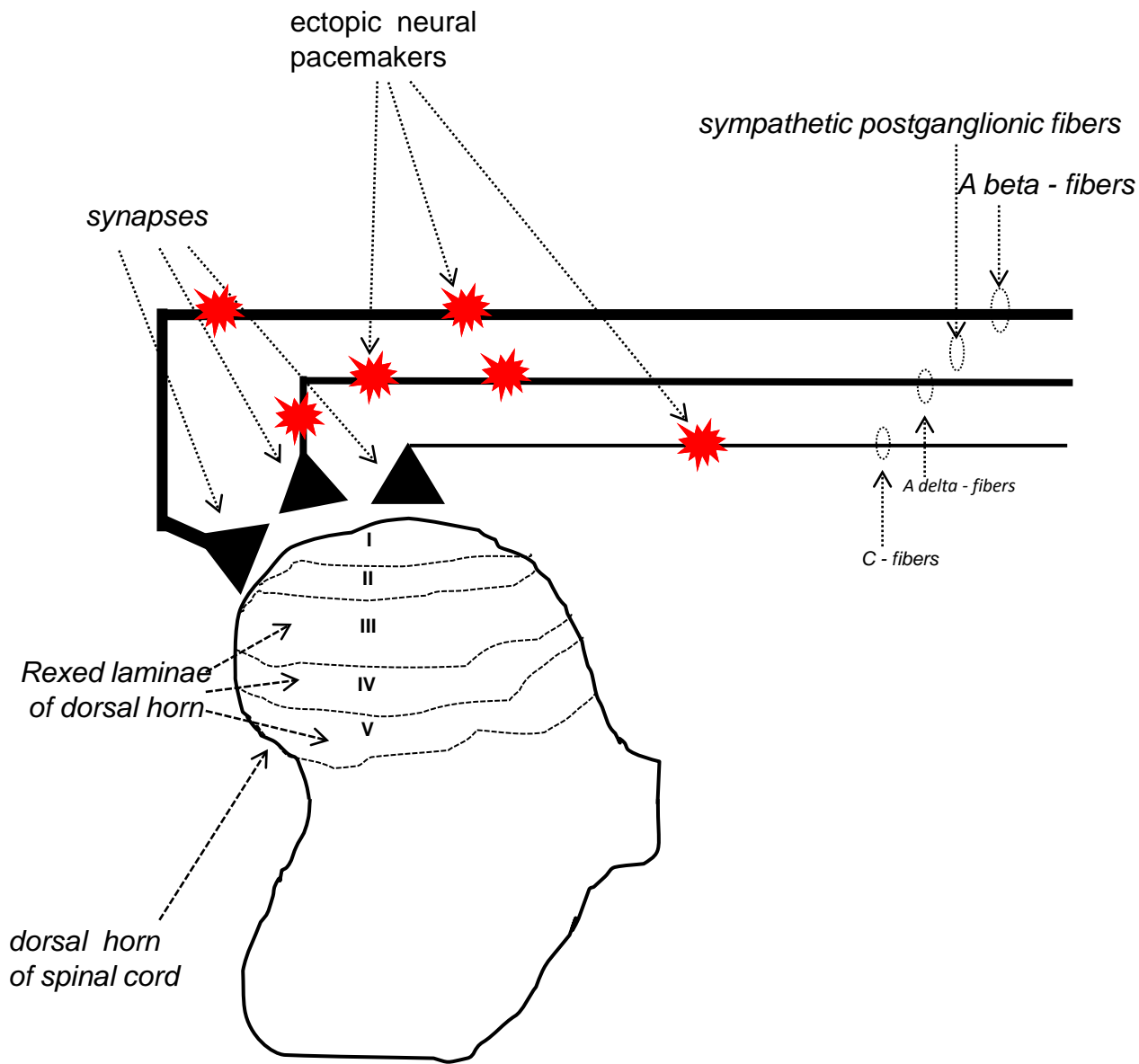
upośledzenie funkcji **VOK+C**

wzrost ekspresji **VONa+C** (Nav 1.8, Nav 1.9)

wzrost ekspresji genowej w DRG

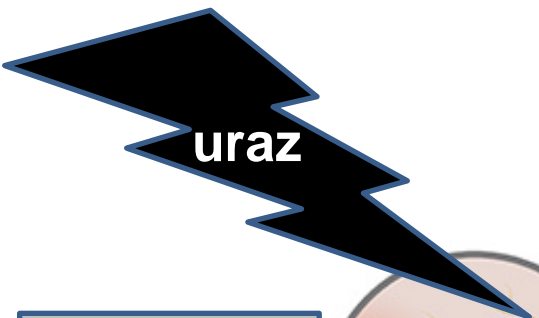
*obniżenie progu pobudliwości,
ektopowe ogniska pobudzeń*

wzrost produkcji **NGF** powoduje nasilenie ekspresji
VOCa++C , rozrost włókien nerwowych

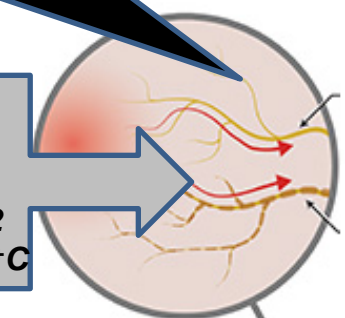


uśmierzanie bólu pooperacyjnego

Ból

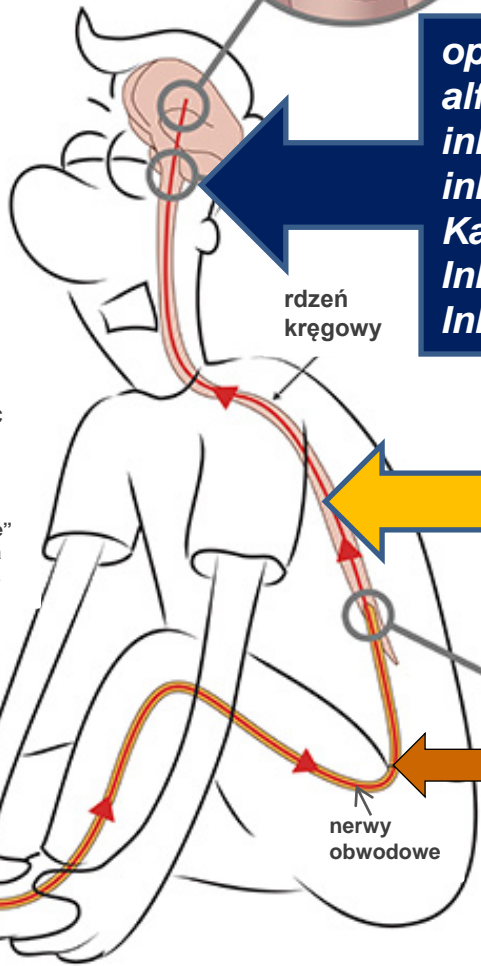


I.z.m
Opioidy
NLPZ
inhibitory COX-2
Inhibitory VONa⁺C



„wolne”
włókna C

„szybkie”
włókna
A delta



opioidy
alfa-2 agoniści
inhibitory COX-2
inhibitory NMDA
Kanabinoidy
Inhibitory VONa⁺C
Inhibitory VOCa⁺⁺C

I.z.m
opioidy
alfa-2 agoniści

I.z.m

synapsa

DRG

włókna aferentne

Analgezyja zapobiegawcza

(preventive analgesia)

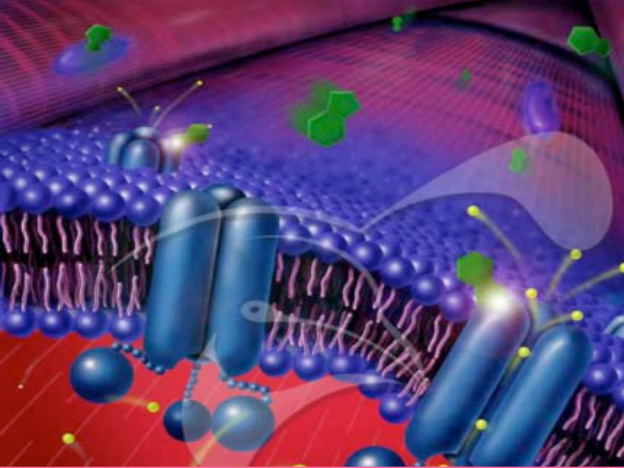
polega na stosowaniu w całym okresie około-operacyjnym

(przed-, śród- i po-operacyjnie) leczenia przeciw-bólowego

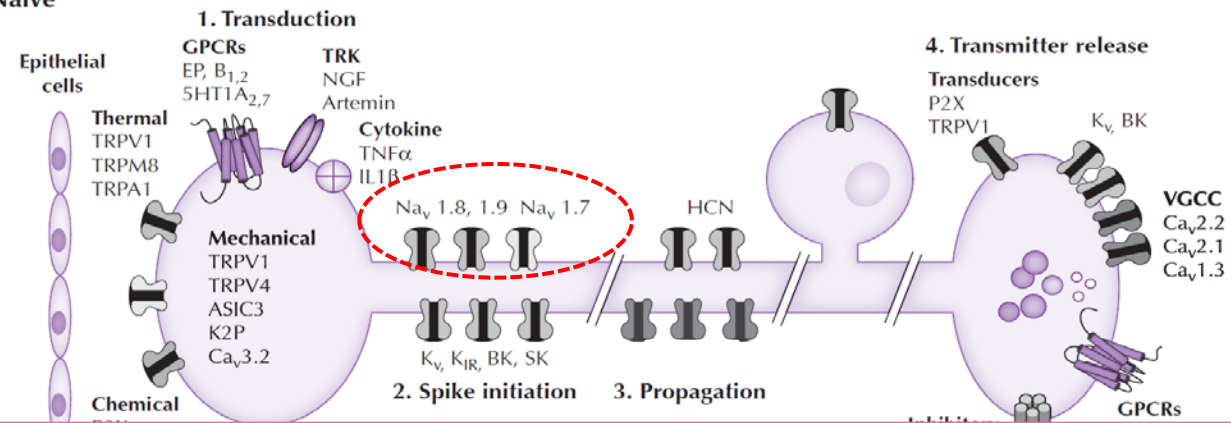
oraz leków hamujących rozwój hiperalgezji (*np. ketamina,*

GBP, kortykosteroidy, MgSO₄) a celem tego postępowania jest

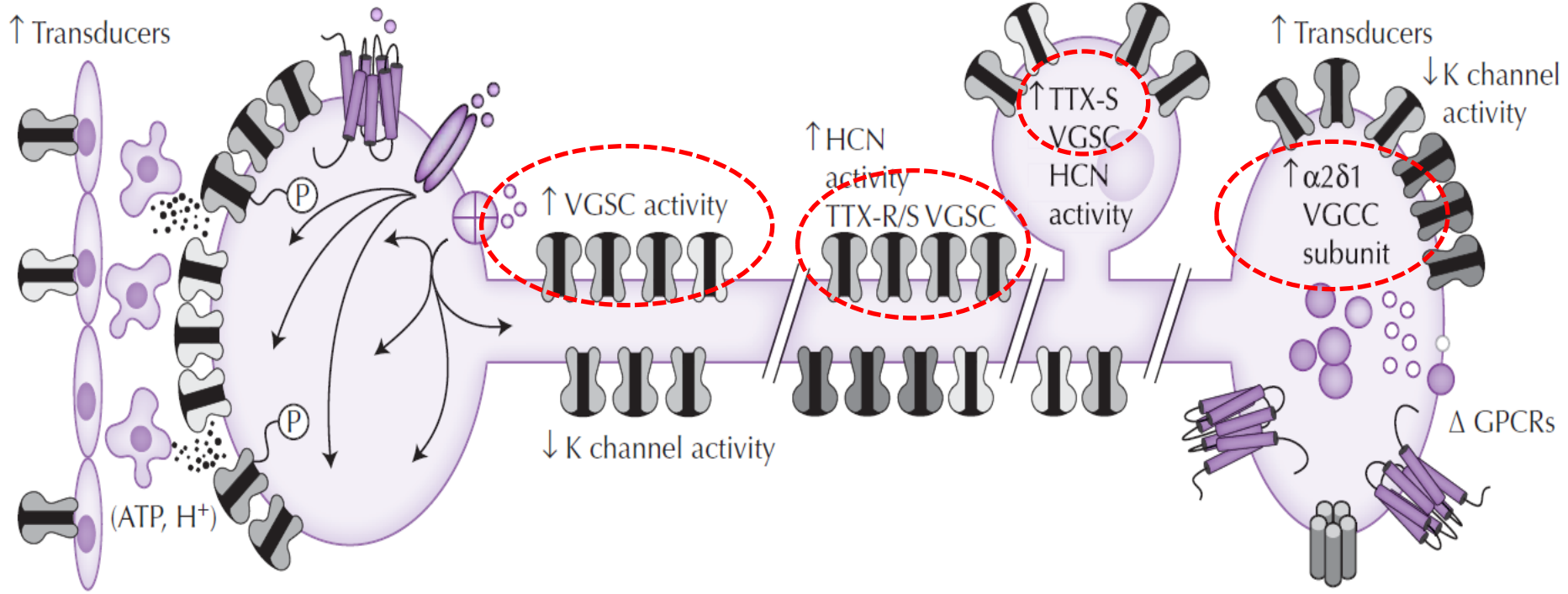
zahamowanie rozwoju sensytyzacji w OUN.

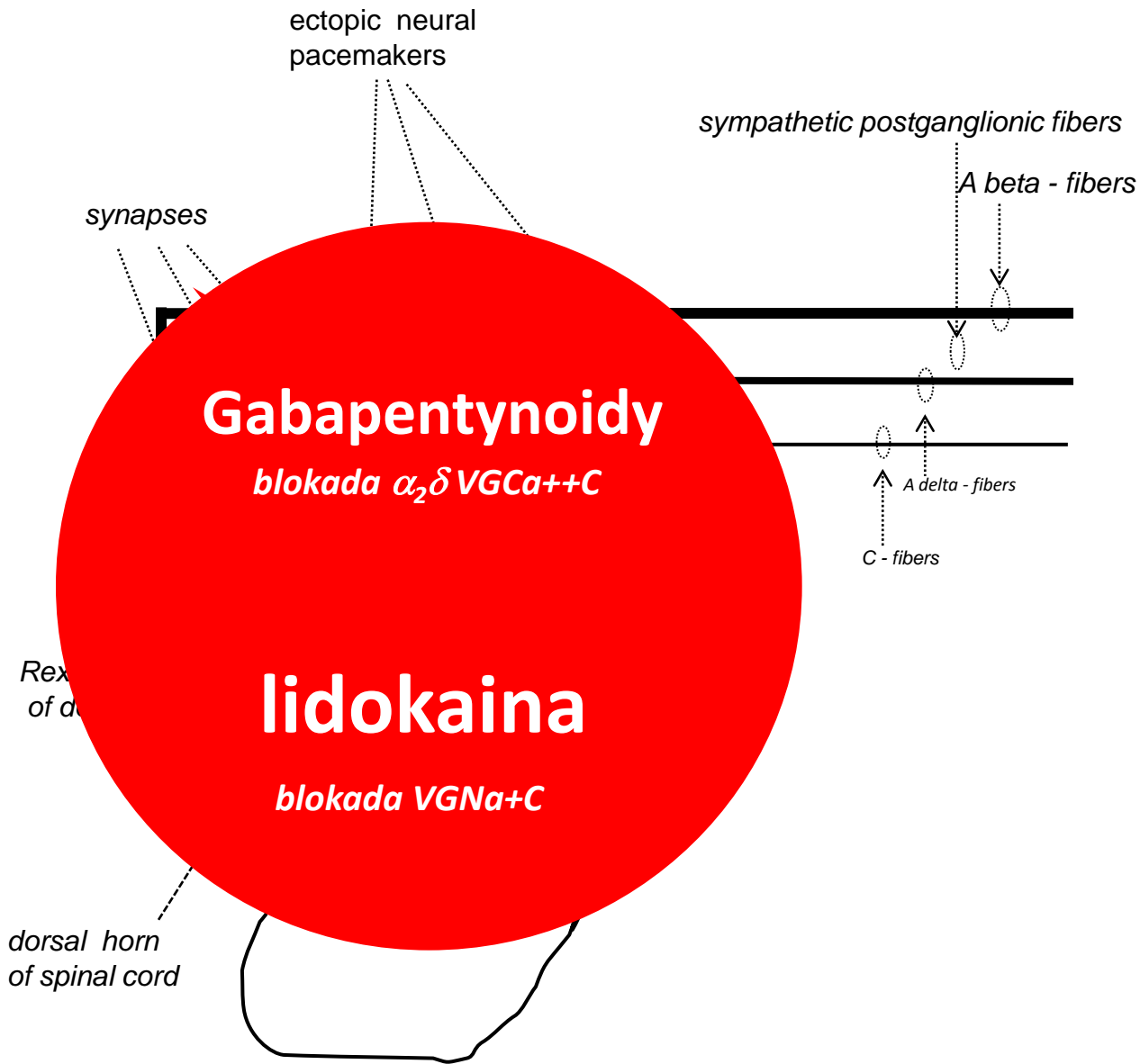


Naive

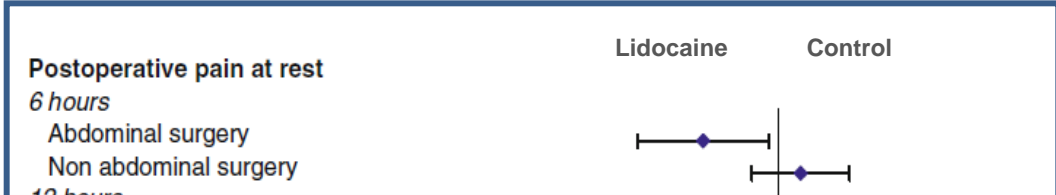


Peripheral nerve injury





Okolo-operacyjne podanie lidokainy i.v. (0.8-2 mg/kg m.c.)

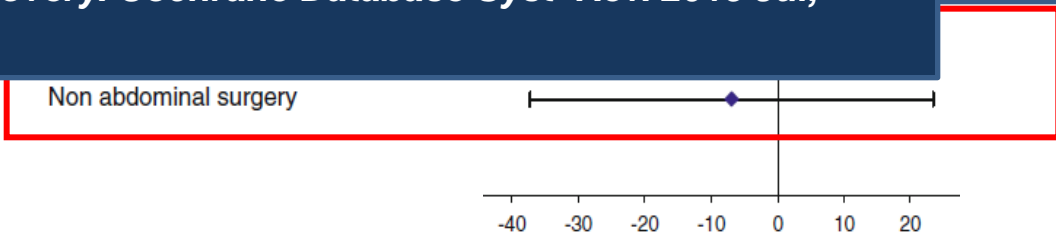


Nasi

...There is **low to moderate evidence** that this intervention, when compared to placebo, has an **impact on pain scores**, especially in the early postoperative phase. There is also limited evidence that this has further impact **on opioid requirements...**

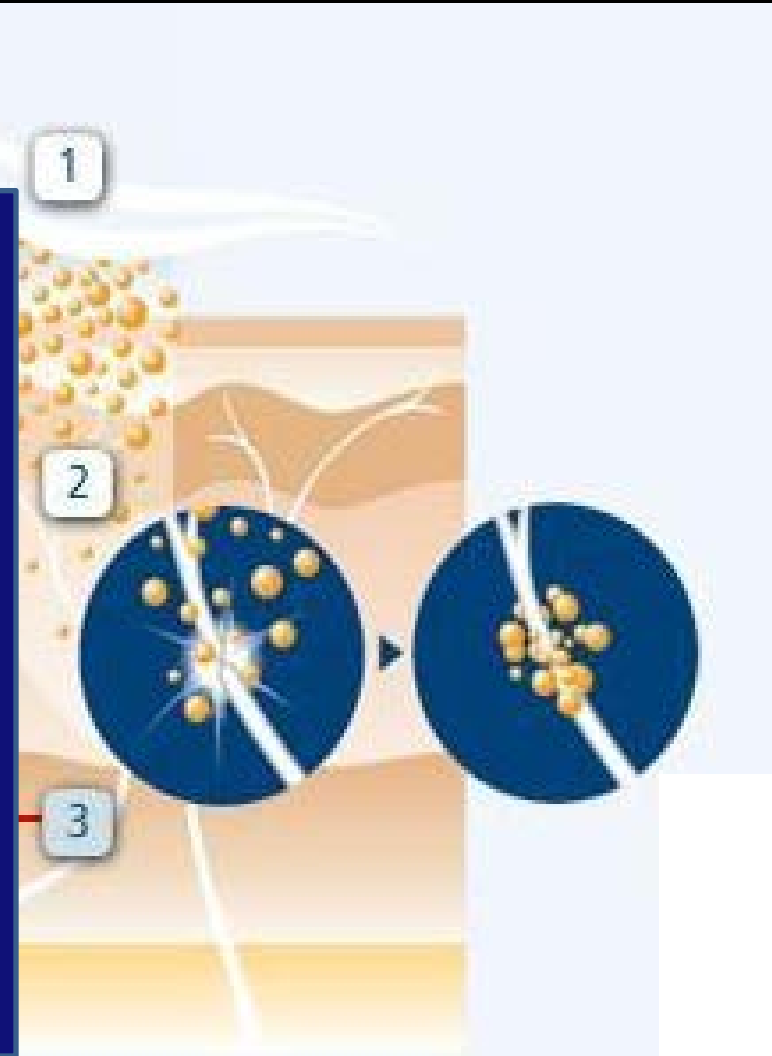
Kranke P i wsp: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul,

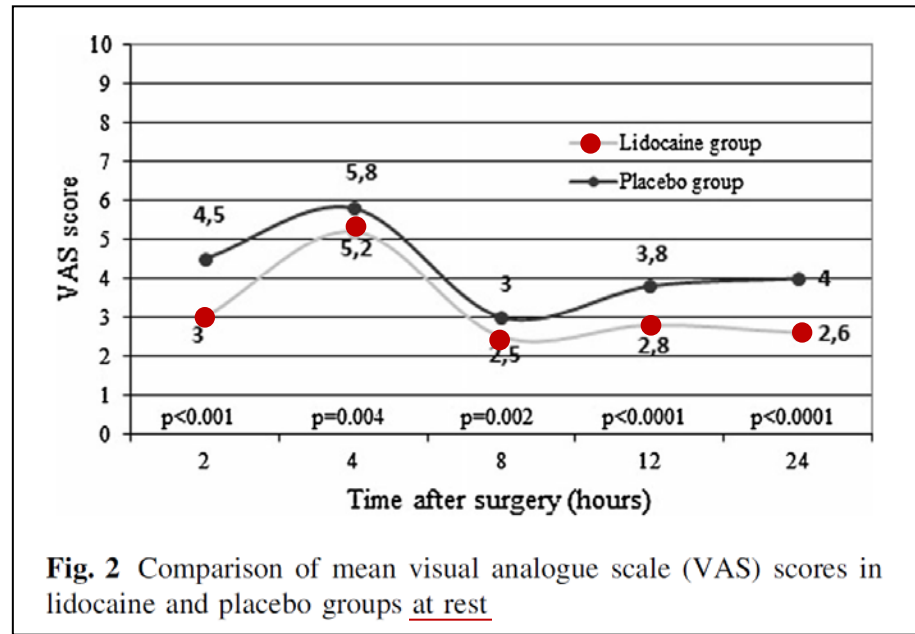
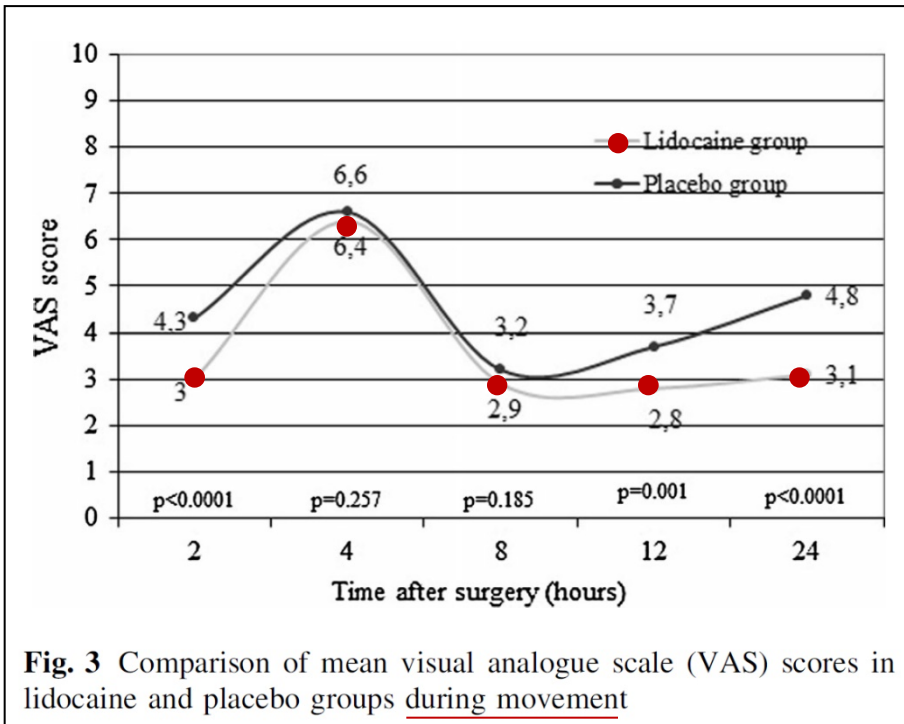
Zapotrzebowanie na morfinę



Mechanizm działania 5% lidokainy (w plastrze)

- Lidokaina uwalniana z plastra, wiąże się z wewnętrzną ścianą patologicznych VGSC powstającymi w zakończeniach nerwowych, oraz keratynocytach
- Hamuje ektopowe pobudzenia,
- Ale nie blokuje aferentnego przewodnictwa nerwowego (*brak np. odrętwienia*)





R. Tikuišis et al: Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Tech Coloproctol (2014) 18:373–380

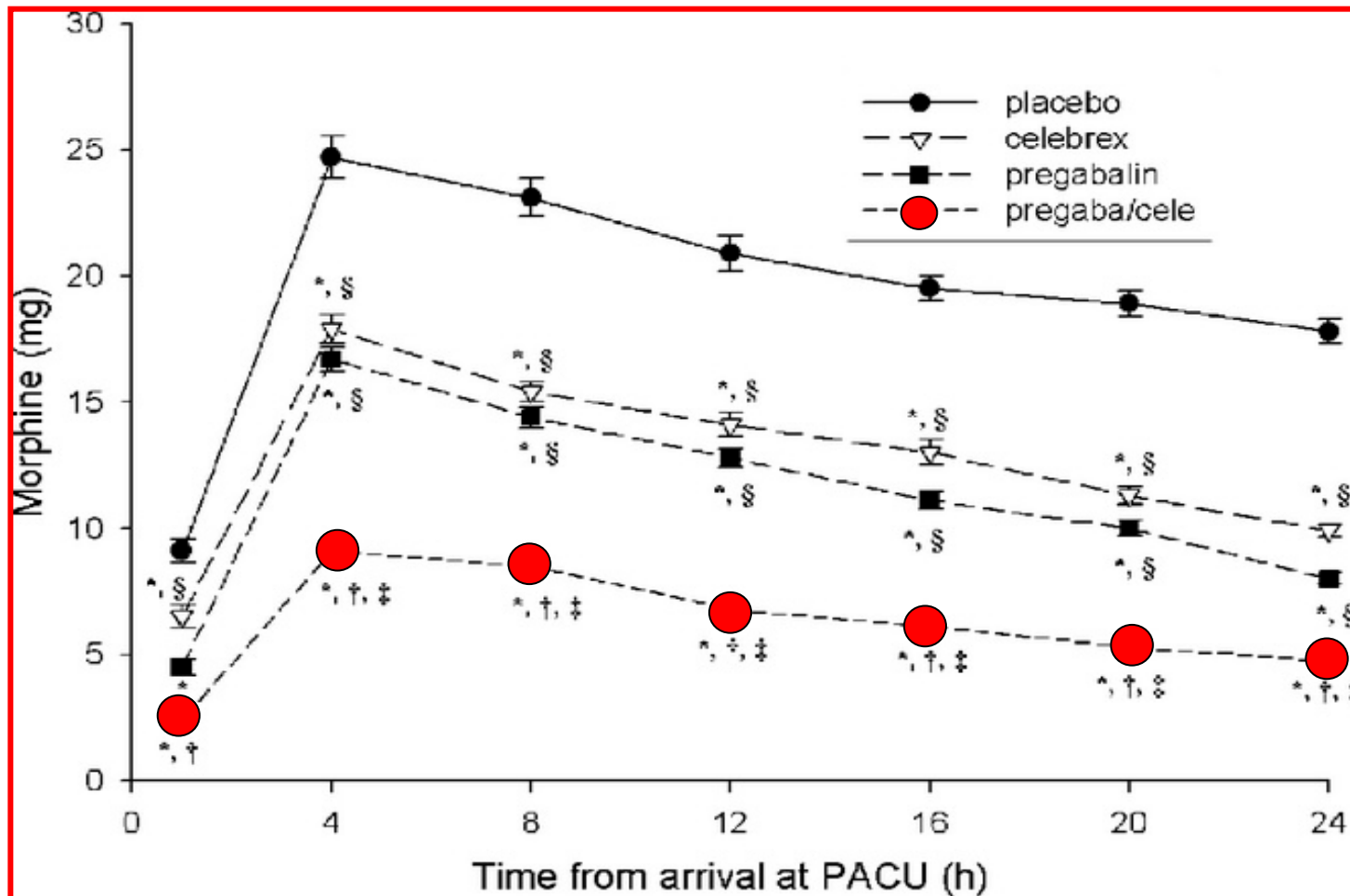
Commentary

PAIN[®]

Should we use gabapentin for postoperative pain control?

Dominique Fletcher^{a,b}, Valéria Martinez^{a,b}

PAIN 156 (2015) 2402–2403



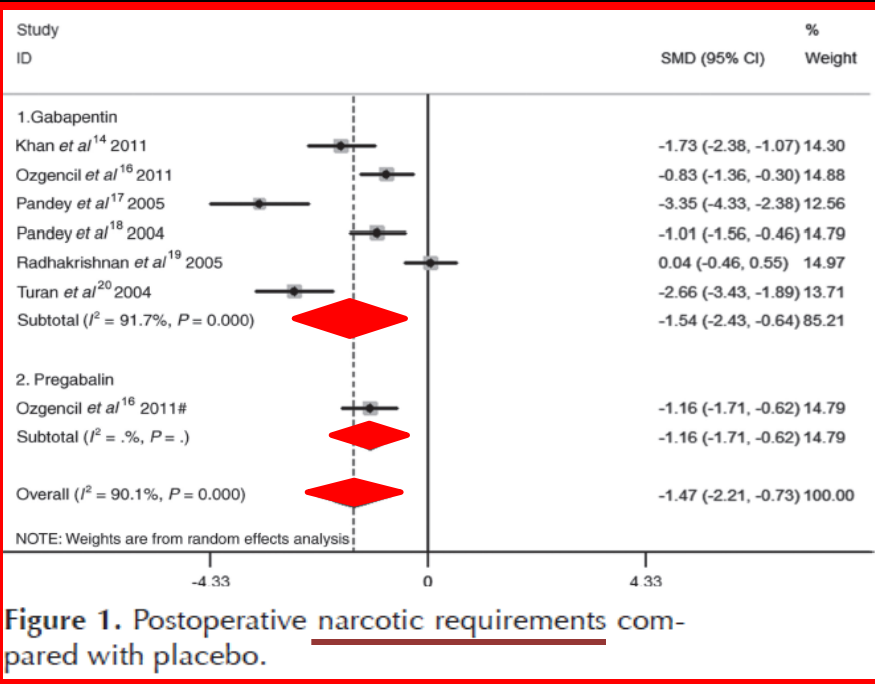


Figure 1. Postoperative narcotic requirements compared with placebo.

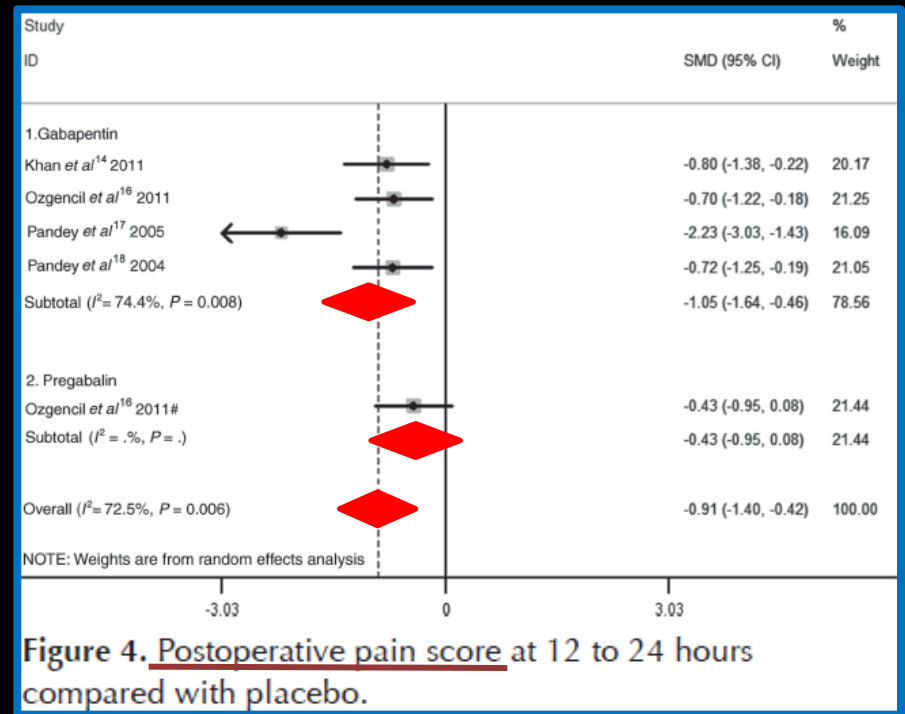
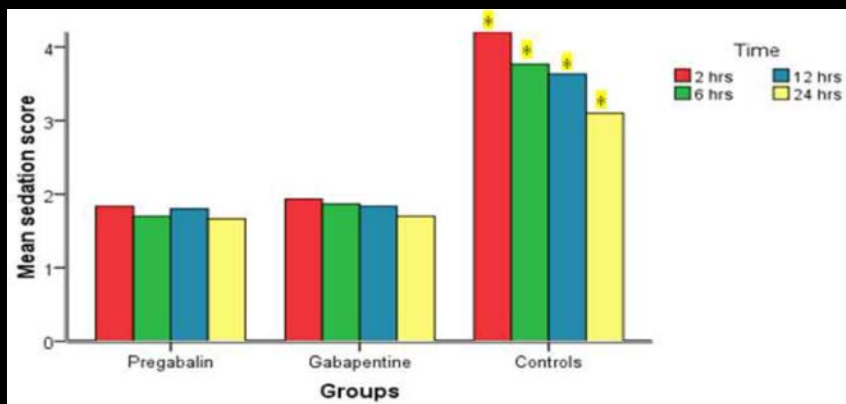


Figure 4. Postoperative pain score at 12 to 24 hours compared with placebo.

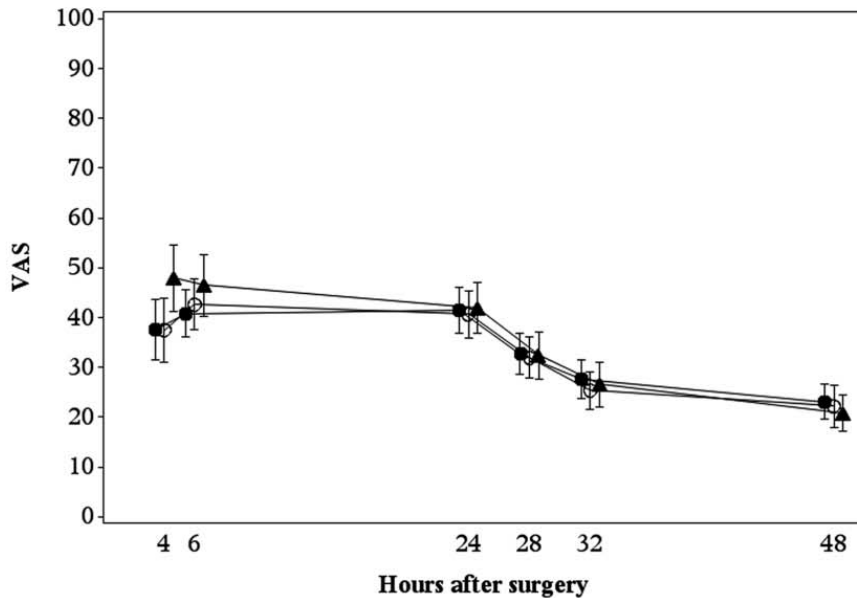


Lin Yu: Gabapentin and Pregabalin in the Management of Postoperative Pain After Lumbar Spinal Surgery A Systematic Review and Meta-analysis. Spine, 2013

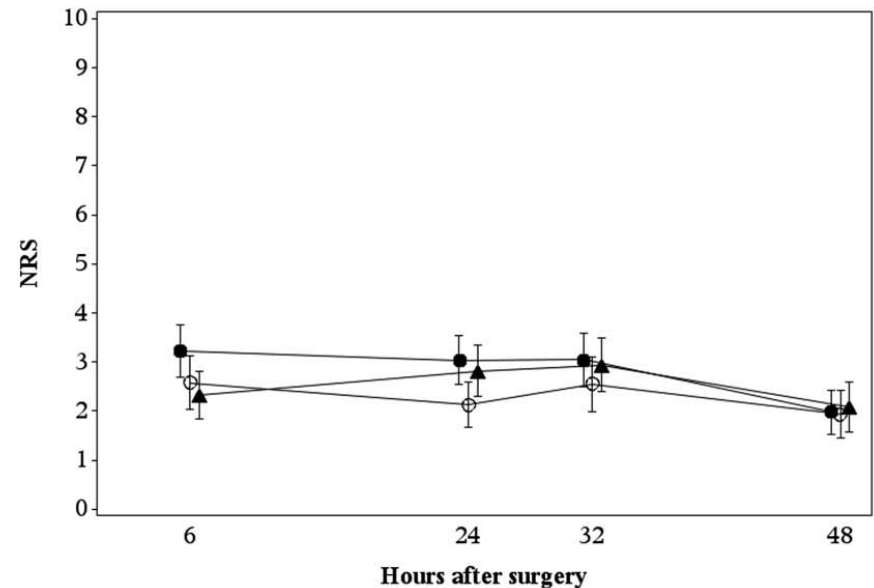
Bekawi MS i wsp: Clinical Study Evaluating Pregabalin Efficacy and Tolerability for Pain Management in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. Clin J Pain, 2015.

...In conclusion, gabapentin may have a limited if any role in acute postoperative pain management and should not be recommended as a standard of care.

Pain upon ambulation (5 m)



Sedation



Lunna TH, Kehlet H: Analgesic and sedative effects of perioperative gabapentin in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. PAIN 2015, 156 (Dec), 2438–2448.

Kortykosteroidy

Zahamowanie produkcji *PG, LT* (zablokowanie *PLA₂*)

Zmniejszenie reakcji zapalnej w neuronach

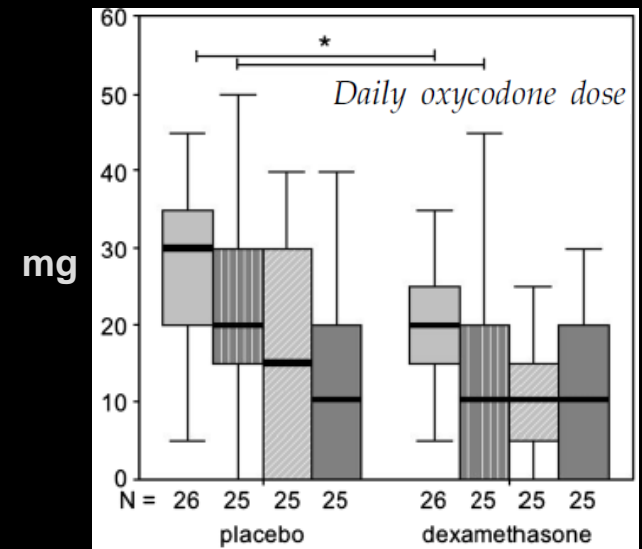
Zahamowanie aktywacji kaskady cytokin w R.T.

Ułatwienie procesów naprawczych w uszkodzonych neuronach

(działanie przeciwobrzękowe, zahamowanie reakcji cytotoksycznych)

Stabilizacja błon komórkowych neuronów

Działanie przeciwwymiotne



K. Mattila i wsp.: Dexamethasone decreases oxycodone consumption following osteotomy. AAS, 2010

zwiększone ryzyko krwawień z p.p.
uposledzenie procesów gojenia
immunosupresja
supresja funkcji kory nadnerczy



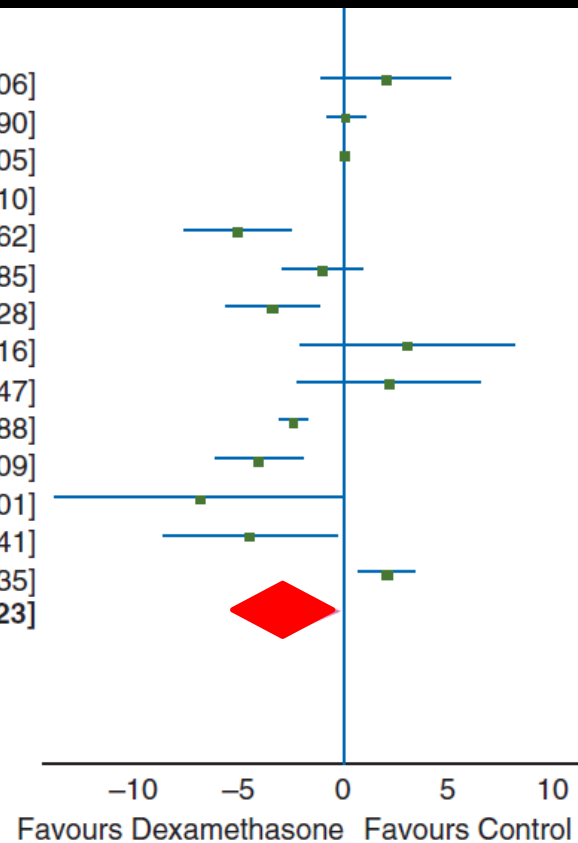
Kortykosteroidy zastosowane w analgezji multimodalnej zmniejszają zapotrzebowanie na opioidy i związane z nimi objawy niepożądane (*EBM, poziom I*),

opioid use (mg of morphine equivalents)

24 h opioid consumption

Bianchin 2007	8.53	6.75	36	6.57	6.75	37	7.0%	1.96 [-1.44, 5.06]
Biswas 2003	24.2	2.7	60	24.2	2.3	60	8.2%	0.00 [-0.90, 0.90]
Chen 2006	1.17	0.15	350	1.24	0.17	350	8.3%	-0.07 [-0.09, -0.05]
Elhakim 2002	21.6	4.2	120	34.8	3.2	60	8.1%	-13.20 [-14.30, -12.10]
Feroci 2010	5.7	6.59	51	10.9	6.72	51	7.3%	-5.20 [-7.78, -2.62]
Gautam 2008	17.85	5.28	94	18.96	5.8	48	7.7%	-1.11 [-3.07, 0.85]
Jokela 2009	9.33	5.05	90	12.83	5.48	30	7.6%	-3.50 [-5.72, -1.28]
Lee 2002	43	13	43	40	11.5	44	5.5%	3.00 [-2.16, 8.16]
Lee 2004	36	14.5	148	33.9	16	72	6.0%	2.10 [-2.27, 6.47]
Liu 1998	14.4	1.4	30	16.9	1	30	8.2%	-2.50 [3.12, -1.88]
Liu 1999	15.1	6.6	120	19.3	4.9	30	7.6%	-4.20 [-6.31, -2.09]
Sistla 2009	22.9	13.4	36	29.9	16.3	34	4.2%	-7.00 [-14.01, 0.01]
Thangaswamy 2010	60.1	6.9	37	64.7	7.7	18	6.2%	-4.60 [-8.79, -0.41]
Wattwil 2003	5	4	38	3	1.5	40	8.0%	2.00 [0.65, 3.35]
Subtotal (95% CI)			1253			904	100.0%	-2.33 [-4.39, -0.23]

Heterogeneity: $\tau^2 = 13.35$; $\chi^2 = 663.04$, $df = 13$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$
 Test for overall effect; $Z = 2.21$ ($P = 0.03$)

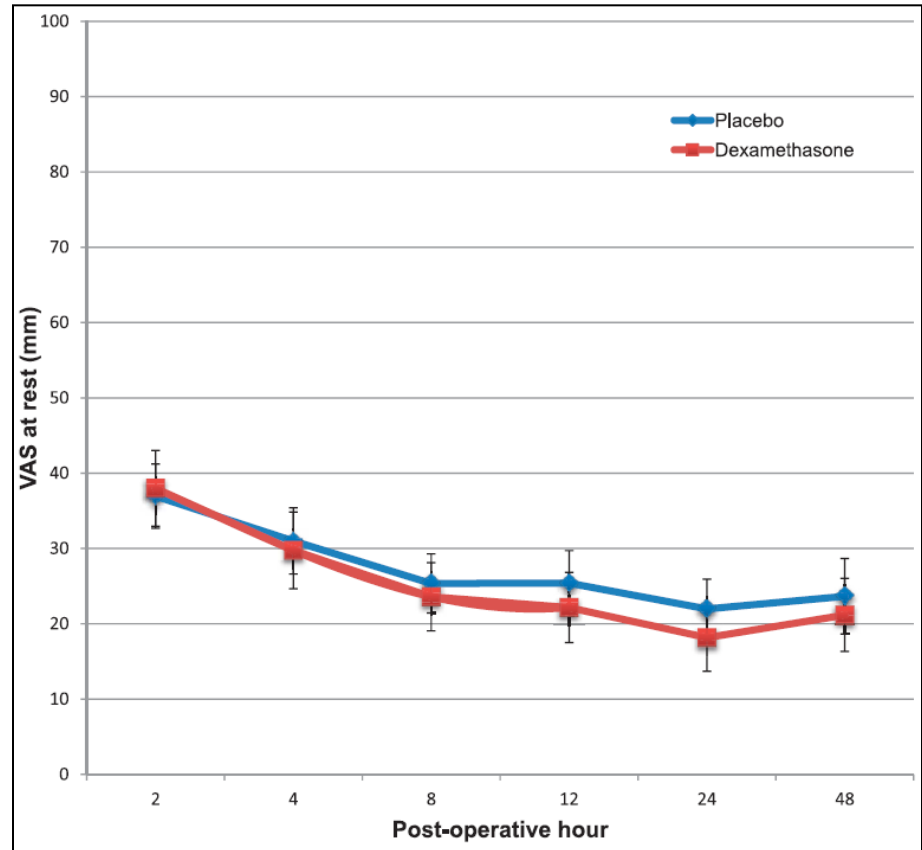
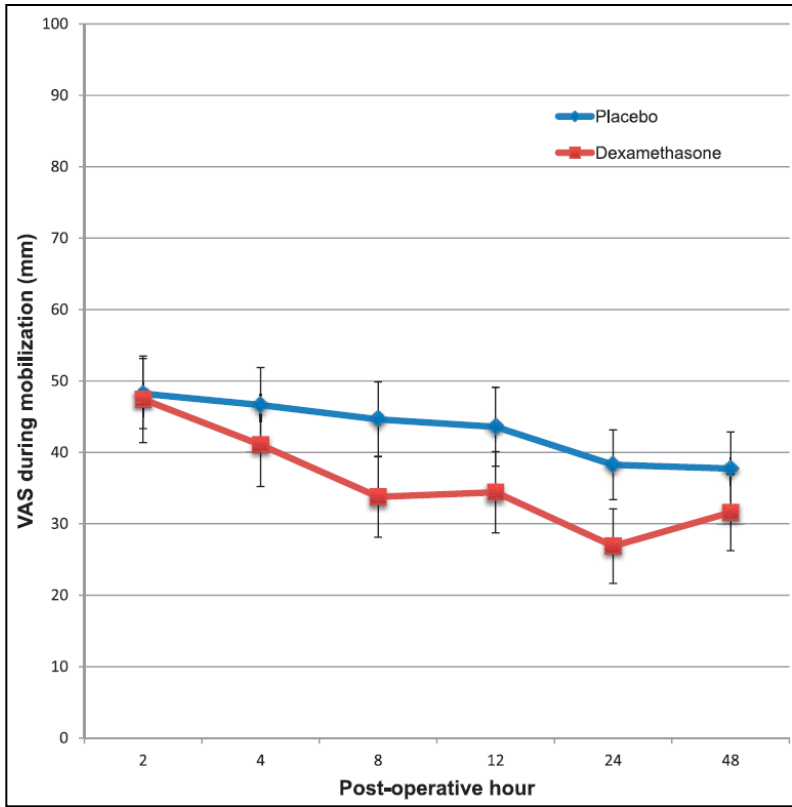


dekametazon iv – 0.1 mg/kg m.c. przed-operacyjnie

N. H. Waldron: Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia, 2013, 110 (2): 191–200

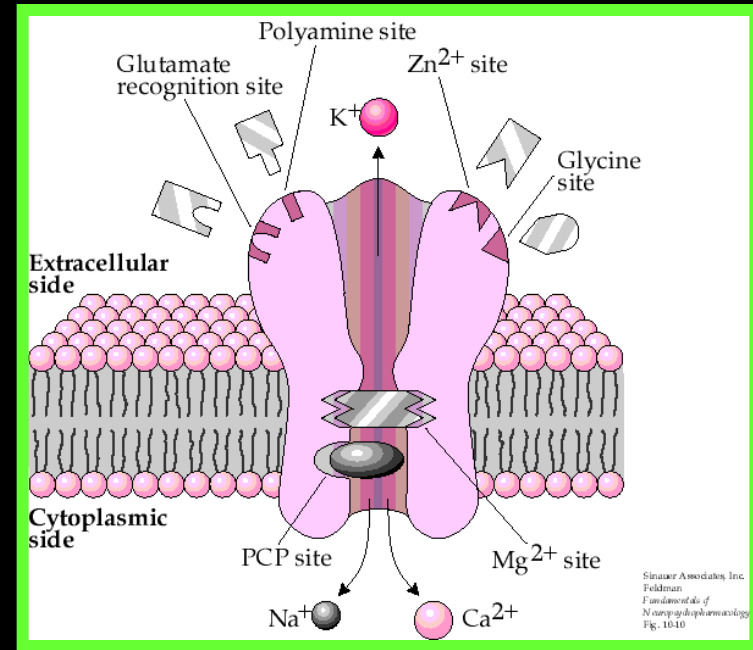
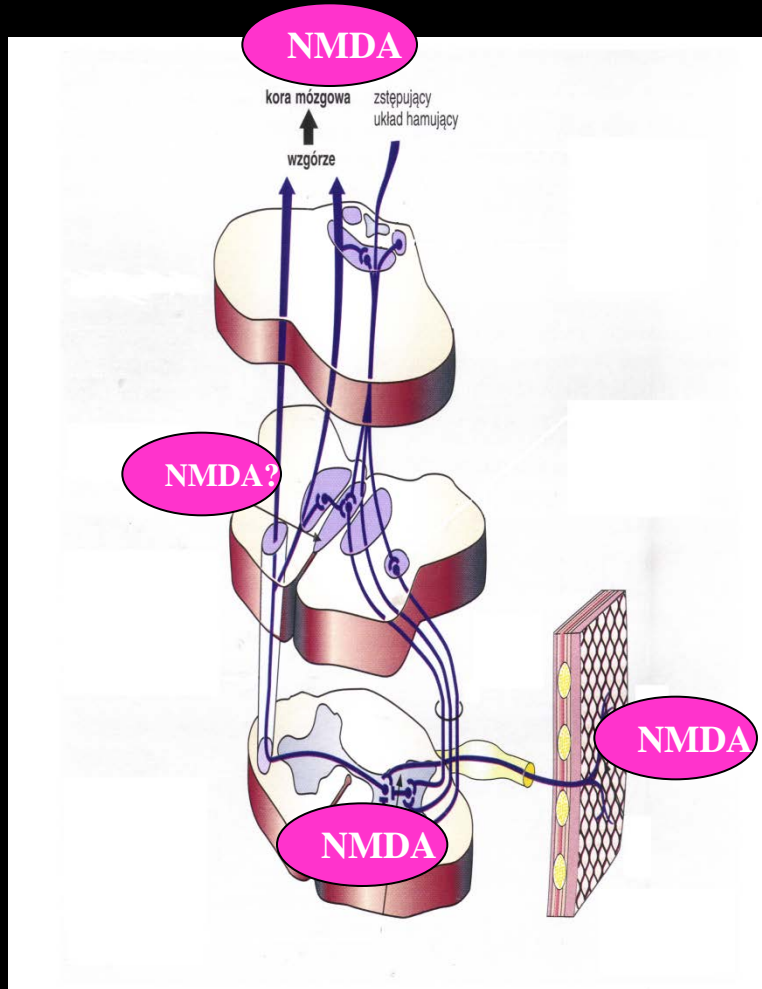


16 mg IV dexamethasone

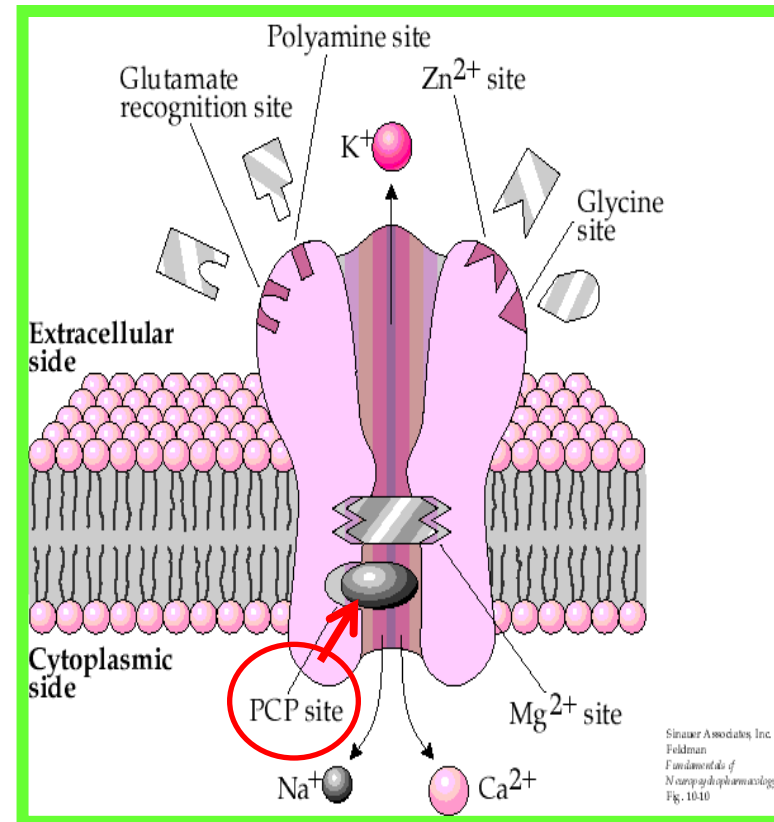
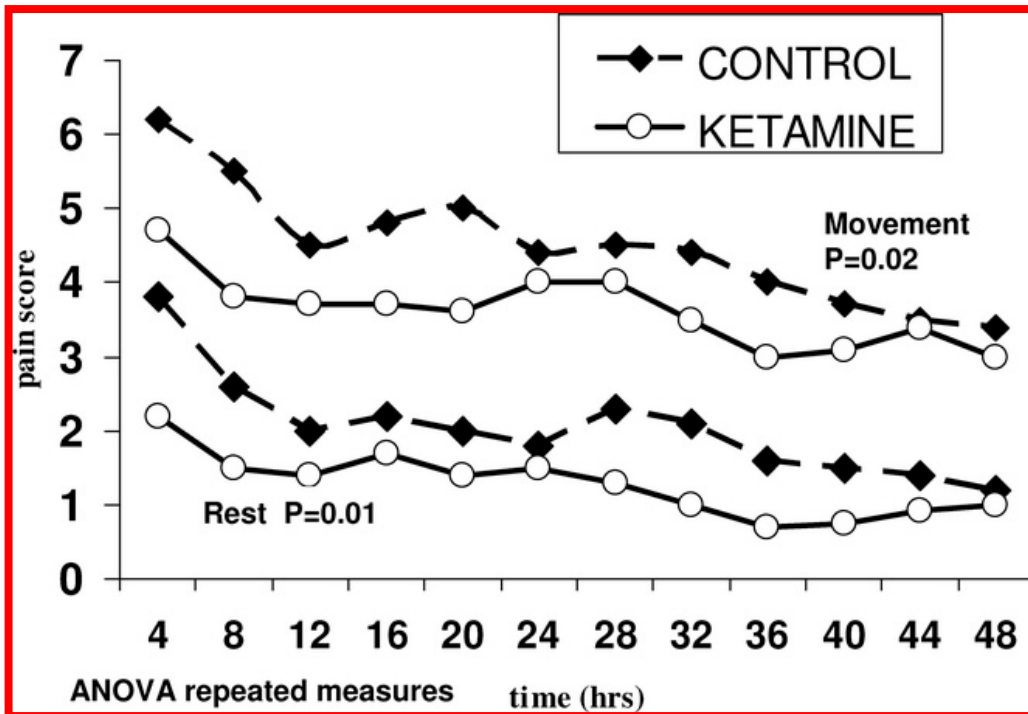


Nielsen RV i wsp: Preoperative dexamethasone reduces acute pain after lumbar disk surgery: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. PAIN 2015, 156 (Dec), 2538–2544.

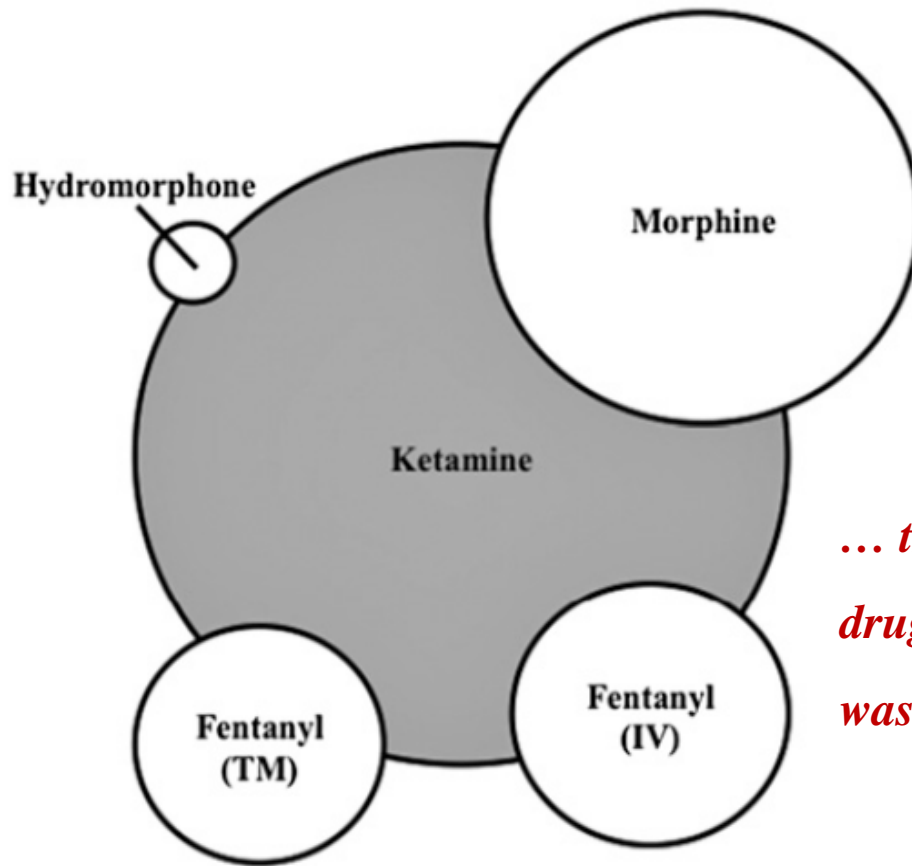
Receptor NMDA



...ketamine was given as a bolus (0.35 mg/kg), followed by ketamine infusion of 0.2 mg/kg/h for the first 2 hours, and then 0.12 mg/kg/h for 24 postoperative hours.



Grady MV i wsp: The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. Anesth Analg, 2012, 115(5):1078-1084.



... the most frequently observed combination of drugs was ketamine and morphine. The i.v. route was used for 55% of drug administrations.

NMDA-receptor antagonists

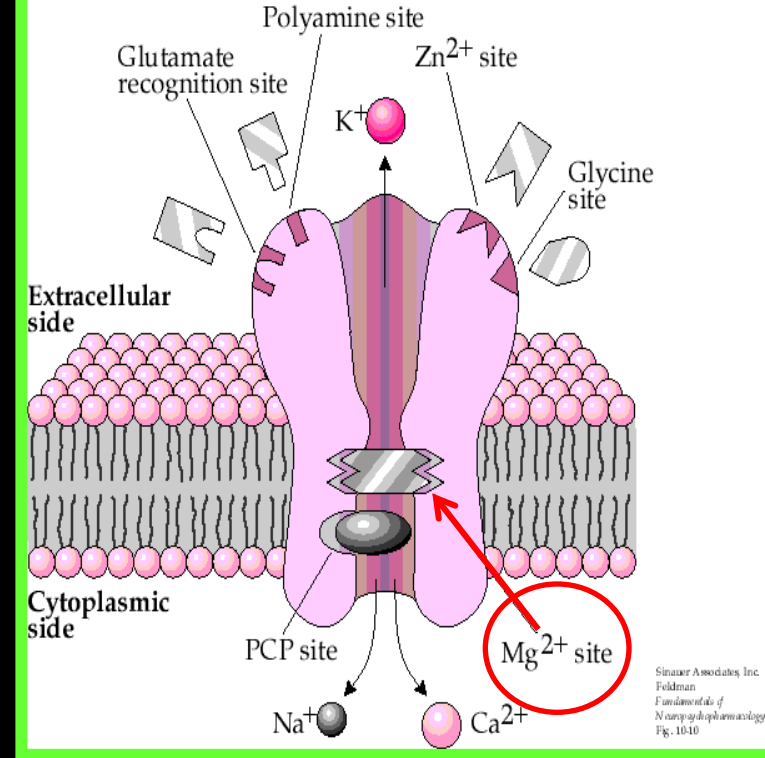


Perioperative low-dose ketamine used in conjunction with PCA morphine is ***opioid-sparing*** and reduces the incidence of ***nausea and vomiting*** (Level I)

Ketamine have ***preventive analgesic effects*** (Level I).

Mg SO₄:

- **dożylnie, 40 mg/kg + 10 mg/godz. i.v.**
- **podpajęczynówkowo, w dawce 50 mg**



- **w blokadach nerwów obwodowych i splotów,**
w dawce 10-20 ml 15% roztw.+ LZM
- **w odcinkowym znieczuleniu dożylnym, 10 ml 15% roztw.+ LZM**

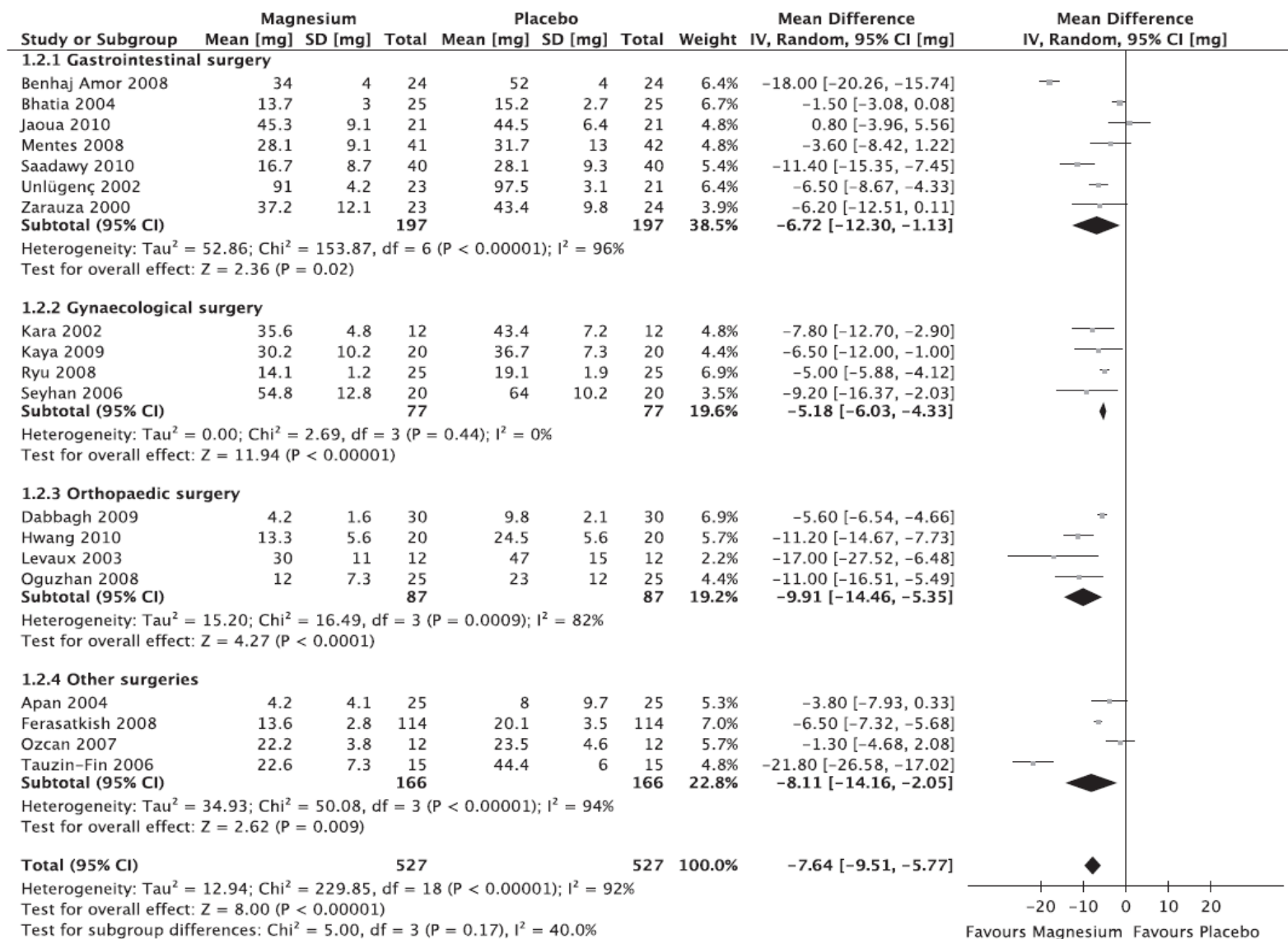
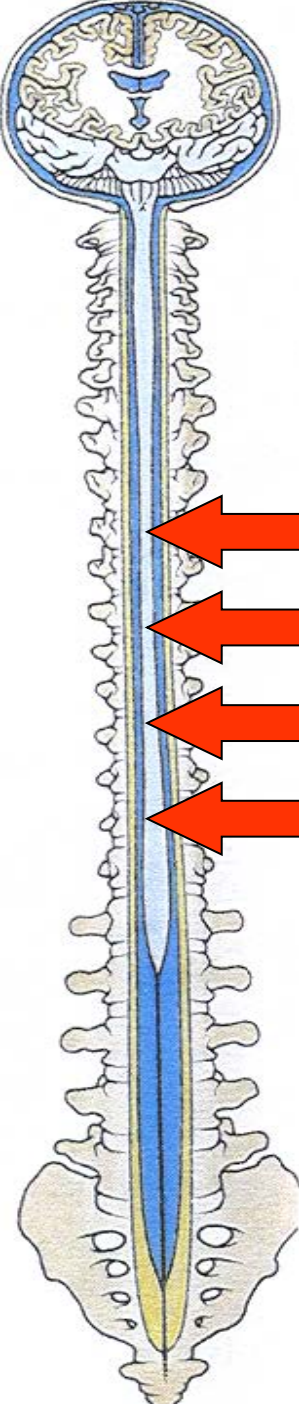


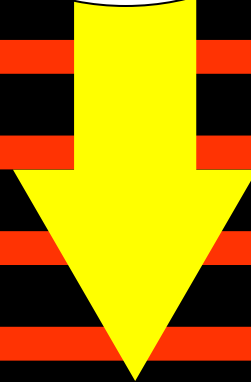
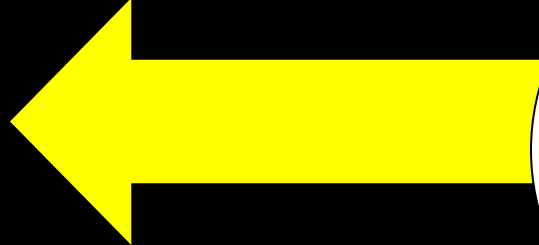
Figure 3 Cumulative intravenous morphine consumption at 24 h postoperatively according to the type of surgery.

E. Albrecht: Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. Anaesthesia, 2013, 68, 79–90.,



**ANALGEZJA
ZBILANSOWANA**
(*multi-modalna*)

OPERACJA



Analgezia ochronna (*protective analgesia*)

jest rozbudowaną koncepcją „analgezji z wyprzedzeniem” i polega na Stosowaniu w całym okresie około-operacyjnym (przed-, śród- i po-operacyjnie) bardzo intensywnego / agresywnego leczenia przeciwbólowego, którego celem jest zahamowanie rozwoju sensytyzacji w OUN.

Działanie Leków Znieczulenia Miejscowego (*LZM*)

1. Blokada transmisji informacji nocyceptywnej

2. Zmniejszenie neurogennego zapalenia

- *hamowanie aktywacji limfocytów i granulocytów*
- *hamowanie agregacji płytek*
- *hamowanie uwalniania PLA_2 , histaminy oraz nadtlenców*

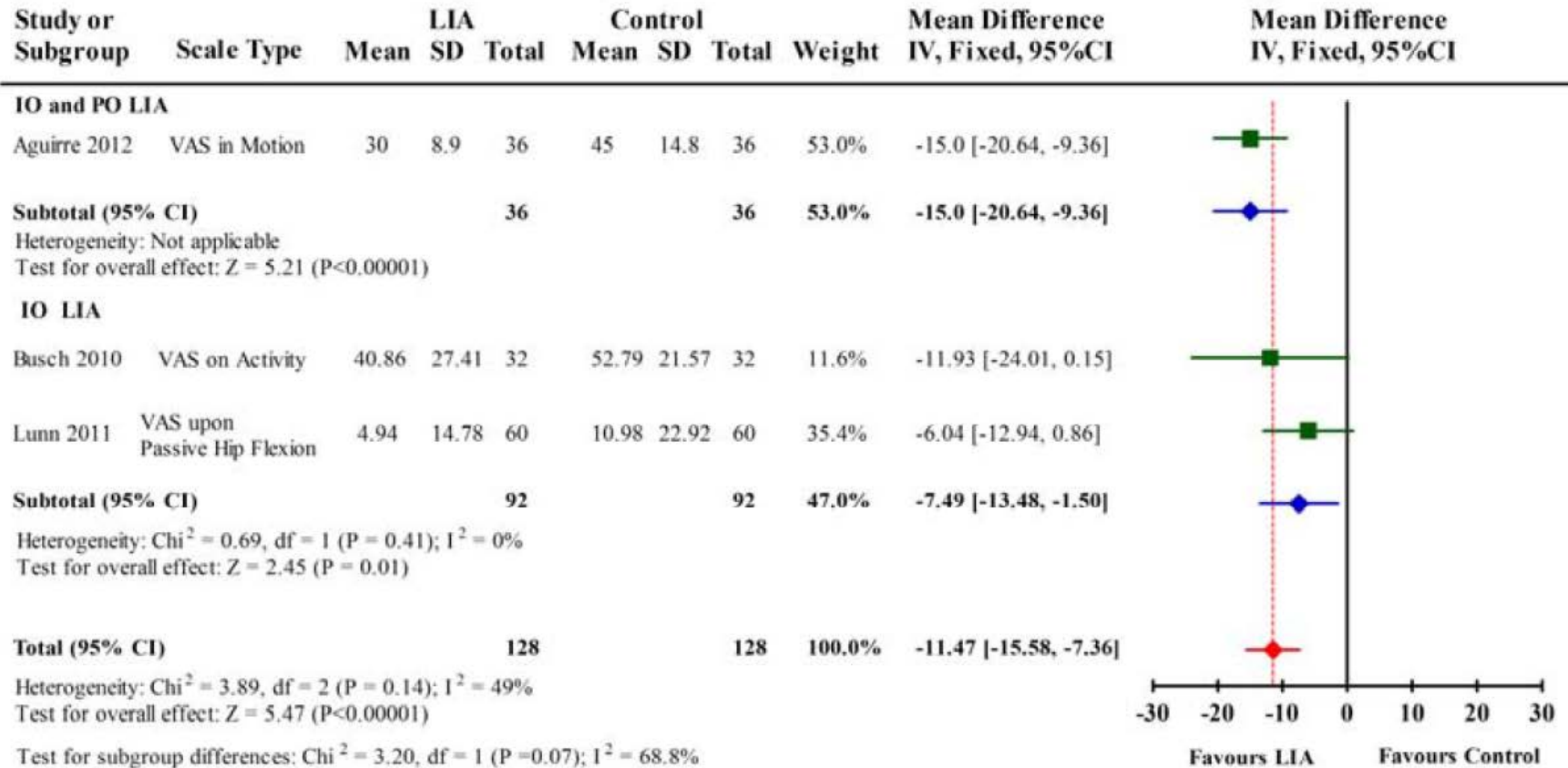
...The overall results showed a strongly positive effect of local anesthetics, by either route, for suppressing postoperative pain scores and analgesic (opiate) consumption...

Barreveld A i wsp: Protective Analgesia by Local Anesthetics: The Reduction of Postoperative Pain by Peripheral Nerve Blocks and Intravenous Drugs. Anesth Analg 2013,116, 1141–1161.

anestezjolog i chirurg

razem czy osobno ?

Pain Scores on Motion



Preemptive scalp infiltration with 0.5 % ropivacaine and 1 % lidocaine reduces postoperative pain after craniotomy

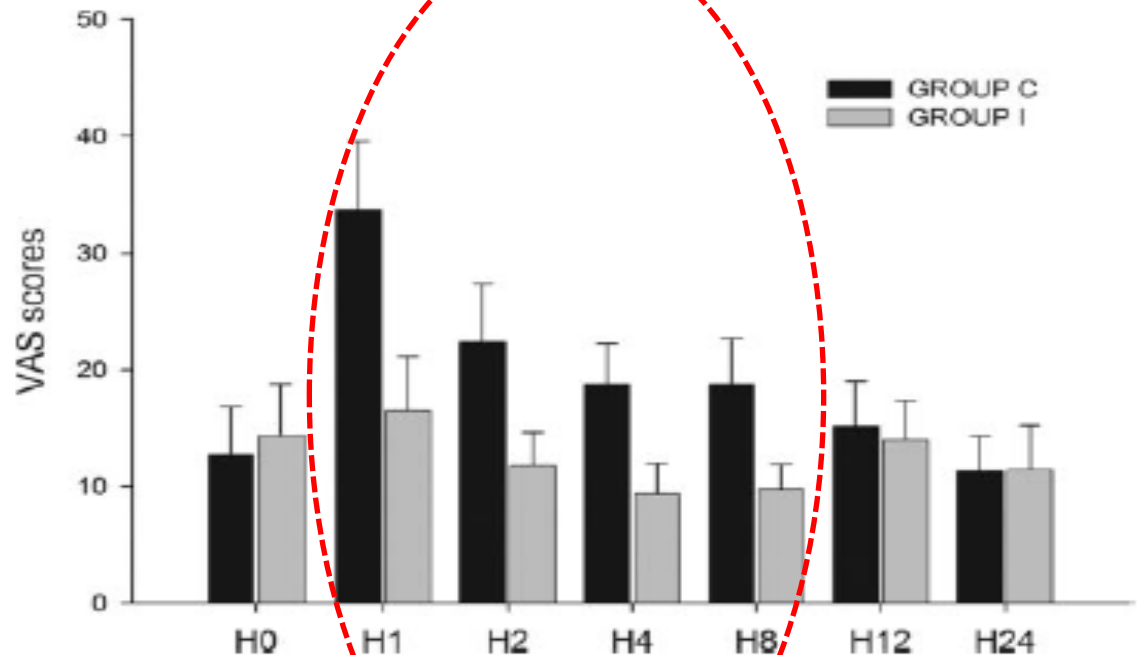


Figure 1. Representation of means \pm SE. Visual analog scale scores between groups. Black bars represents the control (C) group and gray bars the infiltration (I) group. Repeated measures analysis of variance shows a statistical difference ($P = 0.046$ with Bonferroni correction). H0 = extubation time.

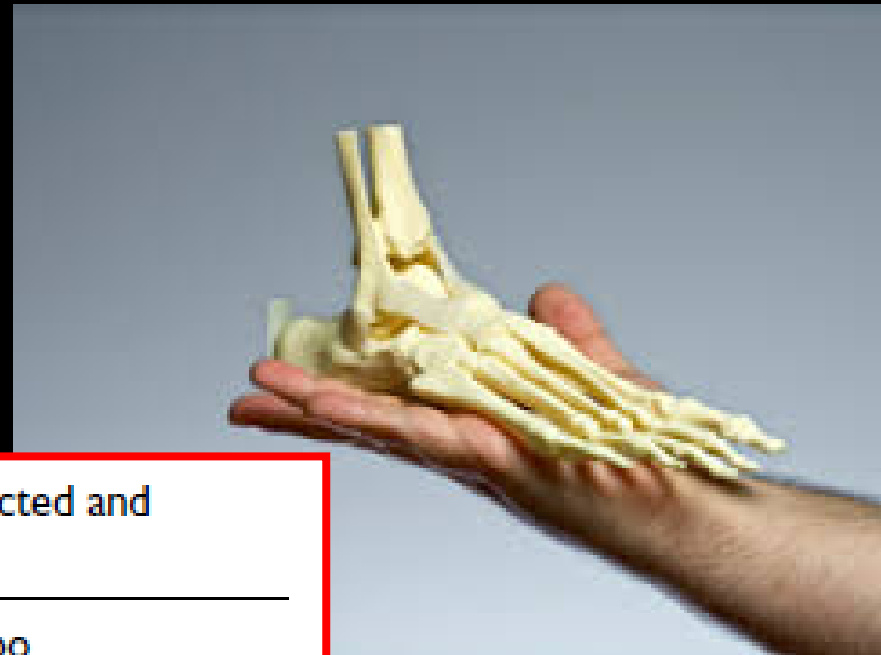
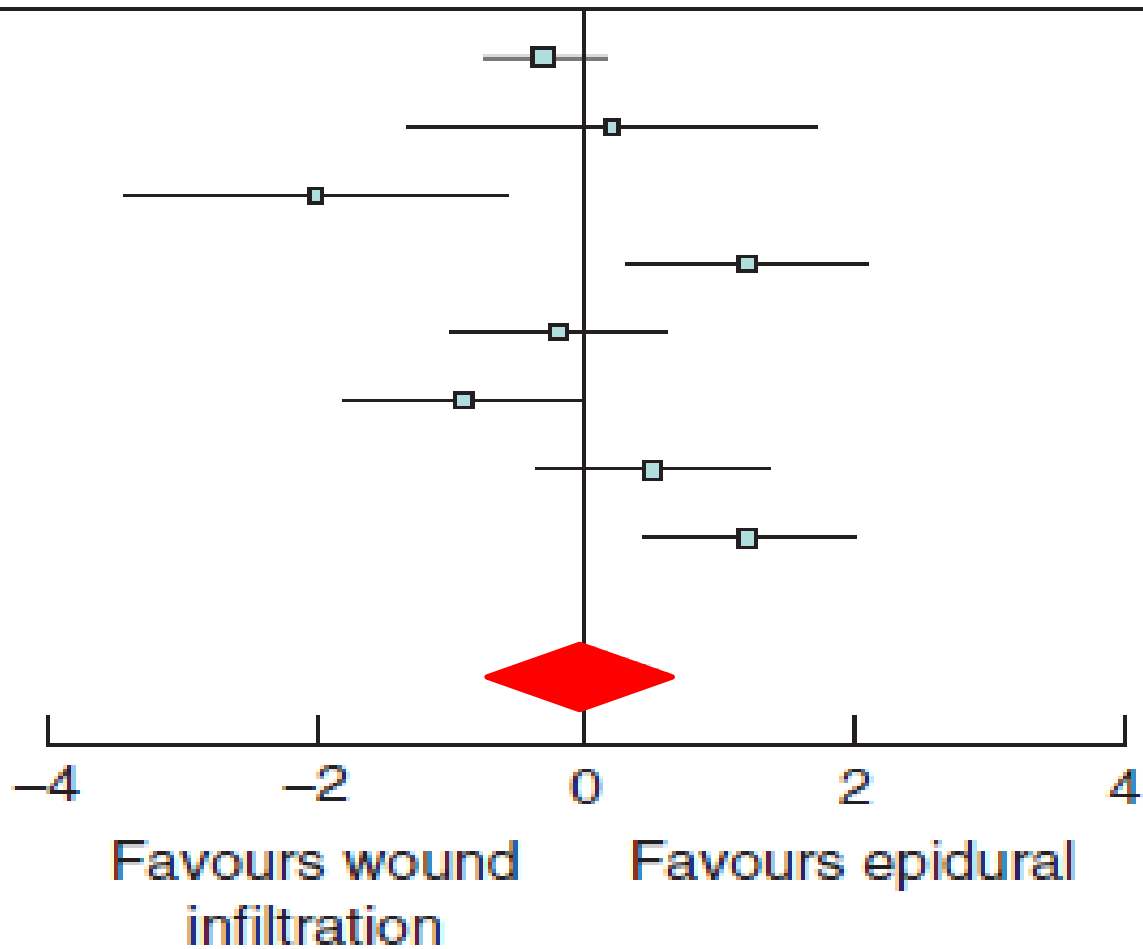


Table 2. Pain Intensity Measured by VAS in Injected and Placebo Group.

Time From Tourniquet Release	Injected Group	Placebo Group	P Value
4 hours	0.8 ± 0.5	2.2 ± 0.7	<.0001
8 hours	1.2 ± 0.9	5.2 ± 1.8	<.0001
12 hours	1.5 ± 1.0	4.5 ± 2.5	<.0001
16 hours	1.7 ± 0.7	4.2 ± 1.1	<.0001
24 hours	1.3 ± 1.1	3.0 ± 0.9	<.0001
3 days	1.2 ± 0.5	1.5 ± 0.3	>.05

Mean difference

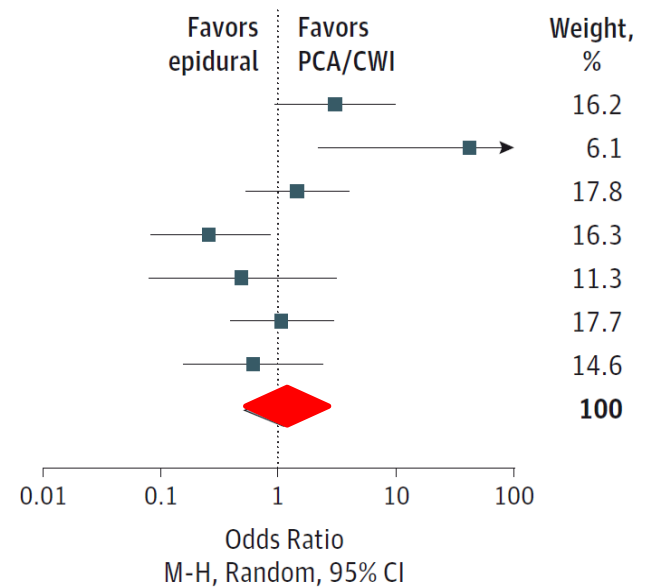


pain scores at rest 24 h after surgery on a numerical rating scale

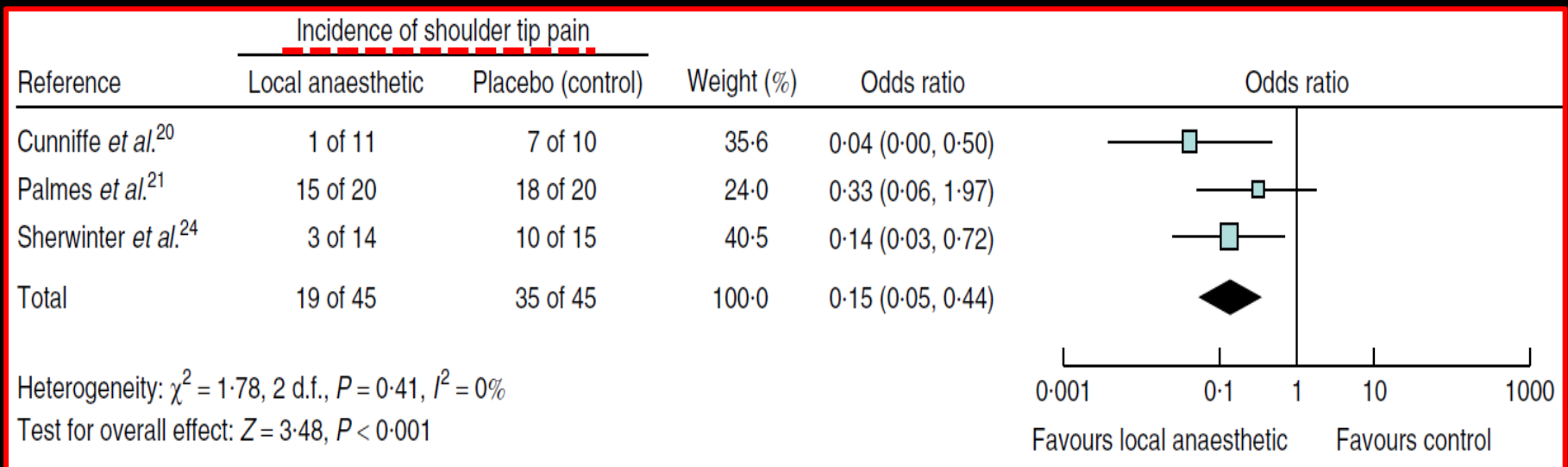
N. T. Ventham: Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration vs epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. British Journal of Surgery 2013; 100: 1280–1289

Figure 2. Forest Plot Showing All Complications Within 30 Days of Surgery in Epidural and Nonepidural Groups

Study	Epidural		PCA/CWI		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total	
Zutshi et al, ²² 2005	12	28	6	31	3.13 (0.98-10.01)
Steinberg et al, ²¹ 2002	10	20	0	21	43.00 (2.29-806.44)
Revie et al, ²³ 2012	18	31	16	33	1.47 (0.55-3.95)
Renghi et al, ²⁴ 2013	15	29	24	30	0.27 (0.08-0.85)
Jouve et al, ²⁵ 2013	2	24	4	26	0.50 (0.08-3.02)
Carli et al, ²⁰ 2002	14	32	13	31	1.08 (0.40-2.92)
Carli et al, ¹⁹ 2001	5	21	7	21	0.63 (0.16-2.42)
Total		185		193	1.14 (0.49-2.64)
Total events	76		70		
Heterogeneity: $\tau^2=0.77$; $\chi^2_6=16.94$ ($P<.001$); $I^2=65\%$					
Test for overall effect: $z=0.31$ ($P=.76$)					

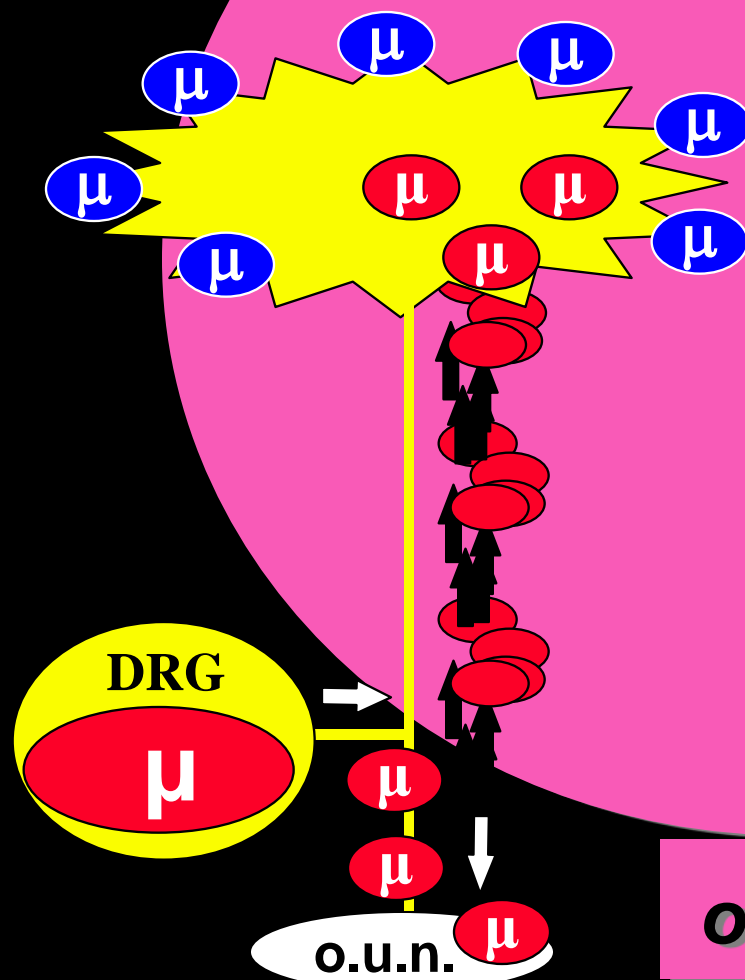


Michael J. Hughes *et al*: Analgesia After Open Abdominal Surgery in the Setting of Enhanced Recovery Surgery A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*, 2014;149(12):1224-1230



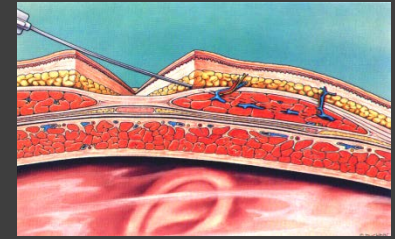
P. M. Ingelmo i wsp: Intraperitoneal nebulization of ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy: Brit. J. Anaesth. 2014.

Obwodowe receptory opioidowe

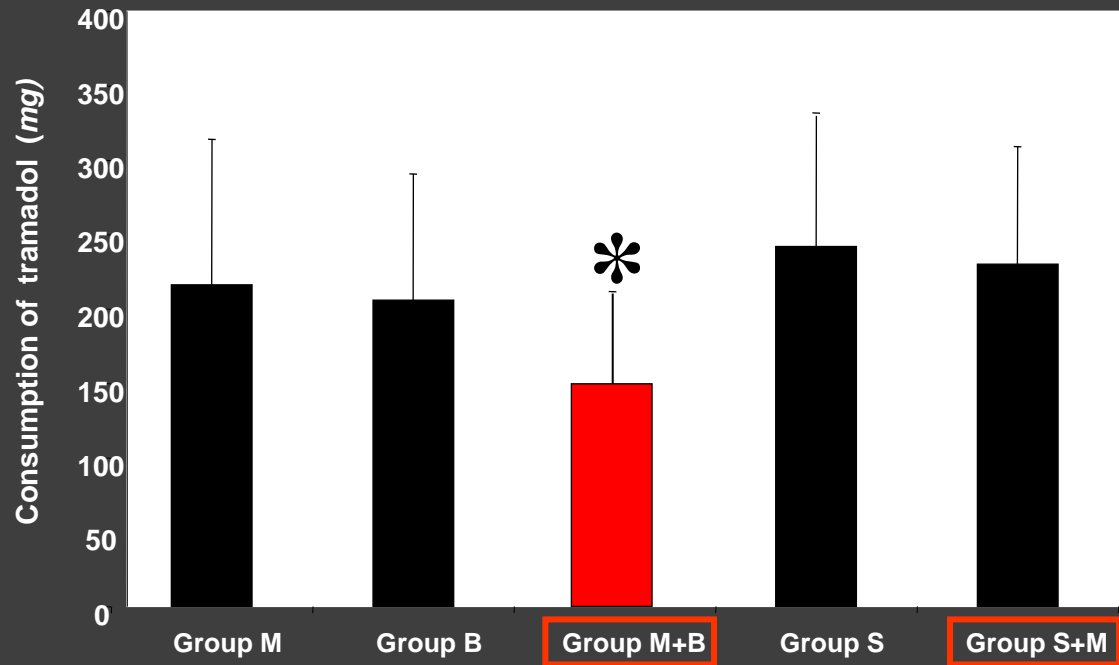


uraz

odczyn zapalny



Total mean tramadol requirement in the postoperative period.



Evaluation of analgesic efficacy of intra-articular opioids (morphine, fentanyl) after arthroscopic knee surgery

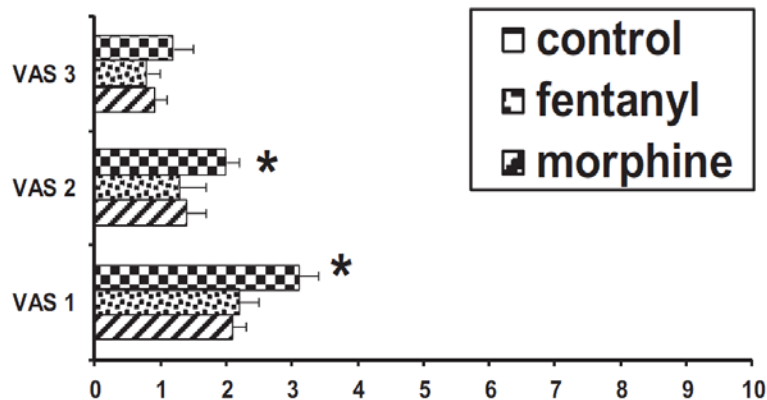
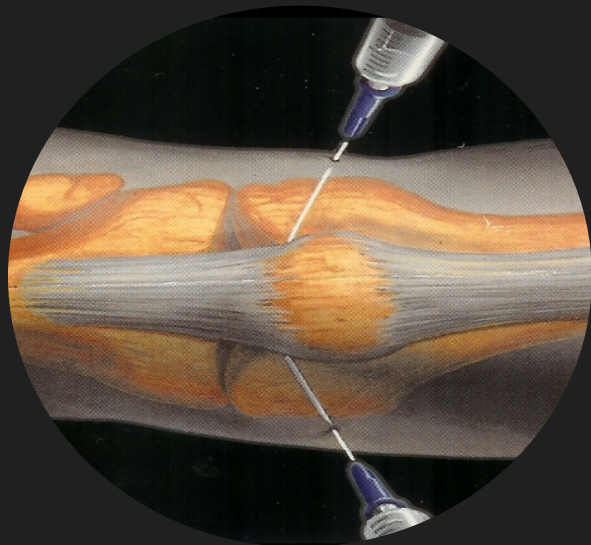


FIGURE 1. Influence of intra-articular opioids on mean daily pain intensity measured postoperatively on visual analog scale (VAS). The asterisks indicate a significant difference with respect to the control group ($P < .001$).



$n = 365$ pts

fentanyl group - 25 mcg fentanyl in 10ml 0.9% NaCl, i.a.
morphine group - 1 mg morphine in 10ml 0.9% NaCl, i.a.
control group - 10 ml 0.9% NaCl, i.a.

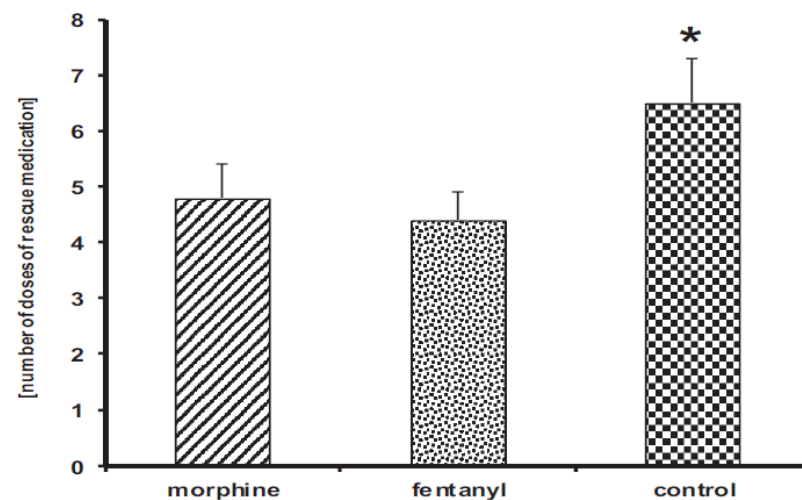


FIGURE 2. Influence of intra-articular opioids on total analgesic rescue medication requirement (paracetamol + ketoprofen) in postoperative period. The asterisk indicates a significant difference with respect to the morphine and fentanyl groups ($P < .001$).

Niedostateczna analgezyja opóźnia

fazę zdrowienia u 24% chorych

Nieskutecznie uśmierzony ból pooperacyjny może być przyczyną:

- nasilenia nudności i wymiotów
- dłuższego pobytu w sali obserwacji pooperacyjnej
- nie planowanego wcześniej przyjęcia do szpitala
- zaburzeń snu
- utrudnionej mobilizacji
- rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego

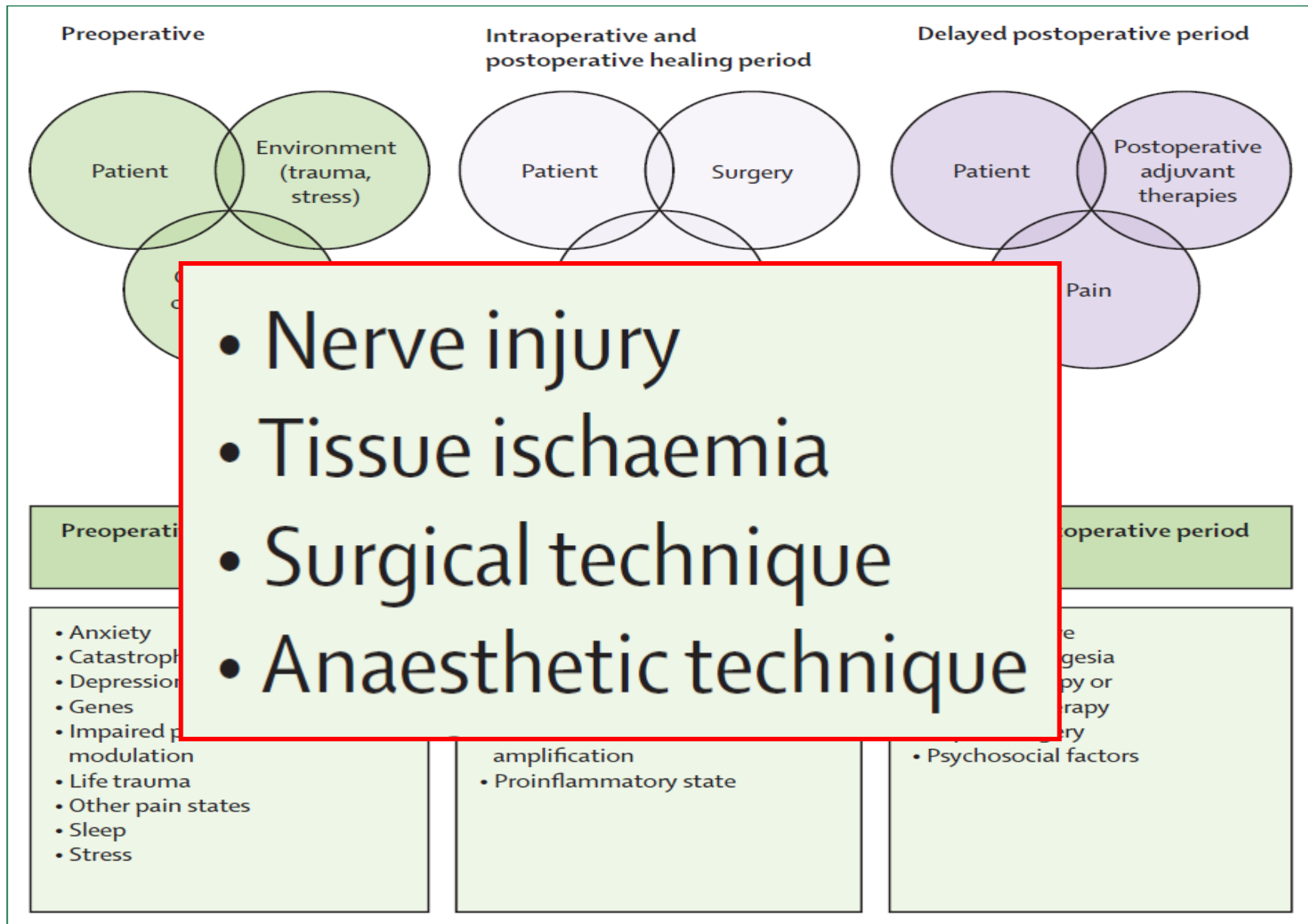
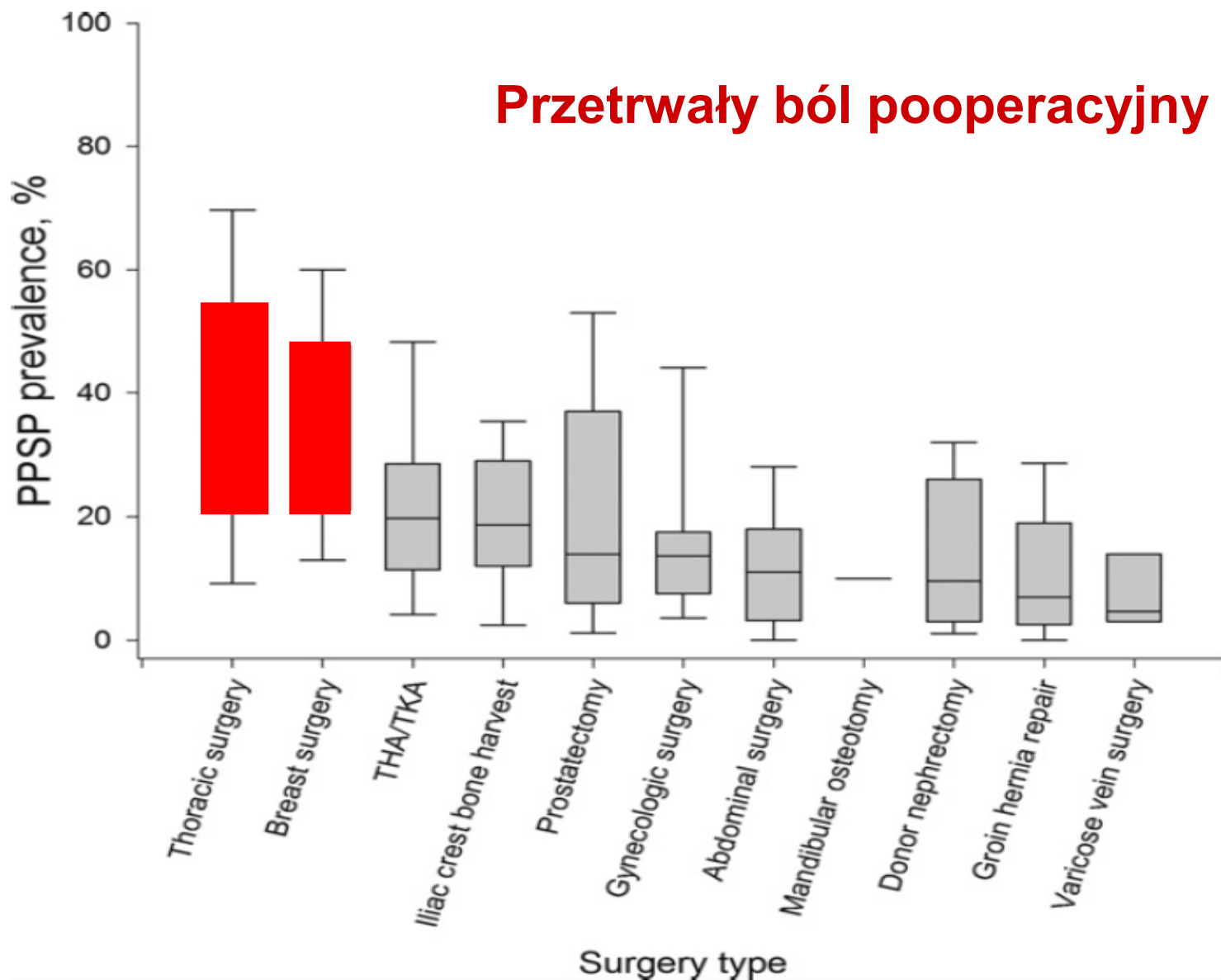


Figure 1: Potential risk determinants of persistent postsurgical pain

Przetwały ból pooperacyjny



Simon Haroutiunian. *The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review*. PAIN 2014, 155, 95–102.

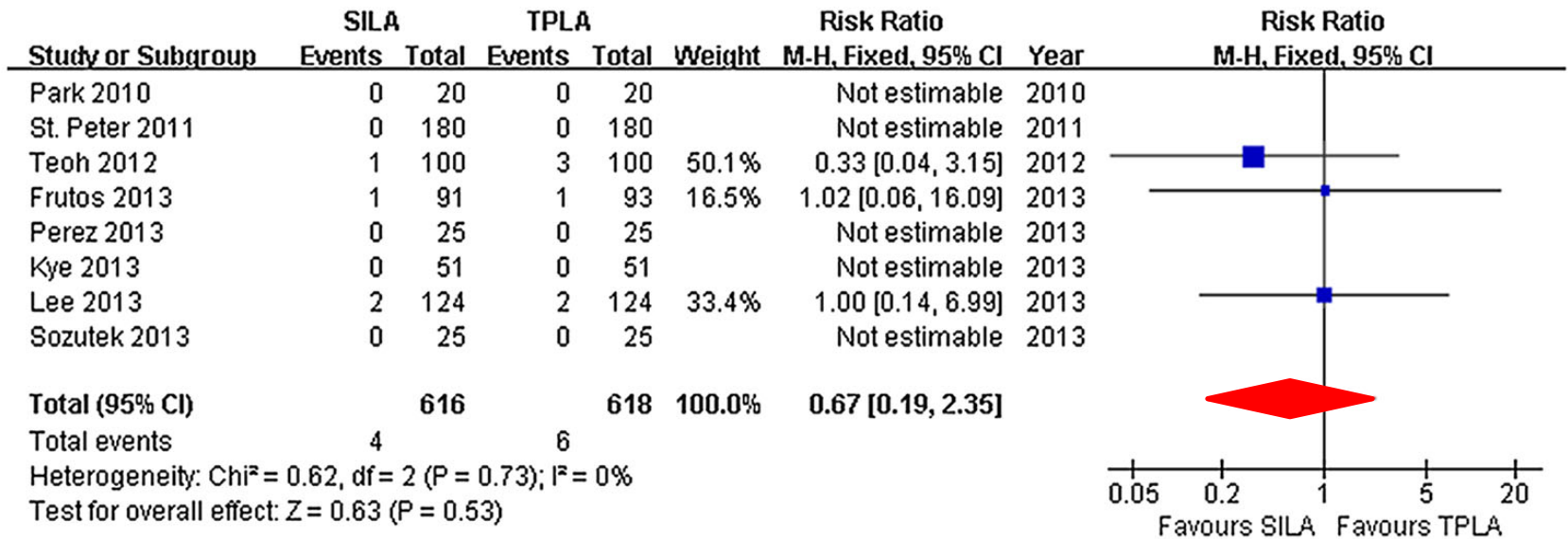
Table 19.2 Prevalence of Chronic Pain and Preprocedure Pain

Surgical Procedure	Prevalence of Chronic Pain	Prevalence of Preoperative Pain
Amputation, lower extremity ²	Phantom pain, 70% Stump pain, 62%	Very common, chronic, continuous ischemic pain
Arthroplasty, hip ¹⁴	27%	Common, chronic, incident arthritic pain
Arthroplasty, knee ¹⁴	44%	Common, chronic, incident arthritic pain
Cataract with lens implant ¹⁵	<1%	Infrequent
Cesarean section ¹⁶	6%	Common, intermittent, acute labor pain
Cholecystectomy ¹⁷	23%	Common, variable, from acute cholecystitis to chronic vague abdominal pain
Colectomy ¹⁸	28%	Uncommon
Dental, root canal ¹⁹	12%	Common, usually with breakage or infection
Hernia repair, inguinal ²⁰	12%	Common, incident pain with peritoneal stretch
Lumbar spine surgery for herniated disk ²¹	44%	Very common, primary reason for surgery
Mammoplasty, augmentation ²²	20%	Infrequent
Mastectomy plus axillary dissection ²	30%	
	50%	
Prostatectomy, radical ²³	32%	
Sternotomy		
CABG ²⁴	30%	
Valve ²⁵	32%	
Thoracotomy ²		
Posterolateral	50%	
VATS	31%	
Vasectomy ²⁶	20%	



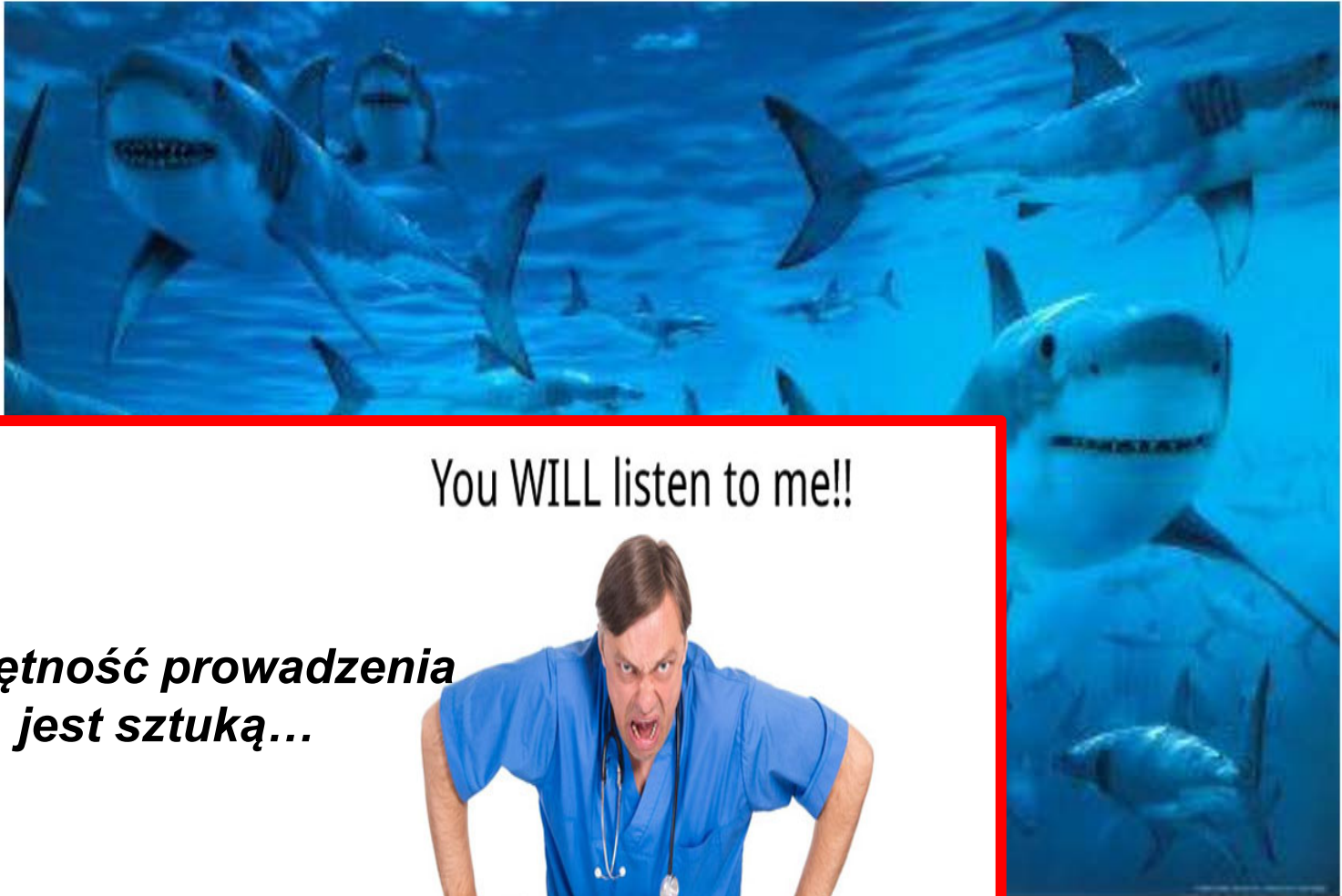
ent, exertional angina

G



Postoperative pain: *Significant heterogeneities were observed for VAS scores for 12 h*

Relationships with other colleagues



You WILL listen to me!!

*...umiejętność prowadzenia
sporu jest sztuką...*

A. Schopenhauer: Erystyka, 1831

... z pamiętnika młodej lekarki ...



blog, kwiecień 2015

*... w ramach stażu z pediatrii oddelegowałam się
dziś na anestezjologię.*

Naprawdę warto było, bo atrakcji nie brakowało.

#

Anestezjologia zdecydowanie nudna nie jest.

#

*A jak jeszcze trafi się do pary jakiś nadpobudliwy
chirurg to dopiero jest ciekawie, ale takich spięć w
relacji anestezjolog - chirurg to jeszcze nie
widziałam...*

... *pierwsza w kolejności miała być laparoscopia*. Starszy pan, *trochę obciążony, z niskim potasem*. No i ten potas był kością niezgody. Chirurdzy mieli wczoraj potas skontrolować, czy dobry już jest, bo internista kazał wcześniej go uzupełnić, ale im się jakoś zapomniało.

...Tydzień temu miał dobry, więc pewnie nadal jest w normie...

#

... Anestezjolog w takim razie odmówił znieczulenia pacjenta i chirurdzy dostali ultimatum: albo oznaczą potas i jak będzie w normie to znieczuli, albo niech sami sobie znieczulają.

#

... Poddali się. Wysłali krew do laboratorium...

Anestezjolog chcąc zaoszczędzić na czasie zaproponował zmianę kolejności zabiegów, bo zanim będzie wynik to można kolejną operacją rozpocząć.

#

Nie!! - wrzasnął chirurg

Dlaczego ??? - zaciekał się anestezjolog

Bo nie!! Bo wynik ma być za 20 minut - krzyczał chirurg

#

nie to nie , mam dyżur, więc możemy czekać i

operować później do nocy - skwitował anestezjolog

#

Godzina minęła, a nie 20 minut, wynik z laboratorium telefonicznie przekazano, potas za niski, pacjent z zabiegu spadł. A można było już być w połowie kolejnego zabiegu??

Można było „być”

Ale nie...



Dziękuję za uwagę

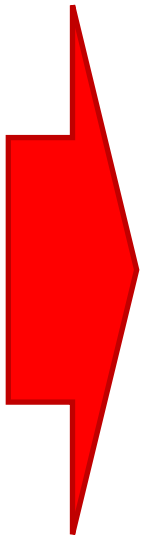


The injury response



Postoperative pain

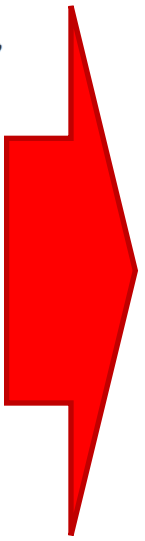
- Surgical trauma
- Psychological, environmental and social factors
- Other factors (eg drugs)



Acute phase 'cytokines'
(eg Interleukins 1,6)

Neural

- Humoral
- Metabolic
- Immune



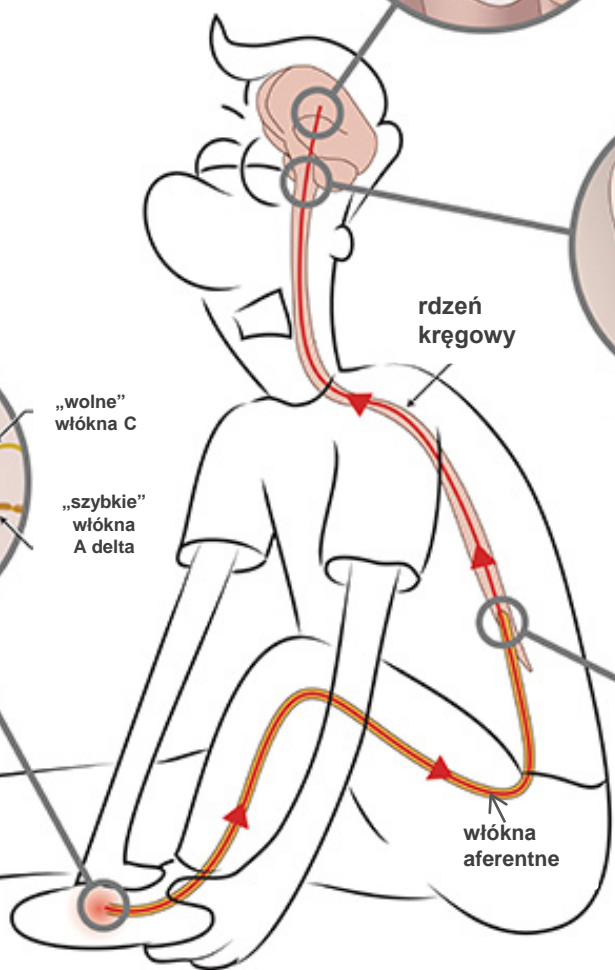
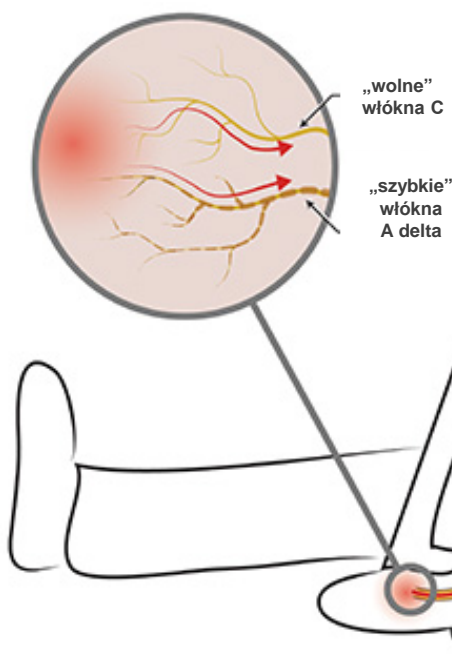
Inflammation

- Hyperalgesia
- Catabolism

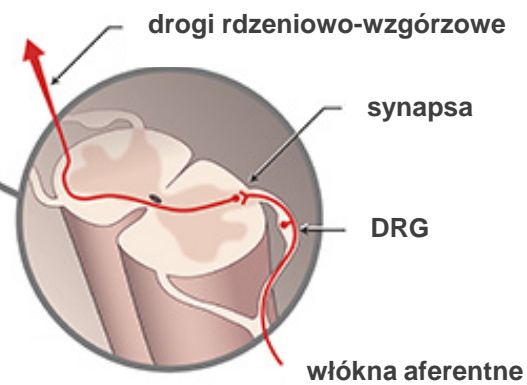
- Other systemic adaptations
- Physical, mental deactivation

Drogi nocyciepcji

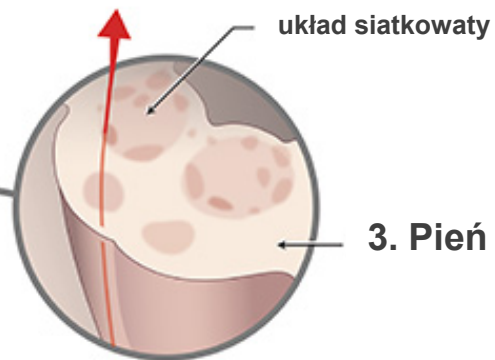
1. Miejsce uszkodzenia



2. Rdzeń kręgowy



3. Pień mózgu



4. Mózg

