

# Hronični postoperativni bol

prof. dr Nebojša Lađević  
dr Jelena Jovičić

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS

## Uvod

- Veliki socio-ekonomski problem
- Od 1998. prve reference u vezi sa CPSP
- Bio-psiho-socijalni pristup uzrok APSP i CPSP
- Multimodalni terapijski pristup:

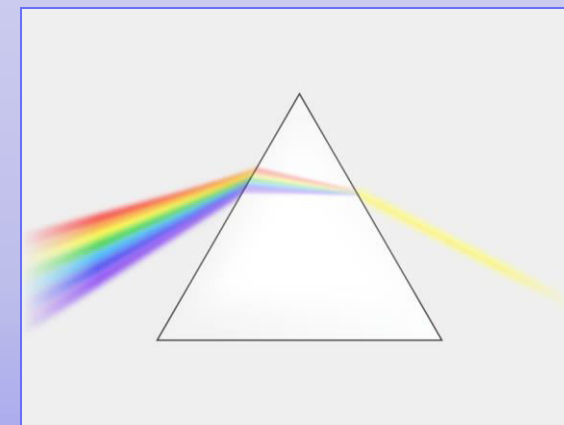
Otkrivanje faktora rizika za nastanak CPSP

Prevenција nastanka CPSP

- *Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. Pain 1998;76:167-171*
- *Lavandhomme P. Why me? The problem of chronic pain after surgery. Br J Pain 2017;11:162-165*
- *Meara JG, Leather AJ, Hagander L et al. Global surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare and economic development. Lancet 2015;386:569-624*

## Statistika

- ✓ Incidenca- 1998: 22,5% vs 2017: 6-54% (30%)
- ✓ Uslovljena vremenskim presekom nakon operacije (2,9% vs 55,8%)
- ✓ Uslovljeno faktorima rizika različito od intenziteta hirurškog stimulusa



•Crombie IK,Davies HTO,Macrae WA.Cut and thrust:antecedent surgery and trauma among patients attending a cronic pain clinic.Pain 1998;76:167-171

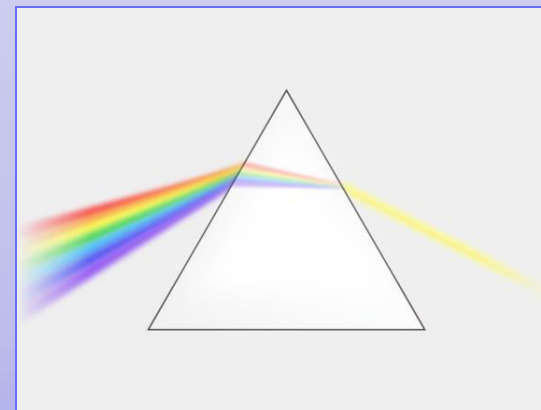
• Lavandhomme P.Transition from acute to chronic pain after surgery.Pain 2017;158:50-54

•Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W; euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology: Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. Eur J Anaesthesiol 2015; 32:725–34

## Statistika

Prema vrsti hirurgije, CPSP je najčešći posle:

- ✓ Amputacije
- ✓ Ingvinalne hernioplastike (klasična i laparoscopska)
- ✓ Torakotomije
- ✓ Kardiohirurgije
- ✓ Operacije dojki (mastektomija sa ili bez resekcije regionalnih LgL, kozmetske operacije)



## Statistika

### Incidenca CPSP u zavisnosti od vrste hirurgije

Surgery	Moderate to Severe Pain beyond 3 Months
Amputation	30 to 81%
Cesarean section	15.4%
Cholecystectomy	3 to 56%
Hernia repair	5 to 35%
Hysterectomy	5 to 32%
Mastectomy	20 to 50%
Hip replacement	7 to 23%
Thoracotomy	61 to 70%

•Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2018;129:590-607

## Definicija CPSP

- Nastao posle operacije ili bol čiji se intenzitet pojačao nakon operacije
- Traje > 3 meseca, sa značajnim negativnim efektom na kvalitet života
- Nastavak APSP ili nakon asimptomatskog perioda
- Lokalizovan u hirurškom polju ili se projektuje u zajedničko inervaciono područje
- Isključeni drugi uzroci (malignitet, infekcija)

• *Treede RD, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain 2015;156:1003-1007*

• *Chapman CR, Vierck CJ. The transition of acute pain to chronic pain: an integrative overview of research mechanisms. J Pain 2017;18:359*

# Faktori rizika za nastanak CPSP

## Zašto?

- *Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Jarvinen I et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain-a systematic review. Eur J Pain 2009;13:719-30*
- *Schug Stephan A. Chronic Pain after Surgery or Injury. Pain Clinical Updates 2011;19:28-33*
- *Lame IE, Peters ML, Vlaeyen JW, et al. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain than with pain intensity. Eur J Pain 2005;9:15-24*

Risk factors for chronic postsurgical pain
<i>Preoperative Factors</i>
Pain, moderate to severe, lasting more than 1 month
Repeat surgery
Psychological vulnerability (e.g., catastrophizing)
Preoperative anxiety
Female gender
Younger age (adults)
Workers' compensation
Genetic predisposition
Inefficient diffuse noxious inhibitory control DNC
<i>Intraoperative Factors</i>
Surgical approach with risk of nerve damage
<i>Postoperative Factors</i>
Pain (acute, moderate to severe)
Radiation therapy to area
Neurotoxic chemotherapy
Depression
Psychological vulnerability
Neuroticism
Anxiety

# Faktori rizika za nastanak CPSP

## Zašto?

- podjednako kod dece i odraslih
- mlađe osobe
- ženski pol
- genetika:  $\alpha$ -podjedinica K kanala, COMT, OPRM1 gen
- hronični bol preoperativno
- anksioznost, depresija, katastrofisanje
- pozicija hirurškog reza pre nego veličina reza



- Kim H, Clark D, Dionne R. Genetic contribution to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. *J Pain* 2009;10:663-693
- Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Jarvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer E. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain—a systematic review. *Eur J Pain* 2009;13:719-730
- Sakakura N, Usami N, Taniguchi T, Kawaguchi K, Okagawa T et al. Assessment of long-term postoperative pain in open thoracotomy patients: pain reduction by the edge closure technique. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1064-1070



# Faktori rizika za nastanak CPSP

## Kada?

### CR 1:

- 44 god, M, sportista, bez istorije komorbiditeta i operacija
- Od decembra 2019: ↑tC, bol u stomaku → Meta LgL RP
- RPLA (19.01.2020) → Tu testis l. sin, drenovi i kožni šavovi 7-10 dana kasnije (ex)
- Konzilijum: orchiectomy rad l. sin (20 dana nakon RPLA) +HT x3
- Rana uredna, oporavak uredan
- U iščekivanju početka HT, pacijent anksiozan, uznemiren, nestrpljiv, napet
- 6 dana nakon op testisa, na mestu insercije drenova osećaj kao da oni i dalje postoje, zatezanje, nelagoda, bez disestezija (EHO uredan)
- Th: Pregabalin pre HT

# Faktori rizika za nastanak CPSP

## Kada?

### CR 2:

- 38 god, F, prethodno zdrava, žali se na pečenje, utrnulost, nelagodu u predelu perineuma
- 2016.god: vaginalni porođaj (epiziotomija) → izmenjen senzibilitet 20 dana kasnije
- 2017.god: operacija hemoroida i rekonstrukcija cicatrixa (uklanjanje granuloma)
- 6 meseci kasnije: intenzivna nelagodnost, utrnulost, žarenje u predelu perineuma, intenzivnije u pokretu → ↓ kvalitet života (napetost, nervozna, ↓apetit, zanemarivanje)
- 2 godine lečenja: ginekolog (Lidokain gel), psihijatar (Aripriprazol, Loram, Trazodon), neurolog (Berlithion, Carbapine, Sirdalud-n.pudendus)
- EQ5D-3L, Pain Detect → psihijatar konsultant (Th: Pregabalin, Duloxetine)

# Mehanizam nastanka CPSP

## Kako?

- ❑ **Neuroplasticitet:** promena ekscitabilnosti membrane nerva, praćene ↑ ekscitatornih, a ↓ inhibitornih signala (ektopična aktivnost aferentnog nerva, izostanak inhibitornog modulatornog dejstva)
- ❑ **Periferni:** oštećenje nerva i produkcija proinflammatora → periferna senzitivizacija
- ❑ **Centralni:** nivo KM (neurotransmiteri) → centralna senzitivizacija
- ❑ **Klinika:** nociceptivni i ne-nociceptivni bol (neuropatski) , kod 2-10% jak po intenzitetu

# Mehanizam nastanka CPSP

## Kako?

Jačina CPSP, prouzrokovana je:

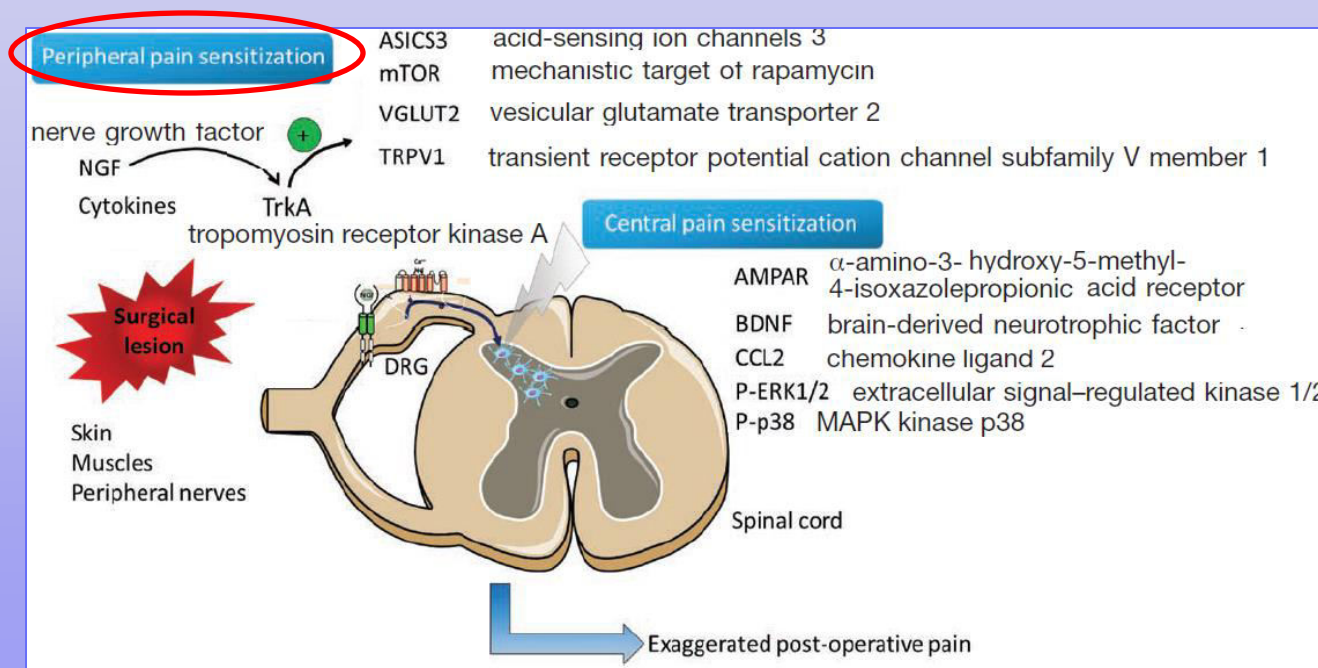
- ✓ jačinom nociceptivnog stimulusa prouzrokovanog incizijom (direktno zavisno od produkcije proinflammatora)
- ✓ specifično određen mehanizmima centralne i periferne senzitivacije koji disproporcionalno pojačavaju postojeći postincizioni bol

# Mehanizam nastanka CPSP

## Kako?

### Periferna senzitivacija:

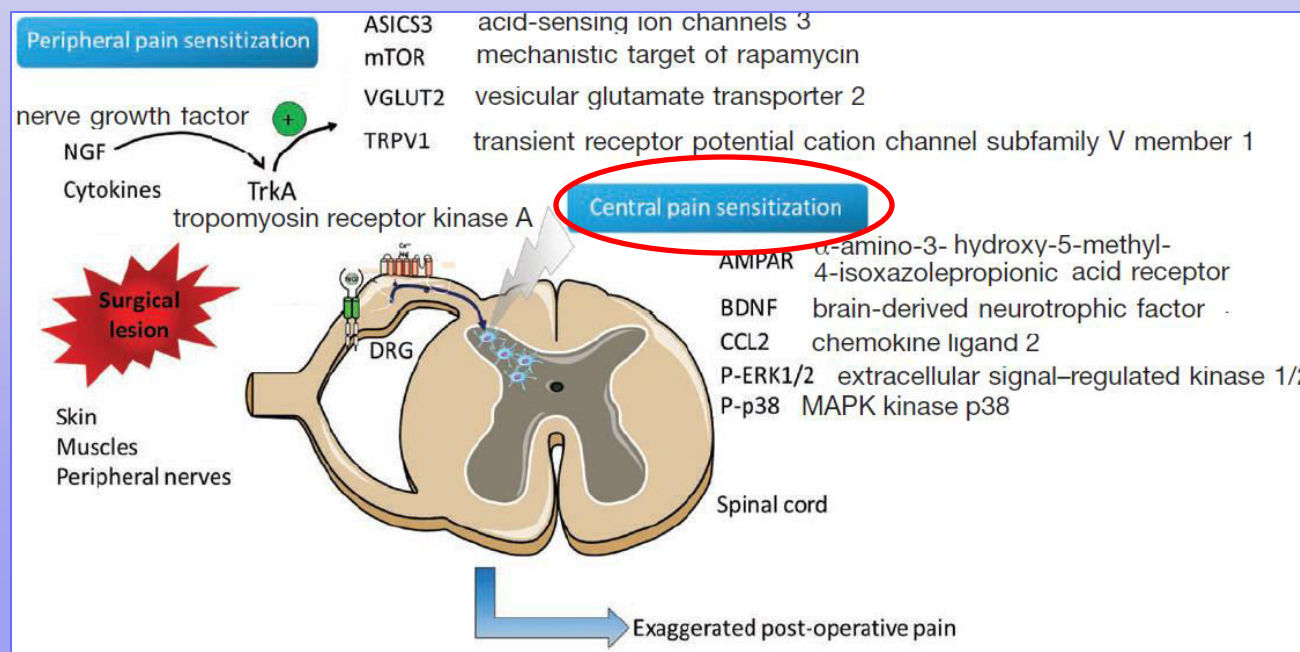
NGF + TrKA → → mitogen-aktivirajuću Pro kinazu u DRG →  
→ TRPV1 (kodiraju katjonske kanale u DRG)



•Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2018;129:590-607

# Mehanizam nastanka CPSP

## Kako?



### Centralna senzitivacija:

1. prostorna fenotipska laminarna organizacija i sinapsiranje senzornih neurona N1 u nociceptivnoj lamini (bezbolno pericipira kao bolno)
2. ushodna regulacija broja NMDA receptora u toničnoj stimulaciji (povećan prenos subpragovnih draži, wind-up fenomen)
3. nishodna regulacija GABA i glicinskih puteva, povećana ekscitabilnost N2
4. produženo i ponavljano odašiljanje sa periferije, povećava senzitivaciju CNSa preko oslobađanja sup P i glutamata i njihovog vezivanja za G-Pro receptore na membrani N2, čime se smanjuje prag za AP

## Dijagnostika CPSP

- ❑ Razmišljati o mogućnosti nastanka CPSP
- ❑ Pitati pacijenta odmah nakon operacije i instruisati ga da postoji CPSP kao komplikacija operativnog zahvata
- ❑ Detaljna anamneza o evoluciji simptomatologije i faktorima rizika CPSP
- ❑ Detaljan pregled
- ❑ BPI, PROMIS; Pain Detect, DN4 upitnici (NPP)



## Lečenje CPSP

- ✓ Nefarmakološke mere: informisanost pacijenta, edukacija osoblja (hospitalnog i vanhospitalnog), TENS, muzikoterapija, psihološke vežbe (mindfulness-based stress reduction, mirror therapy and sensory discrimination training), fizikalni tretman (laser terapija), akupunktura,..
- ✓ Farmakološke mere: preventivni i pre-emptivni postupci

• *Tedesco D, Gori D, Desai K et al. Drug-free interventions to reduce pain or opioid consumption after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. JAMA Surg 2017;152:e172872*

• *Christiansen S, Frostholm L, Ornbol E, Schroder A. Changes in illness perception mediated the effect of cognitive behavioral therapy in severe functional somatic syndromes. J Psychosom Res 2015;78:363-70*



## Lečenje CPSP

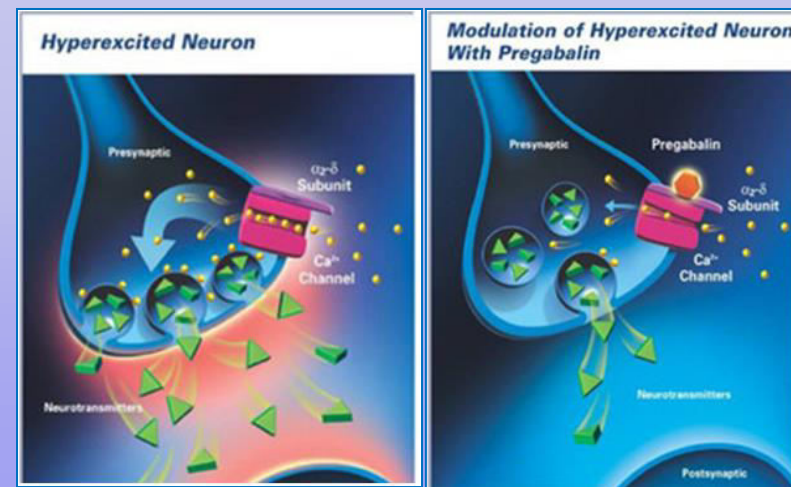
**Farmakološki postupci (preoperativno i neposredno postoperativno):**

- ✓ **Antinflatorni lekovi** (COX inhibitori, kortikosteroidi)-bez snažnih proporuka
- ✓ **Opioidi** (hronična upotreba opioida najmanje 1 mesec preoperativno, ↑ rizik za CPSP)
- ✓ **Lidokain** (dokazan efekat kod pojedinih vrsta hirurgije, minimalno neposredno postoperativno)
- ✓  **$\alpha$ 2-adrenergički agonisti** (klonidin, dexmedetomidin)- dalje istraživanje
- ✓ **NMDA antagonisti** (ketamin, magnezijum)- dokazana efikasnost
- ✓ **Antikonvulzivi** (pregabalin, gabapentin)- nejasna indikacija i režim primene
- ✓ **Regionalna anestezija** (lokalni anestetik)- dokazan benefit u ortopediji

## Lečenje CPSP

### Antikonvulzivi ( $\downarrow\alpha 2\text{-}\delta$ subjedinice L-tipa voltažno zavisnog Ca kanala)

- ✓ Locirani u ZRKM
- ✓ Inhibicijom ove subjedinice, inhibiran influks jona Ca  $\rightarrow$   $\downarrow$ NOR, Sup P, glutamat
- ✓ Pregabalin 600mg/dan po, Gabapentin 3600mg/dan
- ✓ Efikasnije višekratne manje doze od jednokratnih većih doza
- ✓ Redukuju jačinu bola i incidencu CPSP u: ortopediji, laparoskopiji, VATS, torakotomiji, gornja laparotomiji, hernije
- ✓ Oprez: stari, trudnice i dojilje, gojazni, HBI (ne metabolišu se)



•Clarke H, Bonin R, Beverly O et al. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthes Analg* 2012;115:428-42

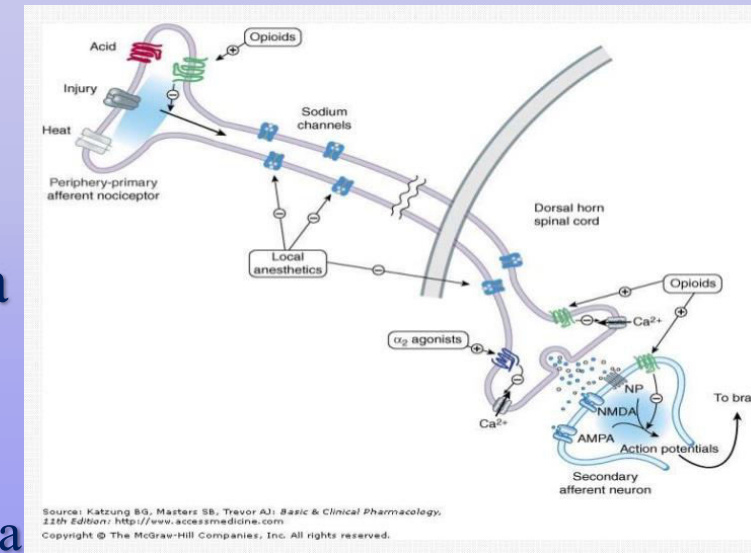
•Peng PW, Wijesundera Dn, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control—a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007;12:85-92

•Moore RA, Straube S, Wiffier PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076

# Lečenje CPSP

## Lidokain

- ✓ Amido-amidne strukture (Nils Lofgren 1943)
- ✓ Liposolubilan, ↑Vd
- ✓ Intravenska primena (1-1,5mg/kg/h do 24 sata ili 1h ambulantni uslovi) uz EKG monitoring
- ✓ Metaboliše se u jetri (high extraction ratio), ekskretuje bubrezima
- ✓ 2 aktivna metabolita (MEGX- $T_{1/2}$  2h, EGX- $T_{1/2}$  10h - potentan kao lidokain)
- ✓ Blokator voltažno zavisnih Na kanala: inhibira spontana ektopična pražnjenja iz oštećenog nerva bez uticaja na normalnu kondukciju
- ✓ antinlammatorno, ↓Leukocita (ileus)



•Dale G, Philips S, Falk G. *The analgesic efficacy of intravenous lidocaine infusion after laparoscopic fundoplication: a prospective randomised placebo controlled study*; *Local and Reg Anaesth* 2016;9:87-93

•E. Marret, M. Rolin, M. Beaussier, F. Bonnet: *Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery* *19* *Surgery* 2008;95:1331-38.

## Lečenje ≡ Prevencija CPSP

“As chronic pain is notoriously difficult to treat, it would be desirable to find methods to prevent the development of persistent postsurgical pain.”

## Zaključak

- ❖ preoperativni skrining (upitnici)- uočiti pacijente “ u riziku”
- ❖ psihološki pretretman (psiholog)
- ❖ medikamentozni pretretman
- ❖ regularna primena farmakoloških sredstava (*NE, po potrebi*)
- ❖ postoperativno beleženje APSP i tretiranje
- ❖ posthospitalno praćenje, beleženje i tretiranje APSP (savet u Otpusnoj listi)

