

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 14.12.2010 • Poprawiono/Corrected: 10.05.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 17.05.2011

© Akademia Medycyny

Złożona farmakoterapia w połączeniu z analgezą nasiękową zastosowana po alloplastykach stawów kolanowych - za i przeciw

Opis przypadków

The compound pharmacotherapy in connection with local infiltration analgesia applied after total knee arthroplasty - for and opposite

Case reports



Renata Ćwiek¹, Paweł Małyk², Katarzyna Woszuk², Barbara Małyk²

¹ Zakład Anestezjologii i Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

² Klinika Reumortopedii, Instytut Reumatologii, Warszawa

Streszczenie

Opis przypadków. Opisano pięciu chorych zakwalifikowanych do zastosowania analgezji multimodalnej po alloplastykach stawów kolanowych według następującego schematu: • „ochronna premedykacja” (*protective premedication*) - pregabalina, steroidy; • analgezja z wyprzedzeniem (*pre-emptive analgesia*) - acetaminophen; • analgezja śródoperacyjna (*intraoperative analgesia*) - znieczulenie podpajęczynówkowe (p-p), ketamina, siarczan magnezu, analgezja nasiękowa; • analgezja pooperacyjna (*postoperative analgesia*) - ketoprofen, acetaminophen, ketamina, opioidy, steroidy, pregabalina. Porównano zaproponowane leczenie bólu ostrego ze złożoną farmakoterapią prowadzoną u chorych z podobnym ryzykiem znieczulenia wg ASA oraz z takim samym schorzeniem dotyczącym narządu ruchu i stwierdzono: 1) Występowanie mniejszych wartości natężenia bólu u ocenionych chorych niż u chorych, u których zastosowano jedynie złożoną farmakoterapię. 2) Analgezja nasiękowa prawdopodobnie poprawiała, ale nie wydłużała czasu analgezji śródoperacyjnej na okres pooperacyjny. 3) Zaprezentowana metoda analgezji miała bezpośredni wpływ na poprawę wyników wczesnej pooperacyjnej rehabilitacji. 4) Wlew ciągły dożylny z opioidów stanowił nadal istotny element protective analgesia. 5) Zastosowanie metody miało wpływ na zredukowanie zapotrzebowania na leki opioidowe w drugiej i trzeciej dobie po operacji. 6) Czynniki psychologiczne dotyczące udziału chorych w badaniach klinicznych miały wpływ na częstość przyjmowania przez nich analgetyków opioidowych. 7) Podczas stosowania metody rejestrowano niegroźne działania niepożądane.

Na tej podstawie wysnuto wstępne wnioski: 1) Zaproponowana metoda analgezji multimodalnej po alloplastykach stawów kolanowych wydaje się być bezpieczną oraz skuteczniejszą od złożonej farmakoterapii. 2) Metoda ta ma prawdopodobnie korzystny wpływ na wczesną pooperacyjną rehabilitację i umożliwiać może redukcję działań niepożądanych występujących po lekach opioidowych. 3) Proponowany schemat analgezji multimodalnej wydaje się być godnym polecenia, dla niektórych chorych po wnikliwym rozważeniu za i przeciw. 4) Metoda wymaga dalszych badań w celu przeprowadzenia jej wnikliwej analizy i obliczenia rzeczywistych kosztów. 5) Nadal istnieje konieczność prowadzenia poszukiwań skutecznych i bezpiecznych metod leczenia bólu ostrego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 52-62.*

Słowa kluczowe: alloplastyka stawu kolanowego, analgezja multimodalna, ko-analgetyki

Abstract

Case reports. We described five of patients who were treatment according to the protective analgesia pattern applied after total knee arthroplasty (TKA). The protective analgesia contained following stages: • protective premedication - pregabalin, steroids; • pre-emptive analgesia – acetaminophen; • intraoperative analgesia - intrathecal anaesthesia, ketamine, magnesium sulphuricum, local infiltration analgesia (LIA); • postoperative analgesia - ketoprofen, acetaminophen, ketamine, opioids, steroids, pregabalin. We compared this method with compound pharmacotherapy. 1) Less values intensity of pain was affirmed when we applied protective analgesia than compound pharmacotherapy. 2) Application of the LIA probably improved analgesia but doesn't prolonged the time of intraoperative analgesia during postoperative analgesia after TKA. 3) The method had a direct influence at results of early postoperative rehabilitation. 4) Continuous intravenous infusion with opioids was still essential in protective analgesia. 5) Application of the method had an influence at opioids reduction during second and third day after surgery. 6) The psychological aspect of patients participated in a trial has an import role in taking by them analgesics. 7) We recorded little side effects after of the protective analgesia pattern that we presented. Conclusion: 1) The suggested method of protective analgesia applied after TKA is safe and more effective then compound pharmacotherapy. 2) This method has a beneficial influence at early postoperative rehabilitation and can reduce side effects after opioids analgesia. 3) The methods of postoperative analgesia need a further research so as to do a better analysis and count the real costs. 4) Proposed pattern of protective analgesia seems to be stately the recommendation, for some ills after thorough considering too and against. 5) There is still a necessity of doing researches for safe and efficacy methods of acute pain analgesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 53-62.*

Keywords: total knee arthroplasty, protective analgesia, co-analgesics

Wstęp

Chorzy z chorobami reumatycznymi cierpią latami z powodu bólu przewlekłego, mającego przeważnie charakter receptorowy z towarzyszącą mu w wielu przypadkach komponentą bólu neuroplastycznego bądź neuropatycznego [1,2]. Wysokie natężenie bólu stanowi przyczynę konieczności leczenia opioidami, a konsekwencją opisywanego zjawiska „hiperalgezji opioidowej” jest obniżenie progu bólowego, występujące najprawdopodobniej i w tej grupie chorych [3].

Alloplastyki stawów kolanowych są bardzo istotnym elementem leczenia przeciwbólowego i usprawniającego. Uważane są one jednak za operacje o najsilniejszej stymulacji nocyceptywnej w reumooropedii [4].

Mimo wielu doniesień dotyczących tego zagadnienia złoty standard multimodalnej analgezji pooperacyjnej nie został jak dotychczas ostatecznie ustalony [5].

Analgezja multimodalna polega na równoczesnym stosowaniu leków o różnych mechanizmach działania oraz technik znieczulenia miejscowego, co stwarza możliwość zarówno wielokierunkowego hamowania rozwoju procesu nocycepcji, jak i umożliwia „ciągle” (przed-, śród- i pooperacyjne) modulowanie przepływu

informacji bólowej w okresie okołoperacyjnym [6]. Kolejną jej zaletą jest możliwość wykorzystania synergistycznych i addycyjnych efektów stosowanych leków, istotnego zredukowania ich dawek oraz zmniejszenie częstości efektów niepożądanych [7].

Szczególne znaczenie w planowaniu analgezji multimodalnej ma analgezja z wyprzedzeniem - pre-emptive analgesia, zapobiegająca niekorzystnym zmianom neurochemicznym i neurofizjologicznym, powodujących wzmocnienie doznań bólowych [8].

Zastosowanie znieczulenia podpajęczynówkowego ma również istotne znaczenie pod tym względem i stanowi nieodłączny element skutecznego śród- i pooperacyjnego postępowania analgetycznego. Zabezpiecza ono układ nerwowy przed afferentną impulsacją nocyceptywną z pola operacyjnego [9], jak i w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia rozwoju sensytyzacji ośrodkowej oraz ogranicza skurcz mięśni operowanej kończyny prowokowany przez bodźce bólowe [10].

Ból pooperacyjny wywołany jest między innymi przez mediatory stanu zapalnego uwalniane z uszkodzonych tkanek i uzasadnionym postępowaniem jest zastosowanie metod, które mogą skutecznie osłabić ich działanie lub zmniejszyć uwalnianie substancji

allogenicznych [8].

Z tego powodu w kręgu zainteresowań znajduje się ocena analgezji multimodalnej, której elementem jest analgeza nasiękowa (local infiltration analgesia - LIA) [11].

Leki miejscowo znieczulające (LZM) działają również przeciwzapalnie. Bezpośrednie ich zastosowanie w okolicę rany operacyjnej umożliwia zahamowanie rozwoju procesu nocycencji i prawdopodobnie należy do najważniejszych metod kontrolowania bólu pooperacyjnego.

Odczyn zapalny związany z urazem operacyjnym symuluje także zwiększenie ekspresji receptorów opioidowych na zakończeniach nerwowych oraz w błonie komórkowej komórek układu immunologicznego, a „obwodowe” (nasiękowe) podanie opioidów indukować powinno skuteczną analgezję pooperacyjną [8].

Potrzeba wielostronnego podejścia do problemów leczenia bólu ostrego przyczyniła się do prowadzenia badań oceniających skuteczność analgetyczną leków znoszących nadwrażliwość bólową w odmiennym mechanizmie niż powszechnie stosowane leki antynocycetywne [12]. Należą do nich ko-analgetyki takie jak m.in.: pregabalina, ketamina, czy też siarczan magnezu.

Wprowadzenie ich do leczenia bólu ostrego spowodowało dalszy rozwój analgezji multimodalnej, a w związku z ich coraz większą popularnością powstało nowe pojęcie - protective premedication. Różnica między analgezą z wyprzedzeniem i ochronną premedykacją polega jedynie na różnorodności mechanizmów działania poszczególnych leków. Stąd w protective premedication stosowane są ko-analgetyki, a w pre-emptive analgesia - analgetyki. Idea obu metod jest natomiast taka sama [13].

Mechanizm działania pregabaliny jest złożony i polega na hamowaniu podjednostek *alfa₂delta1* kanałów wapniowych, redukcji uwalniania neurotransmiterów oraz osłabieniu postsynaptycznej pobudliwości neuronów [14]. Może ona ponadto blokować, podobnie jak LZM napięciowe kanały sodowe Na_v 1,8 i Na_v 1,9 [12].

Ketamina jest nieswoistym blokerem receptorów NMDA, jonotropowych receptorów glutaminianu, odgrywających kluczową rolę w pobudzającej transmisji synaptycznej [12,15]. Jony magnezu również blokują aktywność receptorów NMDA. Przy prawidłowych ich zasobach w ustroju działanie to prawdopodobnie nie odgrywa większej roli. Natomiast niedobór jonów

magnezu i odblokowanie receptorów NMDA powoduje otwarcie kanałów jonowych, a zatem zwiększone przewodnictwo bólowe [16].

Rola analgetyków nieopioidowych w leczeniu bólu ostrego jest dość dokładnie poznana, ugruntowana i określona w wytycznych leczenia bólu pooperacyjnego [17]. Należą one do grupy substancji antynocycetywnych, znoszących nadwrażliwość bólową [12].

NLPZ są inhibitorami cyklooxygenaz - COX 1 i COX 2 i w efekcie hamują syntezę prostaglandyn - PG, szczególnie PGE₂, której stężenie w wysięku zapalnym jest bardzo wysokie. Ponadto hamują prawdopodobnie ekspresję indukowanej izoforny syntazy tlenu azotu, związanej z rozwojem stanu zapalnego w uszkodzonych tkankach oraz czynnik jądrowy NF-κB, regulujący proces transkrypcji genowej prozapalnych cytokin. Ponadto NLPZ aktywują lipoksyny będące endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi. Acetaminophen nie posiada działania przeciwzapalnego. Oddziałuje osrodkowo na układ serotonergiczny, wpływając na wychwyty zwrotny serotoniny. Jest inhibitorem COX3 oraz prawdopodobnie neuronalnej izoforny tlenu azotu, odpowiedzialnego za powstawanie hiperalgezji wywołanej przez substancję P i aminokwasy pobudzające - EEA [18].

Glikokortykosteroidy hamują zarówno wczesną jak i późną odpowiedź immunologiczną. Pobudzają syntezę lipokortyny, która hamuje fosfolipazę A, enzym niezbędny w procesie produkcji substancji prozapalnych (eikozanoidów) z kwasu arachidonowego. W ten sposób upośledzają produkcję leukotrienów i prostaglandyn. Zmniejszają również powstawanie i uwalnianie cytokin oraz czynników adhezji komórek. Powodują spadek ruchliwości i aktywności większości komórek biorących udział w reakcjach odpornościowych: neutrofilów, makrofagów, bazofili, limfocytów T i B, a wszystkie te mechanizmy prowadzą w konsekwencji do znacznego łagodzenia objawów zapalenia [19].

Zarówno nowe metody leczenia bólu jak i mechanizmy działania analgetyków są ciągle weryfikowane. Konieczność prowadzenia dalszych badań wynika m.in. z pojawiania się licznych doniesień na temat leków opioidowych, stanowiących dotychczas podstawę kontroli bólu ostrego. Ich niewątpliwie korzystnym efektem działania jest zahamowanie uwalniania neuroprzekazników takich jak: CGRP, NK A, SP, EEA na skutek hamowania presynaptycznego (zamknięcie kanału jonowego wapnia i otwarcie kanału potasu)

[20]. Niemniej jednak wykazano, że wywołują one aktywację fosfolipazy A2, kinazy proteinowej aktywowanej przez mitogeny (MAPK) oraz bezpośrednie hamowanie egzocytozy transmiterów. Modulacja pośrednich opioidowych odpowiedzi komórkowych odbywa się poprzez potencjalizację prądów N-metylo-D-asparginianu wskutek zwiększonej aktywności kinazy proteinowej C, wtórnej do aktywacji fosfolipazy C, a opioidowa aktywacja białka reagującego na cAMP, wiążącego się z genami może zmieniać ekspresję genów. Procesy powyższe oznaczają możliwość pobudzenia przez opioidy transdukcji sygnałów nerwowych [21]. Odrębny problem stanowi również zjawisko tzw. hiperalgezji opioidowej [3], które można zwalczać poprzez podanie inhibitorów receptorów NMDA. Najbardziej znanym lekiem z tej grupy jest właśnie ketamina, stosowana od lat w leczeniu objawów narastającej tolerancji na opioidy, szczególnie podczas terapii bólu przewlekłego [16].

Opis metody

W Klinice Reumoortopedii opracowano następujący schemat kontroli bólu pooperacyjnego mając na uwadze wdrażanie różnych innych schematów m.in. programu Rapid Recovery. Planowano zastosować go u chorych z prawidłową czynnością nerek i wątroby.

Wszyscy chorzy otrzymali premedykację wieczorem, w przeddzień zabiegu i rano w dniu operacji z midazolamu - 7,5 mg przed 70 r.ż., a z oxazepamu - 10 mg, po 70 r.ż., oraz omeprazol - 40 mg i ondansetron - 8 mg i.v. bezpośrednio przed wykonaniem znieczulenia.

- Monitorowano następujące parametry:
 - ciśnienie tętnicze krwi - RR (skurczowe - SR, rozkurczowe - DR, średnie - MAP), częstość tętna - HR, saturację hemoglobiny tlenem - SpO₂;
 - natężenie bólu pooperacyjnego w skali VAS w 1, 4, 6, 8, 12 (pierwsza doba), 24 (druga

Tabela 1. Schemat analgezji multimodalnej zastosowany po alloplastyce stawu kolanowego

Table 1. Protective analgesia pattern applied after TKA

Doba operacji
Preemptive premedication, preemptive analgesia
- <i>Protective premedication</i> : pregabalina – 75 mg p.o. u chorych po 70 r.ż., a 150 mg u chorych poniżej 70 r.ż., sterydy p.o. w postaci i w dawce przyjmowanej przewlekle u chorych z RZS.
- <i>Blok operacyjny</i> - przed znieczuleniem i.v.: 1 g acetaminofenu (<i>preemptive analgesia</i>), 100 mg HCT - zarówno chorzy z RZS, jak i z CHZS.
Intraoperative analgesia
- <i>Śródoperacyjny wlew kroplowy</i> i.v., trwający około 2 godz. (500 ml 0,9% NaCl + 0,3 µg/kg/min ketaminy + 1 g siarczanu magnezu).
- <i>Znieczulenie p-p</i> - 20 mg 0,5% bupiwakainy izo- lub hiperbarycznej.
- <i>LIA</i> - po założeniu endoprotezy miejscowe nastrzykiwanie przez operatora tkanek otaczających staw roztworem o składzie: 10 ml 0,5% bupiwakainy z adrenaliną + 10 mg siarczanu morfiny + 39 ml 0,9% NaCl.
Postoperative analgesia
- <i>Farmakoterapia</i> i.v. analgetykami nieopiodowymi: acetaminophen – 3 x 1 g/24 godz., ketoprofen - 2 x 100 mg/24godz. (pierwszą dawkę leku podawano po zakończeniu operacji).
- <i>Wlew ciągły</i> i.v. z ketaminy - 1,5 µg/kg/min, kontynuowany od zakończenia operacji do godz. 8 rano następnego dnia.
- <i>Wlew ciągły</i> i.v. z fentanylu - 25µg/godz., rozpoczynany po zgłoszeniu przez chorego pojawienia się pierwszych dolegliwości bólowych.
Dwie kolejne doby po operacji
Postoperative analgesia
<i>Sterydy</i> p.o. jak dotychczas plus dodatkowe, i.v. podawane malejące dawki HCT wg obowiązujących standardów u chorych z RZS.
<i>Pregabalina</i> 2 x 75 mg/24 godz., a po 70 r.ż. 1 x 75 mg/24 godz. p.o.
<i>Ketoprofen</i> 2 x 100 mg/24 godz. i.v.
<i>Acetaminophen</i> 3 x 1 g/24 godz. i.v.
<i>Morfina</i> 10-20 mg s. c. co 4-6 godzin na prośbę chorego, gdy natężenie bólu w skali VAS wynosiło 4 lub > niż 4 pkt.

- dość) i w 50. godzinie (trzecia doba) od wykonania LIA;
- kąć zgięcia operowanego stawu podczas biernej jego mobilizacji na szynie CPM, będący wykładnikiem skuteczności wczesnej rehabilitacji w 50 godzinie badania;
 - czas działania znieczulenia podpajęczynówkowego;
 - ponadto rejestrowano w badanym okresie częstość występowania incydentów nudności, wymiotów jak i zaburzeń świadomości;
 - moment pojawienia się pierwszych dolegliwości bólowych;
 - częstość występowania natężenia bólu w skali VAS 4 lub > 4 pkt., które było sygnalizowane przez pacjenta prośbą o podanie analgetyku opioidowego.

Metodę zastosowano u pięciu chorych. Na podstawie rejestrowanych parametrów oceniono ją pod względem częstości występowania objawów ubocznych, skuteczności, wpływu na układ krążenia jak i na wczesną pooperacyjną rehabilitację. Otrzymane wyniki porównano z wynikami pacjentów, u których zastosowano złożoną farmakoterapię lekami opioidowymi (morfiną 10-20 mg/dawkę lub petydyną 50-100 mg/dawkę, podawanymi s.c., co 4-6 godz.), NLPZ-ami (ketoprofen 2 x 100 mg/24godz.) i acetyaminophenem 3 x 1 g/24 godz., podawanymi drogą dożylną. Chorzy z obu grup nie różnili się pod względem ryzyka znieczulenia wg ASA, rodzaju choroby dotyczącej narządu ruchu, jak i rodzaju wykonanej operacji.

Z uwagi na nieliczną grupę chorych i nowatorskie cechy zastosowanej metody zdecydowano się na prezentację poszczególnych przypadków, co umożliwi dokładniejsze przedstawienie korzyści i problemów związanych z jej prowadzeniem.

Opis przypadków

■ Przypadek pierwszy.

71-letnia pacjentka z RZS i ryzykiem znieczulenia ASA III. Przez cały czas obserwacji stabilna krążeniowo i oddechowo. Nie stwierdzono również w tym okresie występowania u niej objawów ubocznych pod postacią: nudności, wymiotów oraz zaburzeń świadomości. Ból o maksymalnym natężeniu w skali VAS 1-3 pkt. pacjentka odczuwała w 6 i 12 godzinie od wykonania LIA, a pierwsze dolegliwości bólowe

zgłosiła po ustąpieniu znieczulenia podpajęczynówkowego bupiwakainą izobaryczną. Kąt zgięcia operowanego kolana wynosił 50 stopni. Nie przyjmowała w drugiej i trzeciej dobie analgetyków opioidowych, a natężenie bólu w tym okresie nie było wyższe niż 3 pkt. Na marginesie należy dodać, że u prezentowanej chorej wykonano aktualnie alloplastykę drugiego stawu kolanowego. Po pierwszej operacji zastosowano złożoną farmakoterapię, łącznie z uprzednim podpajęczynówkowym podaniem morfiny. W ocenie pacjentki zastosowanie nowo opracowanej metody było znacznie korzystniejsze, gdyż łączyło się ze znacznie mniejszym natężeniem dolegliwości bólowych. Ponadto po poprzedniej operacji przyjmowała ona w pierwszej dobie dwukrotnie, w drugiej czterokrotnie, a w trzeciej dwukrotnie lek opioidowy podskórnie. Wydaje się, że opracowana metoda była również zdecydowanie skuteczniejsza od farmakoterapii zastosowanej u porównywanej chorej, która natężenie bólu w skali VAS w pierwszej dobie określiła na około 5 pkt., mimo trzykrotnego, podskórnego podania leku opioidowego i leków nieopiodowych wg przedstawionego schematu. Ponadto chora z grupy kontrolnej w drugiej i trzeciej dobie przyjmowała odpowiednio po 2 iniekcje z leków opioidowych, a mimo to maksymalne natężenie bólu wynosiło w jej przypadku 4 oraz 8 pkt. Uzyskała kąt zgięcia operowanego kolana jedynie na poziomie 40 stopni.

■ Przypadek drugi.

Chora lat 80, z gonartrozą, z ryzykiem znieczulenia ASA II. Podczas obserwacji stabilna oddechowo i krążeniowo, bez zaburzeń świadomości i wymiotów. W dobie operacji zarejestrowano u niej dwukrotnie incydent pojawienia się nudności. Maksymalne natężenie bólu - 6 pkt. w skali VAS wystąpiło po czterech godzinach od wykonaniu LIA. Ból pojawił się gwałtownie, równocześnie z ustąpieniem znieczulenia podpajęczynówkowego bupiwakainą hiperbaryczną. Jedynie w drugiej dobie badania chora przyjęła jedną iniekcję z morfiny (VAS - 5 pkt.), a kąt zgięcia operowanego kolana wynosił 80 stopni (VAS - 3 pkt.). Natężenie bólu było u niej zdecydowanie mniejsze niż u chorej leczonej farmakoterapią, która oceniała dolegliwości bólowe w dobie operacji na 5-9 pkt., mimo 6-krotnego podania opioidu podskórnie. W drugiej dobie natężenie bólu określiła na poziomie 9 pkt., a w trzeciej na 4 pkt. Iniekcje z leku opioidowego wykonano u niej w tym czasie odpowiednio dwukrotnie. Kąt zgięcia

operowanego kolana był również większy u chorej leczonej nową metodą aż o 20 stopni.

▪ Przypadek trzeci.

44-letni pacjent ze współistniejącymi ZZSK i RZS, z ryzykiem znieczulenia wg ASA III. Stabilny oddechow i krążeniowo, bez incydentów nudności wymiotów oraz zaburzeń świadomości podczas trwania obserwacji. Po około 4,5 godzinach od wykonania LIA, równocześnie z ustąpieniem znieczulenia bupiwakainą izobaryczną zgłaszał dolegliwości bólowe na poziomie 1-7 pkt. W drugiej dobie na poziomie 2 pkt., a kąt zgięcia kolana wynosił u niego 90 stopni (VAS 4 pkt.). Pacjent przyjął jedynie jedną iniekcję z morfiny w trzeciej dobie badania. Porównanie z chorym leczonym farmakoterapią wypadło również na korzyść nowej metody, gdyż chory z grupy kontrolnej odczuwał dolegliwości bólowe w pierwszej dobie na poziomie 7-10 pkt., mimo pięciokrotnego podawania opioidu s. c., w drugiej dobie na poziomie 6 pkt. (opioid

podawano trzykrotnie), a w trzeciej 4 pkt., mimo dwukrotnego podskórnego podania morfiny. Kąt zgięcia operowanego kolana wynosił u tego pacjenta 80 stopni.

▪ Przypadek czwarty.

Chora lat 77, z ryzykiem znieczulenia ASAIII. W 16 godzinie od zakończenia operacji u pacjentki wystąpiły zaburzenia świadomości, z powodu których zakończono podawanie ketaminy. Ponadto stwierdzono w tym okresie krótkotrwały incydent nieznacznej hipotonii (RR - 90/60 mmHg), który mógł być również przyczyną zaburzeń o podobnym charakterze. W 4 godz. od wykonania LIA natężenie bólu chora oceniła na 1-2 pkt., a ból pojawił się równocześnie z ustąpieniem znieczulenia bupiwakainą hiperbaryczną. W drugiej dobie natężenie bólu określiła na 2 pkt., a w trzeciej na 5 pkt. Kąt zgięcia operowanego kolana wynosił 80 stopni, mimo że chorej nie podawano opioidów w drugim i trzecim dniu badania. U chorej leczonej farmakoterapią zarejestrowano w 1 dobie jeden

Tabela 2. Porównanie analgezji multimodalnej ze złożoną farmakoterapią

Table 2. Comparison of protective analgesia with compound pharmacotherapy

Chory: a - farmakoterapia w połączeniu z LIA, b - farmakoterapia

ASA - ryzyko znieczulenia wg American Society Anesthesiologist, VAS - maksymalne natężenie bólu w skali Visual Analogue Scale, Opioid - FNT - wlew ciągły z fentanylu /i.v./, n - liczba iniekcji z opioidu /s.c./, LIA - czas mierzony od wykonania LIA do wystąpienia bólu, N - nudności, W - wymioty, ZŚ - zaburzenia świadomości, H - hipotonia, Kąt - stopień kąta zgięcia operowanego stawu kolanowego

Doba	Chory (n.)		ASA (n.)		VAS (pkt.)		Opioid (n.)		LIA (godz.)		N (n.)		W (n.)		ZŚ (n.)		H (n.)		Kąt (stopień°)	
1	1a	1b	III	III	3	5	FNT	3	6	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	50°	40°
2					3	4	0	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
3					3	8	0	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
1	2a	2b	II	II	6	9	FNT	6	4	3	2	0	-	-	-	-	-	-	80°	60°
2					5	9	1	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
3					3	4	0	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
1	3a	3b	III	III	7	10	FNT	5	4,5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	90°	80°
2					2	6	0	3			-	-	-	-	-	-	-	-		
3					2	4	1	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
1	4a	4b	III	III	2	10	FNT	4	4	2,5	0	1	-	-	1	0	1	0	80°	45°
3					2	10	0	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
3					5	6	0	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
1	5a Lia/-/!	5b	II	II	5	7	FNT	4	10	4	-	-	-	-	-	-	1	0	80°	50°
2					5	5	1	2			-	-	-	-	-	-	-	-		
3					2	10	1	1			-	-	-	-	-	-	-	-		

incydent nudności, nie stwierdzono występowania hipotonii, mimo podobnego pooperacyjnego drenażu krwi jak i zaburzeń świadomości. Natężenie bólu u tej chorej wynosiło 0-10 pkt. w pierwszej, 10 pkt. w drugiej i 6 pkt. w trzeciej dobie badania, mimo odpowiednio podawanych 4, 2 i 2 iniekcji z leków opioidowych. Kąt zgięcia operowanego kolana wynosił u tej pacjentki jedynie 45 stopni.

▪ Przypadek piąty.

Chory lat 61 z gonartrozą i ryzykiem znieczulenia ASA II. W tym przypadku nie wykonano LIA z powodu wydłużonego czasu operacji. Mimo to chory zaczął odczuwać dolegliwości bólowe na poziomie 1-5 pkt. dopiero po 10 godzinach od wykonania znieczulenia bupiwakainą hiperbaryczną! Z tego powodu kontynuowano dalej jego obserwację i stwierdzono właśnie w tym czasie wystąpienie nieznacznej hipotonii (RR - 87/59 mmHg), przy niewielkim drenażu pooperacyjnym krwi. Ponadto lekarz dyżurny wstrzymał w tym momencie podawanie ketaminy. W związku z powyższymi okolicznościami kolejnym celem analizy przypadku stała się ocena skuteczności analgetycznej pregabaliny. W drugiej dobie zarejestrowano natężenie bólu - 5 pkt., w trzeciej na poziomie - 2 pkt., a chory otrzymał w tym okresie odpowiednio po jednej iniekcji z leku opioidowego. Kąt zgięcia operowanego kolana wynosił u niego 80 stopni. Porównywany chory nie demonstrował hipotonii, ale odczuwał dolegliwości bólowe na poziomie 0-7 pkt. w pierwszej dobie, 5 pkt. w drugiej, 10 pkt. w trzeciej dobie i otrzymał odpowiednio 4, 2 i 1 iniekcję z leku opioidowego. Ponadto zgiął operowane kolano jedynie do kąta 50 stopni.

Wyniki wstępne

1. Stwierdzono występowanie mniejszych wartości natężenia bólu po zastosowaniu zaproponowanej metody analgezji multimodalnej niż po złożonej farmakoterapii u wszystkich badanych chorych.
2. Wykonanie LIA wpływało prawdopodobnie na zmniejszenie natężenia bólu pooperacyjnego. Nie wydłużało natomiast czasu analgezji śródoperacyjnej na okres pooperacyjny, gdyż niezależnie od rodzaju zastosowanej do znieczulenia bupiwakainy chorzy zaczynali odczuwać dolegliwości bólowe bezpośrednio po jego ustąpieniu.
3. W przeprowadzonej analizie zaprezentowana metoda analgezji miała bezpośredni wpływ na

poprawę wyników wczesnej pooperacyjnej rehabilitacji.

4. Wlew ciągły dożylny z opioidów stanowił nadal istotny element protective analgesia w okresie największego natężenia bólu pooperacyjnego.
5. Zastosowanie metody miało wpływ na zredukowanie zapotrzebowania na leki opioidowe w drugiej i trzeciej dobie po operacji, co być może było spowodowane kontynuacją w tym okresie leczenia pregabaliną.
6. Czynniki psychologiczne dotyczące udziału chorych w badaniach klinicznych miał prawdopodobnie wpływ na częstość przyjmowania przez nich analgetyków wg zaleceń anestezjologa (VAS = 4, > 4 pkt.). Chorzy leczeni farmakoterapią rzadziej zgłaszali prośby o analgetyk opioidowy podczas odczuwania natężenia bólu na poziomie 4 pkt. Stąd również wynika rejestrowanie u nich wyższych jego wartości. Ponadto gdyby respektowali powyższe zalecenia prawdopodobnie częstość przyjmowanych przez nich iniekcji z leków opioidowych byłaby jeszcze większa.
7. Podczas stosowania metody rejestrowano niegroźne działania niepożądane.

Dyskusja

Jednym z nadrzędnych celów postępowania anestezjologicznego w okresie okołoperacyjnym jest zabezpieczenie OUN przed wzrostem afferentnej impulsacji nocycyptywnej, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia rozwoju sensytyzacji obwodowej i centralnej, łagodzenia odpowiedzi stresowej na uraz [22,23], z równoczesnym zachowaniem mechanizmów percepcji bólu fizjologicznego, koniecznych do prawidłowej interpretacji powikłań w okresie pooperacyjnym [24,25].

Iudin wykazał, że anestezja podpajęczynówkowa lub CSE są najbardziej odpowiednimi metodami analgezji śród- i pooperacyjnej, stosowanymi do alloplastyk stawów kolanowych u chorych z gonartrozą [26]. Tym bardziej wydają się być one wskazane dla chorych na RZS.

Capdevila i wsp. udowodnili, że opioidy podawane parenteralnie nie zapewniają odpowiedniego poziomu analgezji podczas rehabilitacji po endoplastykach stawów kolanowych [27], a Graber i inni uważają, że zastosowanie technik anestezji regionalnej w leczeniu bólu pooperacyjnego po operacjach ortopedycznych

odgrywa wiodącą rolę [28].

Rosenberg wykazał, że niekontrolowany ból po alloplastyce kolana może mieć nieprzewidywalnie niekorzystny wpływ na czas zdrowienia, rehabilitację, czas hospitalizacji oraz na zwiększenie kosztów leczenia. Właściwa kontrola bólu w połączeniu z mało inwazyjnymi technikami operacyjnymi powinna dać w rezultacie poprawę tych wyników [29]. Skinner zaleca w tym celu stosowanie analgezji multimodalnej, satysfakcjonującej pacjentów i pozytywnie wpływającej na powyższe czynniki [30].

Ciągłe techniki znieczulenia przewodowego w postaci blokad centralnych, blokad nerwów obwodowych i splotów nerwowych oraz podpajęczynówkowego podawania morfiny mają swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu bólu pooperacyjnego, obciążone są jednak ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań [31-37]. Dostawowe podawanie LZM z opioidami nie przynosi prawdopodobnie korzyści po alloplastykach stawów kolanowych [38].

Wobec powyższego przyszłość stanowi LIA [39]. Dane dotyczące jej skuteczności są obiecujące, ale nadal istnieje brak badań pozwalających na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [40].

Prezentowaną metodę protective analgesia opracowano przede wszystkim pod kątem mechanizmów działania leków na procesy hamowania rozwoju sensytyzacji obwodowej i centralnej. Na tej podstawie również opracowano skład mieszaniny do wykonywania LIA.

Wielu autorów oceniało już w różny sposób skuteczność zarówno LIA jak i poszczególnych leków zastosowanych w proponowanym przez nas schemacie.

Vendittoli PA i wsp. wykazali, że wykonanie LIA ropiwakainą po TKA jest metodą bezpieczną i zmniejsza istotnie zapotrzebowanie na leki opioidowe. Świadczy to o jej korzystnym wpływie na zmniejszenie natężenia bólu pooperacyjnego w porównaniu do analgezji samymi lekami opioidowymi [41]. Ropiwakaina nie jest w Polsce popularna z przyczyn ekonomicznych. Najczęściej stosowanym przez nas lekiem znieczulenia miejscowego jest bupiwakaina, której pozytywny wpływ na powyższe czynniki przedstawiono w prezentowanym badaniu.

Parvataneni HK i wsp. stwierdzili, że LIA może być alternatywą dla konwencjonalnych metod kontroli bólu pooperacyjnego takich jak np. PCA lekami opioidowymi w połączeniu z ciągłą blokadą nerwu udowego [42]. Stosując opracowany schemat

analgezji multimodalnej z użyciem ko-analgetyków, analgetyków oraz LIA i porównując go do farmakoterapii lekami opioidowymi łącznie z analgetykami nieopiodowymi, stwierdzono występowanie zarówno mniejszych wartości natężenia bólu jak i redukcję zapotrzebowania na analgetyki opioidowe w drugiej i trzeciej dobie obserwacji.

LIA w połączeniu z dostawowym podaniem bupiwakainy z adrenaliną i morfiną wg Lombardi A i wsp. zapewniło lepszą kontrolę bólu, zmniejszyło utratę krwi, jak również ograniczyło konieczność przyjmowania ratunkowych dawek opioidów oraz leków odwracających ich działanie [43]. W naszym badaniu nie podawano równocześnie leków dostawowo, a metoda ta być może jest korzystniejsza niż samo LIA i wymaga dalszych badań.

Röstlund T i Kehlet H wykonywali LIA ropiwakainą z adrenaliną i ketorolakiem śródoperacyjnie oraz po operacji przez założony do rany cienki cewnik, do którego w razie potrzeby podawali leki również wieczorem i następnego dnia rano, tuż przed jego usunięciem. Ponadto w celu przedłużenia analgezji bandażowali kończynę oraz stosowali na nią zimne okłady. Postępowanie to umożliwiło uruchomienie chorych pomiędzy 5, a 6 godziną od operacji, przy niewielkim natężeniu bólu. Dwie trzecie badanych chorych nie otrzymywało w tym czasie leków opioidowych i było wypisane następnego dnia ze szpitala. Autorzy ocenili metodę jako bezpieczną i skuteczną, a występowanie hipotensji, nudności i wymiotów łączyli z pionizacją pacjentów [44]. Z naszych obserwacji wynika, że uruchamianie obciążonych internistycznie chorych w tak krótkim czasie po rozległej operacji ortopedycznej, wykonanej w znieczuleniu podpajęczynówkowym jest ryzykowne. Rozważenia wymaga również zakładanie cewnika do rany, co zwiększać może ryzyko wystąpienia infekcji.

W prezentowanym badaniu do wykonywania LIA nie zastosowano NLPZ-ów z powodu występującej niezgodności chemicznej, prowadzącej do zmiany zabarwienia roztworu składającego się z morfiny, bupiwakainy i ketoprofenu. Oceniany przez innych autorów ketorolac jest niestety preparatem niezarejestrowanym w Polsce. Właściwości zarówno NLPZ-ów, jak i Paracetamolu wykorzystano natomiast wg obowiązujących zaleceń w analgezji z wyprzedzeniem oraz w analgezji pooperacyjnej [17,18].

Pregabalina ma swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego [45].

Jedne badania wskazują, że może być ona również skuteczna w leczeniu bólu pooperacyjnego [14], a inne oceniają to działanie jako wątpliwe [40,46]. Ittichaikulthol W i wsp. wykazali istotną skuteczność pojedynczej jej dawki - 300 mg, zastosowanej w pre-emptive premedication po histerctomiach [47], a Peach MJ i wsp. nie stwierdzili korzyści pod tym względem dawki - 100 mg, podawanej przed małymi ambulatoryjnymi operacjami ginekologicznymi [48].

Nie ma również jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania leku przed- oraz po operacjach ortopedycznych (TKA), jak i po operacjach chirurgicznych (herniotomia - IHR). Potwierdza to badanie Chelly J i wsp., którzy nie udowodnili skuteczności pregabaliny podawanej w dawkach zarówno 75 jak i 150 mg, ale stwierdzili jej korzystny wpływ na bierną rehabilitację, zmniejszenie zapotrzebowania na leki opioidowe i przerywanie snu zależne od występowania bólu, a także na częstość występowania nudności i wymiotów [49].

Na podstawie analizy piątego przypadku wnioskować można, że pregabalina posiada korzystny wpływ na leczenie bólu ostrego. U chorego nie zastosowano LIA, jak również skrócono u niego czas podawania ketaminy. Mimo to natężenie bólu pooperacyjnego nie było wyższe niż 5 pkt., przy niewielkim zużyciu leków opioidowych, a kąć zgięcia operowanego kolana wynosił aż 80 stopni.

Ponadto ewentualne wprowadzenie leku do leczenia bólu ostrego wiąże się z nadzieją na zahamowanie rozwoju przewlekłych zespołów bólowych występujących m.in. po alloplastykach stawów kolanowych [12,50,51].

Wg Horlocker TT i wsp. ketamina podawana w małych dawkach dożylnie zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe i ma korzystny wpływ na kąć zgięcia operowanego stawu kolanowego [52].

Adam F. i wsp. wykazali, że dożylnie podawana ketamina w połączeniu z ciągłą blokadą nerwu udowego zmniejsza zapotrzebowanie na morfinę i poprawia wyniki wczesnej rehabilitacji przy niewielkiej częstości występowania efektów niepożądanych. Nie stwierdzili po jej dawkach subanestetycznych występowania senności, halucynacji, czy też koszmarnych snów [53]. W naszym schemacie analgezji potwierdzono jej skuteczność w połączeniu z innymi ko-analgetykami oraz z LIA, ale zarejestrowano wystąpienie zaburzeń świadomości u chorej z wysokim ryzykiem znieczulenia.

W ocenie Himmelseher S. i wsp. ketamina podana zewnątrzoponowo łącznie z ropiwakainą również istotnie wpływa na skuteczność analgezji pooperacyjnej, a na jej korzyść przemawia rejestrowanie większych wartości natężenia bólu po stosowaniu samej ropiwakainy [54]. Nie uwzględniono tej drogi podawania leku w proponowanym schemacie. Być może stanie się ona alternatywną dla drogi dożylniej u chorych po alloplastykach stawów kolanowych.

Siarczan magnezu w opinii Fong Y.Y. i wsp. stanowi kolejny obiecujący element protective analgesia. Wymaga jednak dalszej oceny klinicznej [55], a dodatkową korzyścią wynikającą z jego stosowania wg Lysakowskiego i wsp. jest zmniejszenie incydentów występowania dreszczy [56]. Nie ma również ustalonych wytycznych dotyczących jego dawkowania zarówno dożylnego jak i dokanałowego [19]. Biorąc pod uwagę możliwość wpływu niedoborów magnezu na zwiększenie przewodnictwa bólowego podawano go w niewielkiej dawce u wszystkich badanych chorych.

Glikokortykosteroidy ze względu na ich bardzo silne właściwości przeciwzapalne uwzględniono również w proponowanym schemacie, tym bardziej, że chorzy z RZS przyjmują je przewlekłe. Nie stosowano ich miejscowo z obawy przed zaburzeniami gojenia i infekcją rany po operacji prowadzonej w niedokrwieniu kończyny u chorych leczonych immunosupresyjnie.

Wstępne wnioski

1. Zaproponowana metoda analgezji multimodalnej po alloplastykach stawów kolanowych wydaje się być bezpieczną oraz skuteczniejszą od farmakoterapii opioidami w połączeniu z analgetykami nie-opioidowymi.
2. Metoda ta ma prawdopodobnie korzystny wpływ na wczesną pooperacyjną rehabilitację i umożliwiać może redukcję działań niepożądanych występujących po lekach opioidowych.
3. Proponowany schemat analgezji multimodalnej wydaje się być godnym polecenia, dla niektórych chorych po wnikliwym rozważeniu za i przeciw.
4. Metoda wymaga dalszych badań w celu przeprowadzenia jej wnikliwej analizy i obliczenia rzeczywistych kosztów.
5. Nadal istnieje konieczność prowadzenia poszukiwań skutecznych i bezpiecznych metod leczenia

bólu ostrego, szczególnie dla pacjentów z wysokim ryzykiem znieczulenia.

6. Nie w każdym przypadku możliwa jest realizacja zaplanowanej metody leczenia bólu pooperacyjnego.

Adres do korespondencji:

Renata Ćwiek
Klinika Reumoortopedii,
Instytut Reumatologii w Warszawie
02-637 Warszawa; ul. Spartańska 1
☎ (+48) 22 844 42 41 wew. 216.
✉ rhc@vp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Standardy Medyczne* 2005;2:1376-86.
2. Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. *Arthritis Res Ther* 2007;9:214. <http://arthritis-research.com/content/9/3/214>.
3. Angst MS, Clark DJ. Opioid - induced hyperalgesia: a qualitative systemic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
4. Pitimana-aree S, Visalyaputra S, Komoltri C, et al. An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total knee replacement procedure: a double-blinded randomized study. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:446-51.
5. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, et al. Multimodal pain management after total hip and knee arthroplasty at the Ranawat Orthopaedic Center. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1418-23.
6. Wordliczek J, Dobrogowski J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego - zalecenia. *Ból* 2005;6(nr specjalny):99.
7. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:47-61.
8. Wordliczek J. Analgezja zbilansowana. Techniki regionalnej anestezji przydatne w pooperacyjnym postępowaniu przeciwbólowym. *Ból* 2005;6(nr specjalny):98-9.
9. Dobrogowski J. Korzystny wybór RA do najczęstszych operacji ortopedycznych. *Ból* 2005;6(nr specjalny):92.
10. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2008;100:154-64.
11. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
12. Scherpeleer P. Najnowsze postępy wiedzy na temat mechanizmów i leczenia bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:35-39.
13. Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference? *Biomed Pharmacother* 2006;60:336-40.
14. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systemic-narrative review of recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009;10:716-33.
15. Berti M, Baciarello M, Troglia R, Fanelli G. Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Curr Drug Targets* 2009;10:707-15.
16. Żylicz Z, Krajnik M. Postępy w medycynie paliatywnej w 2005 roku. *Medycyna Praktyczna* 2006/03:101-9.
17. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, et al. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego - zalecenia 2008. *Ból* 2008;9:9-22.
18. Wordliczek J, Dobrogowski J. Zastosowanie nieopioidowych leków przeciwbólowych w uśmierzaniu bólu ostrego. *Ból* 2004;5:36-44.
19. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Clin Anaesth* 2007;21:31-49.
20. Lemieszek-Kotlińska A, Łuczak J. Analgetyki nieopioidowe i opioidowe stosowane w leczeniu bólu nowotworowego. *Nowa Medycyna - Ból i Opieka Paliatywna* 1 (8/1999). http://www.czytelniamedyczna.pl/nm_bo06.php.
21. Budd K. Medycyna oparta na dowodach w praktyce. Buprenorfina - przegląd badań. Grant naukowy firmy Grunenthal. pp.: 2-31.
22. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1539-54.
23. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83:11-25.
24. Wordliczek J. Ból pooperacyjny, 2004- state of the art. Wykład. *Ból* 2004;5(nr specjalny):48.
25. Noorpuri BS, Shahane SA, Getty CJ. Acute compartment syndrome following revisional arthroplasty of the forefoot: the dangers of ankle- block. *Foot Ankle Int* 2000;21:680-2.
26. Iudin AM. Perioperative management of patients during general endoprosthetic operations on the knee joint (a review of literature).

- Anestezjol Reanimatol 2006;(2):39-42.
27. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8-15.
 28. Graber R, Kraay M. Regional Anesthesia for Postoperative Pain Control Medicine Orthopedics. <http://emedicine.medscape.com/article/1268467-overview>
 29. Rosenberg AG. Anesthesia and analgesia protocols for total knee arthroplasty. *Am J Orthop* 2006;35(7 Suppl.):23-6.
 30. Skinner HB. Multimodal acute pain management. *Am J Orthop* 2004;33(5 Suppl.):5-9.
 31. Auroy Y, Benhamou D, Barges L, et al. Major complications of regional anesthesia in France. The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97:1274-80.
 32. Kwosek A, Misiółek H. Powikłania leczenia bólu pooperacyjnego jako skutek oddziaływania leków podawanych do przestrzeni zewnątrzoponowej. *Anestezjol Intens Ter* 2008;40:64-9.
 33. Capdevila X, Coimbra C, Choquet O. Approaches to the lumbar plexus: success, risks, and outcomes. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:150-62.
 34. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-97.
 35. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, et al. Ropivacaine - induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. Case reports. *Anesthesiology* 2003;99:1449-51.
 36. Hadzic A. Neurologic complication after peripheral nerve blocks: New insights into mechanisms and means to prevent them. *Ból* 2005;6(nr specjalny):60-2.
 37. Gwartz KH, Yang JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: Seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999;88:599-604.
 38. Han CD, Lee DH, Yang IH. Intra-synovial ropivacaine and morphine for pain relief after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double blind study. *Yonsei Med J* 2007;48:295-300.
 39. Fischer B. Anaesthesia and analgesia for joint replacement - where's the evidence? <http://www2.kenes.com/esrawinterweek2010/Documents/Grindelwald2010lecture.pdf>
 40. Dahl JB, Mathiesen O, Kehlet H. An expert opinion on postoperative pain management, with special reference to new developments. *Expert Opin Pharmacother* 2010. Abstract.
 41. Vendittoli PA, Makinen P, Drolet P, Lavigne M, et al. A multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2006;88:282-9.
 42. Parvataneni H K, Shah VP, Howard H, Cole N, et al. Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. *The Journal of Arthroplasty* 2007;22(6);suppl.:34-8.
 43. Lombardi A, Berend K, Mallory T, Dodds K, Adams J. Soft tissue and intra-articular injection of bupivacaine, epinephrine, and morphine has a beneficial effect after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2004;428:125-30.
 44. Röstlund T, Kehlet H. High-dose local infiltration analgesia after hip and knee replacement - what is it, why does it work, and what are the future challenges? *Acta Orthop* 2007;78:159-61.
 45. Yeng LT. Pharmacological treatment of neurophatic pain. *Drugs Today (Barc)* 2009;45;Suppl C:7-12.
 46. White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klien K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: dose - ranging study. *Anesth Analg* 2009;108:1140-5.
 47. Ittichaikulthol W, Virankabutra T, Kunopart M, Khamhom W, et al. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo- oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1318-23.
 48. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1449-53.
 49. Chelly J, Singla N, Sanin L, Sporn J, Cheung R. Use of pregabalin for postoperative pain: outcomes in 2 trials. Annual Meeting Abstracts. Oct 2010. San Diego. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/printAbstract.htm?sessionId=47722A1B5A1C8EC10B97A21FEB51A9B4?y>,
 50. Shaladi AM, Saltari MR, Crestani F, Piva B. Post-surgical neurophatic pain. *Recenti Prog Med* 2009;100:371-9.
 51. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207.
 52. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:126-35.
 53. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, et al. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:475-80.
 54. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, et al. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001;92:1290-5.
 55. Fong YY, Walsh O, Wong SC. Changes in intracellular distribution of potassium, magnesium and calcium in skeletal muscle as result of chronic morphinization. *Biochem Pharmacol* 1972;21:673-5.
 56. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramer MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007;104:1532-9, table of contents.