

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 11.04.2012 • Poprawiono/Corrected: 06.06.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 11.06.2012

© Akademia Medycyny

Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pregabaliny u chorych poddanych aloplastykom stawów kolanowych wykonanych w znieczuleniu podpajęczynówkowym bupiwakainą z morfiną***Evaluation of efficacy and safety of pregabalin in patients who underwent total knee replacement performed under intrathecal anaesthesia with bupivacaine and morphine*****Renata Ćwiek¹, Barbara Lisowska¹, Paweł Małydk²**¹ Zakład Anestezjologii i Intensywnej Opieki Medycznej Instytutu Reumatologii w Warszawie² Klinika Reumoortopedii Instytutu Reumatologii w Warszawie**Streszczenie**

Cele pracy. 1. Ocena skuteczności analgezji multimodalnej z pregabalina i dokanałowo podaną morfiną. 2. Ocena wpływu pregabaliny na częstość przyjmowania analgetyków opioidowych. 3. Ocena wpływu pregabaliny na wczesną pooperacyjną rehabilitację. 4. Ocena bezpieczeństwa zastosowanej metody analgezji. **Material i metody.** Zbadano 20 chorych znieczulonych do operacji podpajęczynówkowo bupiwakainą z morfiną. 10-osobowej grupie badanej podawano przez 3 doby doustnie pregabalinę. W analgezji pooperacyjnej stosowano systematycznie ketoprofen i acetaminofen dożylnie oraz „na żądanie” leki opioidowe podskórnie, gdy natężenie bólu w skali VAS wynosiło 4 lub > niż 4 pkt. Monitorowano: parametry układu krążenia i oddychania, czas działania znieczulenia, czas działania analgezji śródoperacyjnej w okresie pooperacyjnym, natężenie bólu w skali VAS, zapotrzebowanie na opioidy, częstość występowania efektów niepożądanych, kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego. **Wyniki.** Dane opracowano statystycznie metodą analizy wariancji - ANOVA 2 lub testem Kruskala-Wallisa. Wykazano występowanie istotnie mniejszych wartości średniego ciśnienia tętniczego w 1 i 2 dobie oraz statystycznie istotnie większy kąt zgięcia operowanego kolana u chorych przyjmujących pregabalinę. U chorych z RZS stwierdzono istotnie większe wartości minimalne częstości tętna niż u chorych z CHZS w 1 dobie. Ponadto w grupie badanej wykazano istotnie większe maksymalne wartości saturacji hemoglobiny tlenem w 1 dobie, mniejsze wartości natężenia bólu w 1 i 3 dobie, jak również mniejszą liczbę przyjętych iniekcji z opioidów w 1 dobie badania. Pregabaliną oraz czynnik chorobowy nie miały wpływu na częstość występowania efektów niepożądanych, jak i na pozostałe ocenione parametry. **Wnioski.** 1. Pregabaliną zmniejsza natężenie bólu i zapotrzebowanie na opioidy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. 2. Pregabaliną wpływa korzystnie na rehabilitację. 3. Stosowanie pregabaliny nie nasila efektów niepożądanych po dokanałowo podanej morfinie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 151-161.*

Słowa kluczowe: aloplastyka stawu kolanowego, analgezja pooperacyjna, pregabaliną

Abstract

Aims. 1. Efficacy evaluation of protective analgesia with pregabalin as well as intrathecal morphine. 2. Evaluation of the influence of pregabalin on opioid consumption. 3. Evaluation of the influence of analgesia on early rehabilita-

tion. 4. Safety assessment of the applied healing pattern. **Material and methods.** 20 patients received intrathecal anaesthesia with bupivacaine and morphine. The studied group of 10 patients received pregabalin for three days. After surgery were administered ketoprofen and acetaminophen i.v. Opioids were given s.c. on the demand of the patient if pain intensity according to the VAS score was 4 or > 4 pkt. The following parameters were monitored: circulation and breathing system parameters, the duration of intrathecal anaesthesia, the length of action of the pre- and intraoperative analgesia in the postoperative period, intensity of pain according to the VAS score, the demand for opioids, the occurrence of adverse effects, and measurements of the angle of knee flexion. **Results.** Analysis of the obtained data was conducted with the use of: ANOVA2 variance analysis or Kruskal-Wallis's test. Administration of pregabalin was statistically beneficial in lowering maximum values of average arterial pressure in the 1st and 2nd day postop., and in increasing the angle of knee flexion. The patient's preliminary diagnosis does not have a substantial influence on minimum heart rate values, but only in the 1st day postop. The positive influence of pregabalin on maximum values of haemoglobin oxygenation in the 1st day postop was observed as well as on the intensity of pain in the 1st and 3rd day. A statistically lower number of opioid injections consumption in the 1st day was also observed after pregabalin administration. Neither pregabalin nor type disease had any influence on the frequency of occurrence of adverse events, or on the remaining parameters. **Conclusions.** 1. Pregabalin reduces the intensity of surgical pain and demand for opioids in the early postsurgical period. 2. Pregabalin has a beneficial influence on rehabilitation after total knee replacement. 3. Administration of pregabalin in the perioperative period does not intensify the adverse effects of intrathecal morphine. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 151-161.*

Keywords: total knee arthroplasty, postoperative analgesia, pregabalin

Wstęp

Aloplastyki stawów kolanowych uważane są za jedno z najbardziej „bolesnych” operacji w reumotopedii [1,2] ze względu na znaczną śród-, jak i pooperacyjną impulsację nocycyptywną z uszkodzonych tkanek, potęgowaną dodatkowo w okresie pooperacyjnym intensywną rehabilitacją. Mimo wielu doniesień dotyczących tego zagadnienia nie ma jak dotychczas ustalonego złotego standardu analgezji multimodalnej po tego typu operacjach [3].

Jednym z istotnych jej elementów jest przeprowadzenie zabiegu w znieczuleniu przewodowym, hamującym transmisję impulsów bólowych z pola operacyjnego [4]. Najpopularniejsze do operacji w zakresie kończyn dolnych jest znieczulenie podpajęczynówkowe bupiwakainą. W określonych warunkach stosowane są łącznie z nią leki opioidowe. Od 2005 roku dostępna jest w Polsce morfina przeznaczona do stosowania dokanałowego, której podanie do przestrzeni podpajęczynówkowej w dawce 0,2-0,4 mg łącznie z lekiem znieczulenia miejscowego (LZM) wydłuża zdecydowanie czas trwania analgezji śródoperacyjnej w okresie pooperacyjnym [5-8].

Tradycyjne analgetyki posiadają wiele powszechnie znanych, groźnych działań niepożądanych [9]. Inne leki, pozbawione tych niekorzystnych efektów,

a zarazem zmniejszające natężenie bólu oraz występowanie tolerancji na opioidy i lęku powinny stać się w związku z powyższym atrakcyjnymi adiuwantami analgezji okołoperacyjnej [10].

W ostatnim czasie ukazały się doniesienia dotyczące stosowania obok analgezji z wyprzedzeniem premedykacji o takim samym charakterze. Polega ona na podawaniu przed wykonaniem anestezji leków nazywanych koanalgetykami, charakteryzujących się odmiennymi mechanizmami działania niż analgetyki [11]. W niektórych badaniach autorzy kontynuowali ich podawanie również w okresie pooperacyjnym [12].

Należą do nich między innymi leki przeciwdrgawkowe. Mechanizm działania jednego z nich - pregabaliny jest złożony i polega prawdopodobnie na: hamowaniu podjednostek $\alpha_2\delta_1$ zależnych od napięcia presynaptycznych kanałów wapniowych, redukcji uwalniania neurotransmiterów (substancja P, CGRP), osłabieniu postsynaptycznej pobudliwości neuronów [13] oraz blokowaniu napięciозależnych kanałów sodowych $Na_v 1,8$ i $Na_v 1,9$ biorących udział w powstawaniu bólu neuropatycznego i zapalnego [14]. Kanały sodowe stanowią istotną rolę w procesie nocycypcji, gdyż jednym z mechanizmów prowadzących do zwiększonego odczuwania bólu jest zaburzona pobudliwość elektryczna neuronów zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego.

Dowody potwierdzające związek kanałów jonowych z wrażliwością na ból uzyskano oceniając osoby charakteryzujące się całkowitą na niego niewrażliwością i wykazano, że utrata czynności jednego swobodnego kanału $Na_v1.7$ powoduje całkowitą niezdolność odczuwania bólu. Inne doniesienia sugerują, że to właśnie kanał $Na_v1.7$ może odgrywać kluczową rolę w procesach nocycypcji. Zatem substancje wybiórczo blokujące ten receptor mogłyby być idealnymi lekami przeciwbólowymi [15].

Cele pracy

1. Ocena skuteczności analgezji multimodalnej z pregabalina zastosowanej u chorych poddanych aloplastynom stawów kolanowych w znieczuleniu podpajęczynówkowym bupiwakainą z morfiną.
2. Ocena wpływu pregabaliny na częstość przyjmowania analgetyków opioidowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.
3. Ocena wpływu zastosowanej metody anestezji i analgezji na wczesną pooperacyjną rehabilitację.
4. Ocena bezpieczeństwa zastosowanego schematu leczenia bólu pooperacyjnego.

Materiał i metody

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej na stosowanie w leczeniu bólu ostrego koanalgetyków oceniono 20 chorych poddanych aloplastynom stawów kolanowych w Klinice Reumortopedii Instytutu Reumatologii w Warszawie.

Zbadano 10 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i 10 chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów (CHZS) - 16 kobiet i 4 mężczyzn. Kryterium wyboru chorych do badań stanowiły: zgoda pacjenta, podobny wiek (średnia wieku chorych z grupy badanej - 61,9, a z grupy kontrolnej - 63,6 lat), takie samo ryzyko znieczulenia wg ASA (ASA II- 12 chorych, ASA III- 8 chorych) oraz płeć. W zależności od rodzaju zaplanowanej terapii pacjentów kwalifikowano do grupy badanej lub kontrolnej.

Grupa badana to 10 chorych (5 osób z RZS i 5 osób z CHZS), którym w premedykacji z wyprzedzeniem rano w dniu operacji podawano 150 mg pregabaliny doustnie i 75 mg wieczorem, a następnie przez dwie kolejne doby 2 x 75 mg.

W 10-osobowej grupie kontrolnej (5 osób z RZS i 5 osób z CHZS) leku nie stosowano.

Wszyscy chorzy otrzymywali ponadto wieczorem w przeddzień i w dniu operacji rano 7,5 mg midazolamu doustnie.

Przed wykonaniem znieczulenia stosowano analgezję z wyprzedzeniem acetaminophenem w dawce 1g dożylnie oraz podawano również tą drogą 40 mg omeprazolu, 10 mg metoklopramidu i 8 mg ondasteronu.

Wszystkich pacjentów znieczulano do operacji podpajęczynówkowo w ułożeniu na boku bupiwakainą hiperbaryczną w dawce 20 mg z dodatkiem 0,4 mg morfiny, igłą 26 G na poziomie L3-L4.

Śródoperacyjnie stosowano 100 mg hydrocortisonu dożylnie, a u chorych z RZS kontynuowano jego podawanie w następującym schemacie. Doba operacji - 3 x 50 mg i.v., pierwsza doba po operacji 2 x 50 mg i.v., a druga doba - 1 x 50 mg i.v. Ponadto utrzymywano przez cały ten okres podawanie steroidów doustnie w dawkach przyjmowanych przewlekle.

Po operacji pacjenci przebywali w sali pooperacyjnej (POOP) do godz. 9.00 następnego dnia. Otrzymywali analgetyki w następującym schemacie: acetaminophen 3 x 1 g i.v., ketoprofen 2 x 100 mg i.v. (pierwszą dawkę leku podawano bezpośrednio po przewiezieniu chorego na salę pooperacyjną). Opioidy s.c. w dawkach ekwianalgetycznych: morfinę 0,1 mg/kg lub petydynę 1mg/kg podawano „na żądanie” chorego podczas natężenia odczuwanego bólu 4 lub > niż 4 pkt. w 11-punktowej skali VAS (Visual Analogue Scale).

Standardowo bezpośrednio po operacji u wszystkich chorych prowadzono 6-godzinną tlenoterapię bierną - 2 l/min przez okulary tlenowe.

Rejestrowano następujące parametry:

- Średnie ciśnienie tętnicze (MAP) w 1, 4, 6, 8, 12 (1 doba), 24 (2 doba) i 50 (3 doba) godzinie od zakończenia operacji. W dobie pierwszej oceniono jego wartości minimalne i maksymalne.
- Częstość tętna (HR) w 1,4, 6, 8, 12, 24 i 50 godzinie od zakończenia operacji. W pierwszej dobie oceniono jego wartości minimalne i maksymalne.
- Saturację hemoglobiny tlenem (SpO_2) w 1, 4, 6, 8, 12, 24 i 50 godzinie od zakończenia operacji. W pierwszej dobie oceniono jej wartości minimalne i maksymalne.
- Czas trwania znieczulenia podpajęczynówkowego mierzony od momentu jego wykonania do całkowitego ustąpienia blokady ruchowej.
- Czas działania zastosowanej analgezji pre- i śródoperacyjnej w okresie pooperacyjnym mierzonej od momentu wykonania znieczulenia do

momentu przyjęcia pierwszej dawki analgetyku opioidowego (VAS – 4 pkt).

- Natężenie bólu w 11 punktowej (0-10 pkt.) skali VAS w 1, 4, 6, 8, 12, 24 i 50 godzinie od czasu zakończenia operacji. Oceniono jego wartości maksymalne.
- Liczbę wykonanych iniekcji podskórnych z leku opioidowego w kolejnych trzech dobach okresu okołoperacyjnego.
- Występowanie działań niepożądanych niezagrożających życiu w dobie operacji: nudności i wymioty (częstość - n), senność (tak/nie), zaburzenia świadomości (tak/nie), świąd skóry (tak/nie).
- Występowanie działań niepożądanych zagrażających życiu w dobie operacji: depresja oddechowa – $SpO_2 < 90\%$, $BR < 8/\text{min}$ (tak/nie).
- Kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego (stopień) w 50 godzinie od zakończenia operacji uży-

skany podczas biernej jego mobilizacji na szynie Continuous Passive Motion (CPM), stanowiący wykładnik skuteczności wczesnej rehabilitacji pooperacyjnej.

Wyniki

Przedmiotem badania był wpływ dwóch czynników na przedstawione niżej analizowane cechy.

Czynnik A - stosowanie pregabaliny (A1 – lek podawany, A2 – grupa kontrolna, w której leku nie podawano).

Czynnik B - rodzaj choroby (B1 to CHZS, B2 - RZS).

W przypadku każdej z kombinacji dysponowano grupą pięciu chorych.

W przypadku cech, dla których można przyjąć, że są spełnione założenia metody analizy wariancji (cecha ma rozkład normalny i jest spełniony warunek

Tabela 1. Analizowane cechy

Table 1. Analysed features

Nr cechy	Nazwa cechy
1.	1 doba - wartość minimalna średniego ciśnienia tętniczego - MAP
2.	1 doba - wartość maksymalna średniego ciśnienia tętniczego - MAP
3.	2 doba – MAP
4.	3 doba – MAP
5.	1 doba - minimalna częstość tętna - HR
6.	1 doba - maksymalna częstość tętna - HR
7.	2 doba - częstość tętna - HR
8.	3 doba - częstość tętna - HR
9.	1 doba - wartość minimalna saturacji hemoglobiny tlenem - SpO_2
10.	1 doba - wartość maksymalna saturacji hemoglobiny tlenem - SpO_2
11.	2 doba - saturacja hemoglobiny tlenem- SpO_2
12.	3 doba - saturacja hemoglobiny tlenem- SpO_2
13.	czas trwania znieczulenia p-p
14.	czas trwania analgezji pre- i śródoperacyjnej w okresie pooperacyjnym
15.	natężenie bólu w 1 dobie w skali VAS
16.	natężenie bólu w 2 dobie w skali VAS
17.	natężenie bólu w 3 dobie w skali VAS
18.	liczba iniekcji z opioidu wykonana w 1 dobie
19.	liczba iniekcji z opioidu wykonana w 2 dobie
20.	liczba iniekcji z opioidu wykonana w 3 dobie
21.	częstość występowania nudności w 1 dobie
22.	częstość występowania wymiotów w 1 dobie
23.	występowanie depresji oddechowej w 1 dobie /tak-nie/
24.	występowanie nadmiernej senności w 1 dobie /tak-nie/
25.	występowania zaburzeń świadomości w 1 dobie /tak-nie/
26.	występowanie świądu skóry w 1 dobie /tak-nie/
27.	kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego w 3 dobie badania

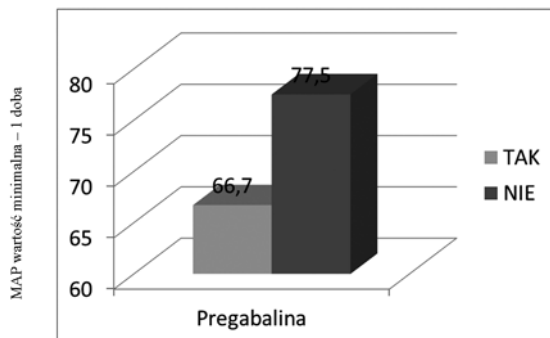
o jednorodności wariancji) dane eksperymentalne zostały opracowane metodą dwuczynnikowej analizy wariancji ANOVA 2 w układzie całkowicie losowym zgodnie z modelem:

$$y_{ijk} = m + a_i + b_j + ab_{ij} + e_{ijk}$$

Model ten daje możliwość uzyskania odpowiedzi na następujące pytania:

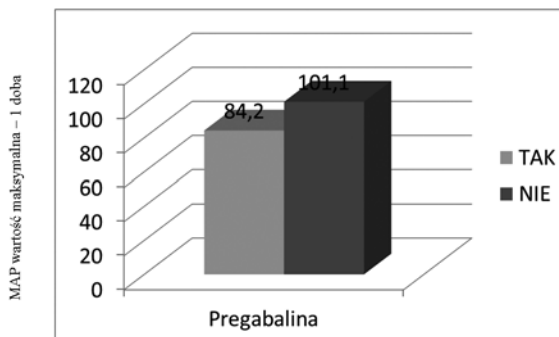
- Czy istnieje zróżnicowanie między chorymi, którzy otrzymywali pregabalinę, a grupą kontrolną?
- Czy istnieje zróżnicowanie między chorymi na RZS, a CHZS?
- Czy istnieje inna reakcja na podawanie pregabaliny u chorych na RZS niż u chorych na CHZS (pytanie o interakcję).

W przypadku cech, dla których założenie o normalności rozkładu oraz jednorodności wariancji nie było ewidentnie spełnione dla zweryfikowania hipotezy zerowej zakładającej równość dystrybuant w badanych

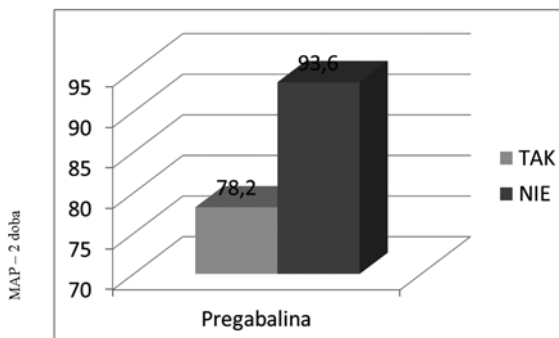


Rycina 1. Wpływ stosowania pregabaliny na minimalne wartości MAP w 1 dobie
Figure 1. Influence of pregabalin administration on min. values of MAP in the 1st day

czterech kombinacjach zastosowano nieparametryczny test Kruskala-Wallisa. W każdej z zastosowanych metod statystycznych weryfikowano hipotezy zerowe na poziomie istotności $\alpha = 0,05$.



Rycina 2. Wpływ stosowania pregabaliny na maksymalne wartości MAP w 1 dobie
Figure 2. Influence of pregabalin administration on max. values of MAP in the 1st day

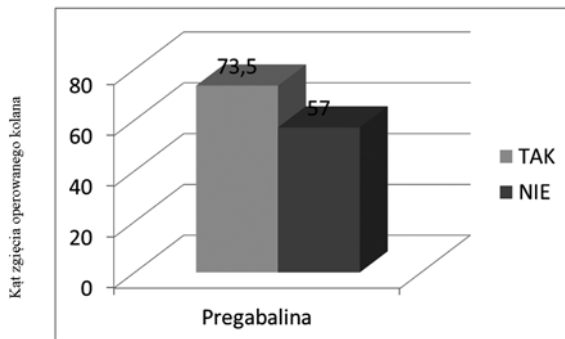


Rycina 3. Wpływ stosowania pregabaliny na MAP w 2 dobie
Figure 3. Influence of pregabalin administration on MAP in the 2nd day

Tabela 2. Wyniki analizy wariancji
Table 2. Results of variance analysis

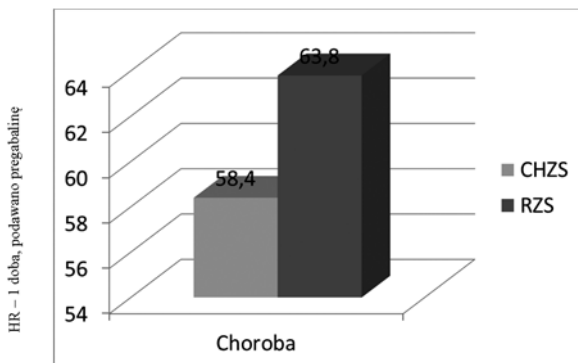
		Cecha 1	Cecha 2	Cecha 3	Cecha 4	Cecha 5	Cecha 6	Cecha 27
Zmienność	St. sw.	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value
Czynnika A	1	0,0069	0,0013	0,0023	0,1183	0,4661	0,0670	0,0467
Czynnika B	1	0,8212	0,7688	0,7819	0,7132	0,0425	0,6237	0,8471
Wsp. A x B	1	0,4018	0,5142	0,3619	0,8455	0,2401	0,7520	0,4084
Błądu	16							
	A 1 (B1)	66,70	84,20	78,20		57,10		73,50
	A 2 (B2)	77,50	101,10	93,60		69,20		57,00
	NIR	7,38	9,22	9,03		11,64		16,23

Na podstawie analizy wariancji wykazano, że podawanie pregabaliny wpływało istotnie statystycznie na wartości średniego ciśnienia tętniczego w 1 i 2 dobie, jak również na kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego w 3 dobie. Średnie ciśnienie tętnicze było w tym czasie niższe w grupie otrzymującej pregabalinę (ryciny: 1, 2, 3). Kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego był w tej grupie istotnie większy (rycina 4).

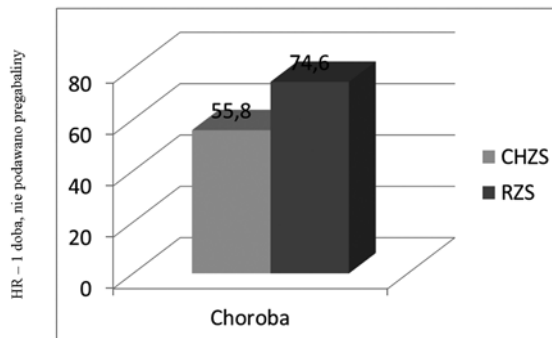


Rycina 4. Wpływ stosowania pregabaliny na kąt zgięcia operowanego stawu kolanowego
 Figure 4. Influence of pregabalin administration on the angle of knee flexion

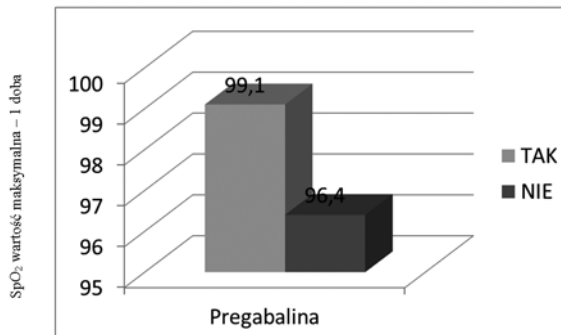
Rodzaj choroby miał jedynie istotny wpływ na wartości minimalne częstości serca w 1 dobie badania. Chorzy z RZS mieli wyższe jego wartości niż chorzy z CHZS zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej (ryciny: 5, 6).



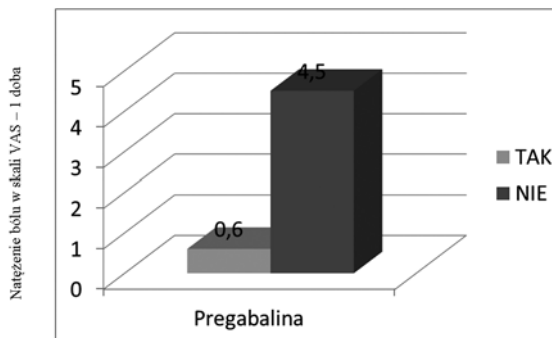
Rycina 5. Wartości minimalne HR w pierwszej dobie u pacjentów z CHZS i RZS otrzymujących pregabaline
 Figure 5. Min. HR values in the 1st day, pts with OA and RA who received pregabalin



Rycina 6. Wartości minimalne HR w pierwszej dobie u pacjentów z CHZS i RZS nieotrzymujących pregabaliny
 Figure 6. Min. HR values in the 1st day, pts with OA and RA who didn't receive pregabalin



Rycina 7. Saturacja hemoglobiny tlenem w pierwszej dobie
 Figure 7. Haemoglobin oxygenation in the 1st day



Rycina 8. Natężenie bólu w skali VAS w pierwszej dobie
 Figure 8. Intensity of pain according to the VAS score in the 1st day

Stosując test Kruskala-Wallisa wykazano istotny

Tabela 3. Wyniki testu Kruskala-Wallisa (dwie ostatnie kolumny podają wartości średnie danej cechy)

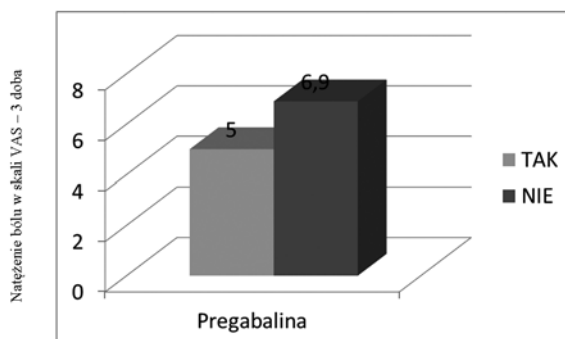
Table 3. Results of Kruskal-Wallis's test (two last columns demonstrate average values of the particular features)

			Porównanie A1 i A2			
	Chi-kw.	p-value	Chi-kw.	p-value	A1	A2
Cecha 7	3,623	0,305				
Cecha 8	2,237	0,525				
Cecha 9	4,783	0,188				
Cecha 10	8,174	0,043	5,670	0,017	99,1	96,4
Cecha 11	3,100	0,376				
Cecha 12	0,414	0,937				
Cecha 13	3,826	0,281				
Cecha 14	7,414	0,060				
Cecha 15	8,951	0,030	7,201	0,007	0,6	4,5
Cecha 16	7,174	0,067				
Cecha 17	9,440	0,024	3,863	0,049	5,0	6,9
Cecha 18	9,626	0,022	8,470	0,004	0,3	2,1
Cecha 19	7,374	0,061				
Cecha 20	5,923	0,115				
Cecha 21	4,406	0,221				
Cecha 22	3,294	0,348				
Cecha 23	0,429	0,934				
Cecha 24	0,429	0,934				
Cecha 26	1,389	0,708				

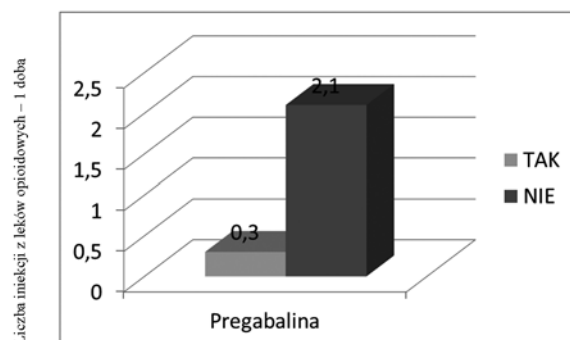
Cecha 25 nie była opracowywana statystycznie ze względu na brak występowania zaburzeń świadomości u żadnego chorego

wpływ podawania pregabaliny na wartość maksymalną saturacji hemoglobiny tlenem w 1 dobie, na natężenie bólu w 1 i 3 dobie, jak również na liczbę iniekcji z leków opioidowych w 1 dobie badania.

Maksymalna saturacja hemoglobiny tlenem była wyższa w grupie badanej (rycina 7). Natężenie bólu w 1 i 3 dobie osiągało w grupie badanej istotnie niższe wartości (ryciny: 8, 9). Liczba przyjętych iniekcji z opioidów w 1 dobie była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących pregabalinę (rycina 10).



Rycina 9. Natężenie bólu w skali VAS w trzeciej dobie
Figure 9. Intensity of pain according to the VAS score in the 3rd day



Rycina 10. Średnia liczba wykonanych iniekcji z leków opioidowych w pierwszej dobie
Figure 10. Average number of opioid injections consumption in the 1st day

Stosowanie pregabaliny jak i rodzaj choroby nie miały wpływu na częstość występowania działań niepożądanych, czas trwania znieczulenia podopieczynów, czas trwania anelgezji pre- i śródoperacyjnej w okresie pooperacyjnym, natężenie bólu w 2 dobie oraz liczbę iniekcji z opioidów wykonaną w 2 i 3 dobie badania.

Dyskusja

Zarówno po aloplastykach stawów kolanowych jak i biodrowych stosowane są różne metody analgezji multimodalnej [16].

Wielokierunkowość postępowania w okresie przed-, śród- i pooperacyjnym może przynieść wymierne wyniki w postaci stabilnego okresu pooperacyjnego [17], jak i efektywnej, wczesnej rehabilitacji. Ostatnio dużym zainteresowaniem cieszy się bezpieczna metoda, którą jest analgeza nasiękowa (Local Infiltration Analgesia - LIA). Program Rapid Recovery rekomendujący jej stosowanie jest nadal modyfikowany i udoskonalany. Z dotychczas prowadzonych badań wykluczano jednak chorych z RZS [18,19]. Z tego też między innymi powodu stosowane są nadal w naszym ośrodku opioidy podawane podpajęczynówkowo łącznie z bupiwakainą.

Analgeza wywołana morfiną podaną dokałowo jest skuteczna u chorych po pierwotnej aloplastyce stawu biodrowego przez około 24 godziny [5,7,20]. Po artroskopii stawu kolanowego ból pojawia się już po 12 godzinach [6], a po jego aloplastyce po około 10 godzinach od operacji [obserwacje własne].

Czas ten oceniali również w swoim badaniu Meylan i wsp. u chorych znieczulanych ogólnie do rozległych operacji chirurgicznych i torakochirurgicznych, którym podpajęczynówkowo podawali sam opioid w dawkach 0,1-0,4 mg. Wykazali w pierwszych 24 godzinach okresu pooperacyjnego w tej grupie zmniejszenie natężenia bólu w spoczynku i podczas ruchu o około 1-2 pkt. w skali NRS, w porównaniu do grupy, w której stosowali jedynie dożylną analgezję kontrolowaną przez pacjenta - PCA. Zmniejszenie zapotrzebowania na analgetyki opioidowe autorzy ci rejestrowali nawet do 48 godz. po zabiegu i wykazali, że różni się ono w zależności od rodzaju operacji i jest większe w pierwszej dobie u chorych po operacjach brzusznych w porównaniu do chorych po operacjach torakochirurgicznych [8]. Badanie to sugeruje, że dodanie LZM najprawdopodobniej nie ma wpływu na czas działania podpajęczynówkowo podanej morfiny i że jej skuteczność jest zróżnicowana w zależności od rodzaju i rozległości przeprowadzonej operacji.

Możliwość wystąpienia po jej zastosowaniu groźnego powikłania pod postacią depresji oddechowej stanowi jednak główny problemem bezpieczeństwa pacjentów w bezpośrednim okresie pooperacyjnym [8].

Istotne zatem wydaje się być ustalenie skutecznej,

a zarazem bezpiecznej jej dawki [21]. Niektórzy autorzy ocenili, że do aloplastyki stawu kolanowego w celu zapewnienia dobrej jakości analgezji pooperacyjnej w dobie operacji dawki od 0,2 mg [22] do 0,5 mg [23] są wystarczające [22].

Rathmell i wsp. wykazali natomiast, że 0,2 mg podpajęczynówkowo podanej morfiny w połączeniu ze standardowym PCA i.v. zapewnia dobrą kontrolę bólu po aloplastykach stawów biodrowych, ale nie w przypadku aloplastyk stawów kolanowych [24]. Natomiast podawanie opioidów jednocześnie drogą podpajęczynówkową i dożylną zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej [25].

Pang i wsp. potwierdzili również większe zapotrzebowanie na analgetyki podawane systemowo po aloplastykach stawów kolanowych niż biodrowych [26]. Fakty powyższe świadczą o występowaniu zdecydowanie większej stymulacji nocycetywnej właśnie po aloplastykach stawów kolanowych i z tego powodu w przeprowadzonym badaniu stosowano morfinę w dawce 0,4 mg.

Częstość występowania depresji oddechowej jest zależna od wielkości podanej podpajęczynówkowo dawki morfiny [27] i wg Gehlinga po dawce < niż 0,3 mg pojawia się w podobnym procencie jak po zastosowaniu analgezji systemowej opioidami, a w większym po podaniu dawki > niż 0,3 mg [28].

Gwirtz i wsp. stwierdzili częstość występowania depresji oddechowej po podpajęczynówkowym podaniu morfiny w 3% [21], a Wheeler i wsp. w 1,6% przypadków [29].

Po dawce 0,2 mg morfiny podanej podpajęczynówkowo do operacji chirurgicznych Degórska nie rejestrowała tego objawu [30].

W przeprowadzonym badaniu również nie stwierdzono depresji oddechowej u żadnego chorego mimo większej dawki morfiny i podawania w grupie badanej pregabaliny.

W poszukiwaniu bezpiecznych i skutecznych metod analgezji pooperacyjnej coraz częściej badacze stosują w leczeniu bólu ostrego leki o odmiennych mechanizmach działania niż analgetyki, określane mianem koanalgetyków.

Pregabalina jest lekiem przeciwdrgawkowym i ma swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego [31]. Dauri M i wsp. sugerują, że może być ona również skuteczna w leczeniu bólu pooperacyjnego [13].

Ittichaikulthol W i wsp. wykazali istotną skuteczną

ność pojedynczej jej dawki - 300 mg, zastosowanej w premedykacji z wyprzedzeniem do histerektomii [32], a Paech MJ i wsp. nie stwierdzili korzyści pod tym względem z podania 100 mg leku przed ambulatoryjnymi, drobnymi operacjami ginekologicznymi [33].

Ozgenicil E i wsp. korzystnie ocenili stosowanie pregabaliny 2 x 150 mg przez jedną dobę po discectomiach i laminectomiach [34].

Nie ma również jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania tego leku przed oraz po operacjach ortopedycznych (total knee arthroplasty - 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 pooperacyjnych nudności i wymiotów [35].

Pregabalina zmniejsza rozwój sensytyzacji centralnej w doświadczalnym modelu bólu, a zatem ten sam efekt antyhyperalgetyczny pregabaliny może wystąpić podczas i bezpośrednio po operacji. Pojedyncza doustna dawka - 300 mg podana 1 godz. przed TKA osiąga dostatecznie wysokie stężenie w centralnym układzie nerwowym, co wskazuje, że pooperacyjna nadwrażliwość na ból może być przez tą dawkę leku zmniejszona. Zmniejszenie ostrej nadwrażliwości mózgowej lub rdzeniowej może zatem prawdopodobnie zapobiec rozwojowi przewlekłego bólu pooperacyjnego [36].

300 mg pregabaliny podawane przed, a następnie 150-50 mg dwa razy dziennie przez 14 dni po TKA zmniejsza częstotliwość występowania bólu przewlekłego, ale zwiększa ryzyko nadmiernej sedacji i splątania, zawrotów i bólów głowy, suchości śluzówek jamy ustnej i obrzęków obwodowych. W celu uniknięcia

powyższych efektów niepożądanych w przyszłych badaniach klinicznych powinny być oceniane niższe dawki leku [12], tym bardziej, że nie tylko po TKA, ale i po innych operacjach wykonanych zarówno w znieczuleniu ogólnym, jak i podpajęczynówkowym rejestrowano pojedyncze przypadki występowania depresji oddechowej u chorych przyjmujących pregabalinę. Czynnikiem ryzyka okazały się być: wiek podeszły, niewydolność nerek, zespół bezdechów sennych, czy też leczenie benzodiazepinami [37].

Ponadto 150 mg przed i 2 x 75 mg pregabaliny po TKA nie zapobiegło wystąpieniu przewlekłego bólu pooperacyjnego u chorego, u którego uzyskano dobrą kontrolę bólu ostrego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i nie rejestrowano objawów niepożądanych związanych z jej stosowaniem [38].

Wnioski

1. Pregabalina zmniejsza natężenie bólu pooperacyjnego i zapotrzebowanie na analgetyki opioidowe w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.
2. Pregabalina wpływa korzystnie na rehabilitację po aloplastykach stawów kolanowych.
3. Stosowane w pracy dawki pregabaliny nie nasilają w okresie okołopooperacyjnym efektów niepożądanych po dokałowo podanej morfinie.

Adres do korespondencji:

Renata Ćwiek

Instytut Reumatologii w Warszawie

Zakład Anestezjologii i Intensywnej Opieki Medycznej

02-637 Warszawa; ul. Spartańska1

☎ (+48) 601 470 710

✉ rhc@vp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Fischer B. Anaesthesia and analgesia for joint replacement- where's the evidence? <http://www2.kenes.com/esrawinterweek2010/Documents/Grindelwald2010lecture.pdf>
2. Pitimana-aree S, Visalyaputra S, Komoltri C, Muangman S, Tiviraj S, Puangchan S, 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.
3. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, Ranawat AS, Ranawat CS. Multimodal pain management after total hip and knee arthroplasty at the Ranawat Orthopaedic Center. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1418-23.

4. Dobrogowski J. Korzystny wybór RA do najczęstszych operacji ortopedycznych. *Ból* 2005;6(nr specjalny):92.
5. Lisowska B, Małdyk P, Ćwiek R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis who underwent orthopedic surgery. *Anest Ratow* 2008;2:116-23.
6. Lisowska B, Słowińska I, Małdyk P, Ćwiek R. Analgezja pooperacyjna z zastosowaniem Morfini Sulfas Spinal po operacjach artroskopowych stawu kolanowego. *Anest Ratow* 2007;1:36-41.
7. Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;97:1709-15.
8. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramér MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102:156-67.
9. Wordliczek J, Dobrogowski J. Zastosowanie nieopioidowych leków przeciwbólowych w uśmierzaniu bólu ostrego. *Ból* 2004;5:36-44.
10. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systemic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56.
11. Dahl JB, Mathiesen O, McIniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6.
12. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207.
13. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. 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.
14. Scherpeleer P. Najnowsze postępy wiedzy na temat mechanizmów i leczenia bólu. *Anest Ratow* 2010;4:35-9.
15. Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007;131:243-57.
16. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 2009;40:377-87.
17. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83:11-25.
18. Andersen Ø, Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Kehlet H. High-volume infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1331-35.
19. Otte K S, Husted H, Lasse Ø, Kristensen BB, Kehlet H. Local infiltration analgesia in total knee arthroplasty and hip resurfacing: A methodological study. *Acute Pain* 2008;10:111-16.
20. 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.
21. Gwartz KH, Yang JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walker SG, 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.
22. Hassett P, Ansari B, Gnanamoorthy P, Kinirons B, Laffey JG. Determination of the efficacy and side-effect profile of lower doses of intrathecal morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. *BMC Anesthesiology* 2008;8:5. <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/8/5>
23. Bowrey S, Hamer J, Bowler I, Symonds C, Hall JE. A comparison of 0,2 and 0,5 mg intrathecal morphine for postoperative analgesia after knee replacement. *Anaesthesia* 2005;60:449-52.
24. Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, Patrin T, Viani BA. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;97:1452-7.
25. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988;68:100-6.
26. Pang WW, Hsu TC, Tung CC, Hung CP, Chang DP, Huang MH. Is total knee replacement more painful than total hip replacement? *Acta Anaesthesiol Sin* 2000;38:143-8.
27. Mayzner-Zawadzka E. Opioidy stosowane drogą centralną. *Anest Inten Terap* 1993;31(Supl. 2):63-5.
28. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64:643-51.
29. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: A systematic review. *J Pain* 2002;3:159-80.
30. Degórska E, Żaba Z. Clinical effects of spinal morphine. *Anest Ratow* 2008;4:372-7.
31. Yeng LT. Pharmacological treatment of neuropathic pain. *Drugs Today (Barc)* 2009;45(Suppl C):7-12.
32. Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. 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.
33. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1449-53.
34. Ozgencil E, Yalcin S, Tuna H, Yorukoglu D, Kecik Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day-1 and pregabalin 300 mg day-1 for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med*

- J 2011;52:883-9.
35. Chelly JE, Singla N, Lionberger DR, Kehlet H, Sanin L, Sporn J. Use of pregabalin for postoperative pain: outcomes in 2 trials. Annual Meeting Abstracts; 2010 San Diego. <http://www.asaabstracts.com/standards/asaabstracts/printAbstract.htm;jsessionid=47722A1B5A1C8EC10B97A21FEB51A9B4?y>.
 36. Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:535-8.
 37. Eipe N, Penning J. Postoperative respiratory depression with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm. *Pain Res Manag* 2011;16:353-6.
 38. Ćwiek R, Lisowska B, Wozuk K, Małdyk P. Protective analgesia after total knee arthroplasty. Post-surgical neuropathic pain. Case report. *Anest Ratow* 2011;5:425-30.