

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.07.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 20.07.2018

© Akademia Medycyny

„Analgezja wyprzedzająca” jako sposób na poprawę efektywności terapii bólu pooperacyjnego

Pre-emptive analgesia as a method to improve the effectiveness of postoperative pain therapy

Jakub Zieliński¹, Monika Morawska-Kochman¹, Marzena Zielińska²

¹ Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu



Streszczenie

Ból ostry wywołany zabiegiem operacyjnym, a więc ściśle związany z bezpośrednim uszkodzeniem tkanek, jest główną przyczyną dyskomfortu pacjenta w okresie pooperacyjnym. Nieleczony lub niewystarczająco leczony ból niesie ze sobą nie tylko cierpienie pacjenta, ale także jest przyczyną wielu powikłań i zaburzeń zarówno metabolicznych, hormonalnych, jak i immunologicznych. Jego konsekwencją może być także powstanie patologicznych zmian w zakresie jego percepcji, np. allodynii. „Analgezja wyprzedzająca” to postępowanie terapeutyczne, które jest inicjowane przed wystąpieniem bodźca bólowego (nocyceptywnego). Idea „analgezji wyprzedzającej” dąży do zapobiegania oraz całkowitego zablokowania sygnału bólu pochodzącego z rany chirurgicznej, już od momentu pierwszego nacięcia skóry. Metoda ta ma na celu ograniczenie fizjologicznych konsekwencji transmisji nocycetywnej wywołanej przez zabieg, w tym zarówno natężenia bólu pooperacyjnego, jak i możliwości przekształcenia bólu ostrego w ból przewlekły. W poniższej pracy zaprezentowano najnowsze uzasadnienia naukowe i wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność analgezji wyprzedzającej, a także powiązanie jej z koncepcją analgezji prewencyjnej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 323-326.*

Słowa kluczowe: ból, terapia bólu, analgezja, analgezja wyprzedzająca

Abstract

Acute pain caused by surgery, which is strictly related to direct tissue damage, is the main cause of patient's discomfort in the postoperative period. Not only does untreated or insufficiently treated pain lead to suffering of the patient, but it is also the cause of many complications and disorders, both metabolic, hormonal and immunological. It may also result in pathological changes in its perception, e.g. allodynes. Pre-emptive analgesia is a therapeutic treatment that is initiated before the onset of a pain stimulus (nociceptive stimulus). The concept of pre-emptive analgesia aims to prevent and completely block pain signals from surgical wounds from the very first incision of the skin. This method aims to reduce the physiological consequences of nociceptive transmission induced by the procedure, including both the severity of postoperative pain and the possibility of converting acute pain into chronic pain. The following paper presents the latest scientific evidences and results of clinical trials evaluating the effectiveness of pre-emptive analgesia, as well as its relation to the concept of preventive analgesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 323-326.*

Keywords: pain, pain therapy, analgesia, pre-emptive analgesia

Wstęp

Ból to, według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (International Association for the Study of Pain – IASP), nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki, powstające pod wpływem bodźców uszkodzających tkankę (tzw. nocyceptywnych). Ból jest zawsze subiektywny, dlatego jest nim wszystko to, co chory w ten sposób nazywa, bez względu na obiektywne objawy z nim związane. Niemożność komunikowania się werbalnie nie neguje możliwości odczuwania bólu przez daną osobę i wymaga odpowiedniego leczenia przeciwbólowego.

Ból indukowany jest w odpowiednich receptorach, tzw. nocyceptorach, a następnie jest przekazywany drogami nocyceptywnymi do ośrodkowego układu nerwowego za pomocą sygnałów, które uruchamiają kaskadę zmian w układzie somatosensorycznym. W momencie uszkodzenia, pod wpływem bodźca nocyceptywnego, z tkanek wydzielane są enzymy proteolityczne, które indukują wydzielanie kinin i prostaglandyn. Zmiany te zwiększają odpowiedź na kolejne bodźce, a tym samym nasila ból [1]. Przekazywanie sygnałów bólowych wywołanych uszkodzeniem tkanek prowadzi do uwrażliwienia obwodowych i ośrodkowych szlaków bólowych i tym samym może przekształcić się w „pamięć bólu”.

„Analgeza wyprzedzająca” to metoda postępowania, która jest inicjowana przed wystąpieniem bodźca bólowego, a więc przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego i jest kontynuowana w trakcie jego trwania, w celu ograniczenia fizjologicznych konsekwencji transmisji nocyceptywnej wywołanej przez zabieg. Dzięki temu „ochronnemu” wpływowi, może być bardziej skuteczna niż podobne leczenie przeciwbólowe rozpoczęte po operacji. Należy pamiętać, że niepowodzenie w leczeniu bólu ostrego może w niektórych przypadkach doprowadzić do rozwinięcia się stanu bólu przewlekłego. „Analgeza wyprzedzająca” może pełnić rolę zapobiegania lub całkowitego zablokowania dowolnego sygnału bólu pochodzącego z rany chirurgicznej, już od czasu pierwszego nacięcia skóry.

W poniższej pracy zaprezentowano najnowsze uzasadnienia naukowe i wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność analgezji wyprzedzającej, a także powiązanie jej z koncepcją analgezji prewencyjnej.

Rys historyczny

Pojęcie „analgezji wyprzedzającej” zostało użyte po raz pierwszy ponad 100 lat temu, kiedy to Crile (1913) [2] uznał, że samo nacięcie chirurgiczne może zwiększać natężenie bólu pooperacyjnego. Sugerował w związku z tym zastosowanie blokad regionalnych jako dodatku do znieczulenia ogólnego, po to by wyprzedzić możliwość pojawienia się bólu i w ten sposób zapobiec śródoperacyjnej nocycepcji. Termin ten został rozwinięty w późniejszym terminie przez Wall (1988) [3], który zasugerował, że podawanie opioidów lub miejscowych środków znieczulających przed zabiegiem chirurgicznym, może zmniejszyć intensywność bólu pooperacyjnego. Woolf (1991) [4] zasugerował, że „proste zmiany w czasie leczenia, mogą mieć głęboki wpływ na ból pooperacyjny”. To zapoczątkowało szereg badań i eksperymentów naukowych, mających na celu potwierdzenie lub wykluczenie tej hipotezy. Pierwsze badania „analgezji wyprzedzającej” przeprowadzone przez Wall (1988) [3], nie porównywały skuteczności leczenia bólu przedoperacyjnego z wyprzedzeniem z jego terapią pooperacyjną. Ta modyfikacja została opisana 4 lata później [5], co wpłynęło bezpośrednio na rezultaty badań dotyczących „analgezji wyprzedzającej”. Katz i McCartney (2002) [6] twierdzą, że to ograniczenie, zadecydowało o małym potencjale klinicznym przeprowadzonych badań. Zatem, próbując ocenić dowody na skuteczność lub jej brak w przypadku „analgezji wyprzedzającej”, należy wziąć pod uwagę definicje stosowane w przedstawionych badaniach klinicznych.

Badania i dowody kliniczne

Główne badania kliniczne z ostatnich 15 lat, które oceniały skuteczność „analgezji wyprzedzającej”, oparte były na jednakowej definicji oraz na analizie stopnia natężenia bólu mierzonego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (visual analogue scale), gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 największy ból, jaki można sobie wyobrazić.

Moiniche i wsp. (2002) [7] dokonali przeglądu piśmiennictwa z lat 1983-2000 poświęconego badaniu skuteczności terapii bólu z wyprzedzeniem. Do swojej analizy włączyli 80 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT – randomized controlled trials). Badania uwzględnione w tej metaanalizie składały się z prób podwójnie ślepych randomizowanych

przy użyciu identycznych lub prawie identycznych schematów przeciwbólowych, rozpoczętych przed i po chirurgicznym nacięciu skóry oraz z zastosowaniem lub bez zastosowania metody podwójnego pozorowania. Badania wykluczone z tej metaanalizy obejmowały przedoperacyjne podanie placebo w porównaniu z brakiem „analgezji wyprzedzającej”. Wśród 80 RCT Moiniche i wsp. (2002) [7] uwzględnili 20 badań z zastosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych – NLPZ, 8 z zastosowaniem opioidów, 8 z zastosowaniem antagonistów receptorów NMDA (N-metylo dwuasparaginianowych), 24 badania z zastosowaniem znieczulenia zewnątrzoponowego lub rdzeniowego (podpajęczynówkowego) oraz 20 badań, w których zastosowano znieczulenie miejscowe. Wyżej wymienione badania objęły grupę ponad 3 tysięcy pacjentów. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy efektywnością „analgezji wyprzedzającej” w porównaniu z terapią włączoną po nacięciu skóry, w pierwszych 24h po zabiegu operacyjnym. Ci sami autorzy [8] w 2004 roku dodali do przeglądu 30 nowych badań RCT, które ukazały się w latach 2001-2004. 13 z tych badań przemawiało za stosowaniem „analgezji wyprzedzającej”, natomiast pozostałe 17 nie wykazało istotnej różnicy między „analgezą wyprzedzającą” a pooperacyjną, co w dużej mierze potwierdziło już uprzednio wysunięte przez nich wnioski.

Z kolei metaanaliza przeprowadzona przez Onga i wsp. (2005) [9] dostarcza odmiennych konkluzji. Poddano w niej analizie 66 badań RCT, w sumie obejmujących podobną liczebnie grupę pacjentów, oceniając czas, jaki upłynął od podania leku przeciwbólowego do chwili, w jakiej konieczna była kolejna interwencja terapeutyczna (podanie dodatkowego analgetyku), średni stopień nasilenia dolegliwości bólowych w okresie od 24 do 48 h po zabiegu operacyjnym oraz całkowite zużycie analgetyków w trakcie całej terapii pooperacyjnej bólu. „Analgeza wyprzedzająca” z użyciem blokady zewnątrzoponowej wykazała się większą skutecznością w zakresie wszystkich trzech analizowanych parametrów w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast „wyprzedzające” znieczulenie miejscowe rany i ogólnoustrojowe podawanie NLPZ zmniejszyło całkowite zużycie analgetyków i wydłużyło czas do pierwszej ratunkowej interwencji terapeutycznej.

Pogatzki-Zahn i wsp. (2006) [10] wykazali, że rozbieżności pomiędzy cytowanymi powyżej metaanalizami wynikają zarówno z odmiennych kryteriów selekcjonowania analizowanych badań użytych przez

autorów obu prac, jak i również faktu, że stosowali odmienne kryteria w ocenie ich wyników. Na ich podstawie należy stwierdzić, iż dowody przemawiające za skutecznością stosowania „analgezji z wyprzedzeniem”, nie są niestety jednoznaczne.

W ostatnich latach pojawiły się kolejne publikacje dotyczące „analgezji wyprzedzającej”. Dahl i Kehlet (2011) [11], Katz i wsp. (2011) [12], Kissin (2011) [13] stwierdzili, że dotychczasowe pojmowanie „analgezji wyprzedzającej” jako podaży leku przeciwbólowego, czy też wykonania znieczulenia regionalnego przed nacięciem skóry, niepotrzebnie zawęża ideę tej terapii. Nowocześnie pojmowana „analgeza wyprzedzająca” powinna być raczej nazwana analgezą prewencyjno-zapobiegawczą i obejmować nie tylko okres tuż przed nacięciem skóry, lecz także okres śród- i pooperacyjny. Termin „analgeza wyprzedzająca”, zawęża bowiem spojrzenie na leczenie przeciwbólowe. Zgodnie z klasycznym rozumieniem tej metody terapeutycznej wszelkie badania oceniające jej skuteczność, powinny być skonstruowane w ten sposób, że pacjenci w porównywanych grupach badawczych powinni otrzymywać dokładnie ten sam lek, a jedyną między nimi różnicą ma być czas ich podania: przed nacięciem skóry lub po zabiegu operacyjnym. Sugerowana zmiana terminu „pre-emptive analgesia” na „preventive analgesia” opiera się na założeniu, że jedynym skutecznym sposobem na uniknięcie centralnej sensytyzacji i tym samym wyeliminowanie lub przynajmniej istotne zmniejszenie bólu, może być całkowite zablokowanie jakiegokolwiek nocycyptywnego bodźca od nacięcia chirurgicznego, do czasu ostatecznego gojenia się ran.

Na przestrzeni ostatnich 3 lat powstało kilka publikacji związanych z „analgezą wyprzedzającą” w grupie pacjentów pediatrycznych. Ivlev E, Bojko E, Ruban E i wsp. (2015) [14] przedstawili wyniki oceny wpływu „analgezji wyprzedzającej” z użyciem lidokainy i paracetamolu, w porównaniu z fentanylem, na ból pooperacyjny u 150 dzieci w wieku 3-17 lat, poddawanych zabiegom chirurgicznym w zakresie jamy nosowej i nosogardła. Grupa 75 pacjentów, u których zastosowano podaż paracetamolu i lidokainy jako „analgezję wyprzedzającą”, odczuwała o 28% mniejszy ból pooperacyjny, w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie badanej zaobserwowano niższe poziomy kortyzolu, a dodatkowa analgeza w ciągu pierwszych 2 godzin po zabiegu była o 15% mniejsza. W grupie pacjentów, która oprócz znieczulenia ogólnego, otrzymała „analgezą wyprzedzającą” w postaci miejscowo

znieczulającej lidokainy oraz paracetamolu dożylnie, ekstubacja była możliwa o 40% wcześniej, a tym samym ich transport do macierzystego oddziału był o połowę krótszy niż pacjentów poddanych znieczuleniu z sewofluranem, podtlenkiem azotu i fentanylem.

W ostatnio opublikowanym badaniu Kharouba i wsp. (2017) [15] oceniali wpływ podania dożylnego paracetamolu, jako „analgezji wyprzedzającej”, u dzieci poddanych zabiegom stomatologicznym w wieku od 3 do 10 lat. Grupę badaną (n = 30) stanowiły dzieci, które pierwszą dawkę paracetamolu otrzymywały przed zabiegiem, jako „analgezję wyprzedzającą”. Grupę kontrolną stanowiły dzieci (n = 30), które pierwszą dawkę paracetamolu otrzymywały tuż po zabiegu. Skuteczność analgezji została zmierzona za pomocą wizualnej skali analogowej w 4, 8, 12 i 24 h po zabiegu. Średnia ocena bólu w grupie badanej była statystycznie istotnie niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo pacjenci z tej grupy znacznie rzadziej wymagali podaży dodatkowego analgetyku w postaci fentanylu jako tzw. terapii ratunkowej, w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki tych badań, wprawdzie nielicznych, przeprowadzonych w grupie pacjentów pediatrycznych, pozwalają na bardzo ostrożną, lecz jednak pozytywną ocenę skuteczności metody terapii bólu z wyprzedzeniem, przynajmniej w grupie najmłodszych pacjentów.

Podsumowanie

Definicja „analgezji wyprzedzającej” na przestrzeni lat ulegała ewolucji, co często prowadziło do kontrowersji związanych z jej zastosowaniem i oceną efektywności. „Analgezja wyprzedzająca” z pewnością przyczyniła się do znacznego zwiększenia naszej wiedzy na temat mechanizmów ostrego bólu. Ciągłe istnieje potrzeba skonstruowania i przeprowadzenia badań, które w sposób jak najbardziej obiektywny pozwolą na potwierdzenie hipotez dotyczących jej skuteczności. Takie badania powinny uwzględnić wpływ metod analgezji na komfort pacjenta, w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym i na tzw. przyszłe zachowania bólowe pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jakub Zieliński
Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego
ul. Borowska 213; 50-556 Wrocław
☎ (+48 71) 734 37 00
✉ zielinski.kuba@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765-9.
2. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet*. 1913;185:7-16.
3. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988;33:289-90.
4. Woolf CJ. Generation of acute pain. *Br Med Bull*. 1991;47:523-33.
5. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth*. 1992;69:1-3.
6. Katz J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15:435-41.
7. Moïnich S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief – the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96:725-41.
8. Dahl JB, Moïnich S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13-27.
9. Ong CK, Lirk P, Seymour RA i wsp. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100:757-73.
10. Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. From pre-emptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:551-5.
11. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:331-3.
12. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*. 2011;113:5.
13. Kissin I. A call to reassess the clinical value of pre-ventive (pre-emptive) analgesia. *Anesth Analg*. 2011;113:977.
14. Ivlev EV, Bojko EA, Ruban EA, Butov OV, Grigor'ev EV. Preemptive analgesia as part of multicomponent anesthesia in children with operations in the nasal cavity and nasopharynx. *Anesteziol Reanimatol*. 2015;60(6):46-9.
15. Kharouba J, Hawash N, Peretz B, Blumer S, Srour Y, Nassar M i wsp. Effect of intravenous paracetamol as pre-emptive compared to preventive analgesia in a pediatric dental setting: a prospective randomized study. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(1):83-91.