

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.02.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 28.02.2020

© Akademia Medycyny

Uśmierzanie bólu pooperacyjnego – state of art 2020

Postoperative pain treatment – state of art 2020

**Jerzy Wordliczek^{1,2}, Renata Zajączkowska^{1,2}, Jarosław Woron^{1,3},
Hanna Misiólek⁴, Małgorzata Malec-Milewska⁵**

¹ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński

– Collegium Medicum, Kraków

² Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński

– Collegium Medicum, Kraków

⁴ Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP w Warszawie



Streszczenie

Szacuje się, że każdego roku na świecie przeprowadzanych jest ponad 310 milionów zabiegów operacyjnych. Prawidłowe postępowanie przeciwbólowe w okresie okołoperacyjnym jest fundamentalnym prawem każdego pacjenta, zmniejsza także znacząco liczbę powikłań pooperacyjnych oraz czas i koszty hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (ASA III-V), poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym oraz hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Pomimo tak istotnych argumentów przemawiających za prowadzeniem skutecznej analgezji w okresie okołoperacyjnym, u blisko 79% pacjentów operowanych w trybie hospitalizacji oraz 71% pacjentów operowanych w trybie ambulatoryjnym (tzw. chirurgia 1-dnia) obserwowano pooperacyjny ból o nasileniu umiarkowanym, silnym lub ekstremalnym. Dlatego też skuteczne uśmierzanie bólu pooperacyjnego powinno być jednym z priorytetów zintegrowanego, nowoczesnego postępowania okołoperacyjnego, którego składowymi poza adekwatną analgezą są wczesne odżywianie drogą przewodu pokarmowego, wczesne uruchamianie pacjentów oraz aktywna fizjoterapia. Zamieszczono także algorytmy pooperacyjnego postępowania przeciwbólowego w różnych kategoriach zabiegów. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 89-108.*

Słowa kluczowe: uśmierzanie bólu pooperacyjnego, farmakoterapia, techniki znieczulenia regionalnego, analgezja multimodalna

Abstract

It is estimated that there are over 310 million surgeries performed annually worldwide. Appropriate analgesic management in the perioperative period constitutes a fundamental right of every patient; moreover, it significantly reduces the number of postoperative complications, the duration and cost of hospitalization, particularly in high-risk patients (ASA III-V) subject to extensive surgical procedures and subsequently admitted to intensive care units. Despite such compelling arguments in favour of effective perioperative analgesia, almost 79% of patients operated on as inpatients and 71% of those operated on as outpatients (day cases) experienced postoperative pain of moderate, strong or extreme intensity. For these reasons, effective postoperative pain relief should constitute one of the priorities of modern integrated perioperative management, which, apart from adequate analgesia, involves

early enteral nutrition, early patient mobilization, and active physiotherapy. Postoperative pain management algorithms in different treatment categories must also be considered. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 89-108.*

Keywords: postoperative pain management, pharmacotherapy, regional analgesia, multimodal analgesia

Wstęp

Prawidłowe postępowanie przeciwbólowe w okresie okołoperacyjnym jest fundamentalnym prawem każdego pacjenta, zmniejsza także znacząco liczbę powikłań pooperacyjnych oraz czas i koszty hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (ASA III-V) [1]. Dlatego też skuteczne uśmierzanie bólu pooperacyjnego powinno być jednym z priorytetów zintegrowanego, nowoczesnego postępowania okołoperacyjnego, którego składowymi – poza adekwatną analgezą – są wczesne odżywianie drogą przewodu pokarmowego, wczesne uruchamianie pacjentów oraz aktywna fizjoterapia. Każdego roku na świecie przeprowadzanych jest ponad 310 milionów zabiegów operacyjnych i u blisko 79% pacjentów operowanych w trybie hospitalizacji oraz 71% pacjentów operowanych w trybie ambulatoryjnym (tzw. chirurgia jednego dnia) obserwowano pooperacyjny ból o nasileniu umiarkowanym, silnym lub ekstremalnym [1].

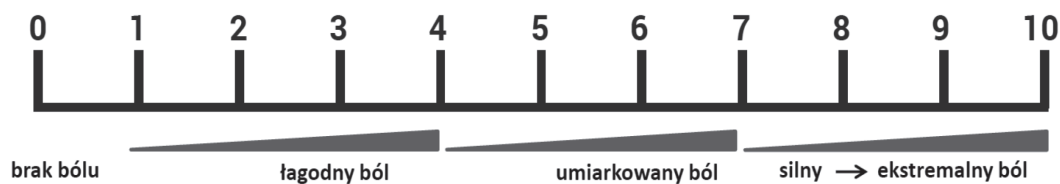
Zagadnienia ogólne

Ból pooperacyjny jest wywołany przez śródoperacyjne uszkodzenie tkanek/narządów, a jego nasilenie i zasięg są z reguły proporcjonalne do rozległości zabiegu operacyjnego. Pojawia się wtedy, gdy przestaje działać śródoperacyjna analgeza, a jego źródłem są uszkodzone tkanki powierzchowne (skóra, tkanka podskórna, błony śluzowe), jak również struktury położone głębiej (mięśnie, powięź, więzadła,

okostna). W przypadku rozległego urazu operacyjnego, poza bólem somatycznym powierzchownym i głębokim, pojawia się również komponent trzewny bólu pooperacyjnego, wywołany przez skurcz mięśni gładkich, zginięcie lub rozciąganie struktur trzewnych, jak i toczące się w obrębie operowanych tkanek zmiany zapalne. Istotną składową bólu pooperacyjnego jest także jego komponent neuropatyczny związany ze śródoperacyjnym uszkodzeniem włókien nerwowych, czego następstwem jest m.in. powstawanie patologicznych kanałów sodowych i aktywacja ośrodków ektopowych pobudzeń (rozruszników) w zakresie somato-sensorycznej części układu nerwowego [2].

Podstawowymi celami postępowania przeciwbólowego u pacjentów po zabiegach operacyjnych jest zarówno wyeliminowanie niepotrzebnego cierpienia, zapewnienie komfortu, ułatwienie zdrowienia, jak i zahamowanie rozwoju całej kaskady niekorzystnych, indukowanych przez uraz operacyjny procesów w ustroju. Dlatego też współcześnie na okołoperacyjne postępowanie przeciwbólowe powinny składać się wielokierunkowe działania warunkujące uzyskanie właściwej jakości analgezji, takie jak [3]:

- informowanie pacjentów przed zabiegiem operacyjnym o możliwościach i metodach uśmierzania bólu pooperacyjnego,
- ocena nasilenia bólu u wszystkich operowanych pacjentów, co najmniej 4 razy na dobę,
- prowadzenie dokumentacji obejmującej pomiary nasilenia bólu i zastosowane postępowanie zgodnie z rekomendacjami uśmierzania bólu,
- monitorowanie ewentualnych działań niepożąda-



Rycina 1. Numeryczna skala oceny bólu (NRS) [4]

Figure 1. Numerical Pain Rating Scale (NPRS) [4]

nych zastosowanego leczenia na specjalnym formularzu zgłaszania działań niepożądanych leków.

Ważnym elementem skutecznego uśmierzania bólu jest pomiar jego nasilenia, który powinien być przeprowadzany zarówno w spoczynku, jak i w warunkach dynamicznych, przy ruchach, kaszlu i głębokim oddychaniu z częstotliwością co cztery do ośmiu godzin. Obecnie narzędziem najczęściej zalecanym do oceny nasilenia bólu jest skala numeryczna NRS (Numerical Rating Scale), w której 0 oznacza brak bólu, 10 ból najsilniejszy z możliwych do wyobrażenia. Zazwyczaj wynik 1-3 (do 4) oznacza ból łagodny, 4-6 – ból umiarkowany, 7-8 – ból silny, a 9-10 – ból bardzo silny, ekstremalny [4].

Uśmierzanie bólu pooperacyjnego

W analgezji pooperacyjnej stosowane są przede wszystkim nieopiodowe leki przeciwbólowe (metamizol, paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz opioidy w skojarzeniu z technikami znieczulenia regionalnego (blokady centralne, blokady spłotów i nerwów obwodowych, blokady międzypowięziowe, znieczulenie nasiękowe rany operacyjnej). Intensywny rozwój neurofizjologii i neurofarmakologii pozwolił na optymalizację analgezji pooperacyjnej i wprowadzenie tzw. analgezji multimodalnej, której celem jest potencjalizacja działania leków przeciwbólowych i zahamowanie rozwoju procesu nocyciepcji poprzez łączne stosowanie leków o różnych mechanizmach działania, tj. podawanie z lekami przeciwbólowymi tzw. koanalgetyków: lidokainy, antagonistów receptora NMDA (ketamina, siarczan magnezu), kortykosteroidów, inhibitorów kanału wapniowego (gabapentyna,

pregabalina) czy agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznego (klonidyna, deksmedetomidyna).

Farmakoterapia bólu pooperacyjnego

Należy podkreślić, że leki przeciwbólowe nie powinny być podawane w okresie okołopooperacyjnym drogą domięśniową lub doodbytniczą, zarówno z uwagi na względy humanitarne (ból podczas podań domięśniowych), dyskomfort pacjenta (podania doodbytnicze), jak i długi okres latencji efektu przeciwbólowego oraz zmienne wchłanianie leków podawanych tą drogą. Nie jest także zalecana podskórna droga podawania leków przeciwbólowych ze względu na często współistniejącą w bezpośrednim okresie pooperacyjnym hipowolemię oraz wychłodzenie organizmu pacjentów, co może zaburzać wchłanianie i dystrybucję leków w organizmie, a więc powodować trudny do przewidzenia efekt przeciwbólowy. Dlatego też w przypadku stosowania analgezji systemowej, leki przeciwbólowe po rozległych zabiegach operacyjnych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym należy podawać drogą dożylną [4].

Analgetyki nieopiodowe w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

U pacjenta z bólem pooperacyjnym zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, w sytuacji gdy nasilenie bólu nie przekracza 4 w skali NRS. Mogą one być stosowane w monoterapii, natomiast przy wyższym nasileniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum działania przeciwbólowego oraz na zmniejszenie dawki

Tabela I. Dawkowanie nieopiodowych analgetyków w okresie okołopooperacyjnym [6]

Table I. Dosage of non-opioid analgesics in the perioperative period [6]

Lek	Dawkowanie	Maksymalna dawka dobową
metamizol	1-2,5 g i.v. co 6-12 godz.	5 g
paracetamol	0,5 -1 g co 6 godz.	4 g
deksketoprofen	50 mg i.v. co 8 godz.	150 mg
ketoprofen	50 mg i.v. co 6 godz.	200 mg
ibuprofen	400 mg p.o., co 6-8 godz. 5-10 mg/kg m.c. co 6-8 godz. i.v.	2400 mg
naproksen	250-500 mg p.o. co 8 godz.	1500 mg
nimesulid	100 mg p.o. co 12 godz.	200 mg
diklofenak	50 mg p.o., p.r. co 8 godz.	150 mg
celekoksib	100-400 mg p.o. co 24 godz.	400 mg
etorikoksib	30-120 mg p.o. co 12-24 godz.	120 mg

całkowitej analgetyków opioidowych o około 25-40% (I poziom wiarygodności wg EBM). Zmniejsza się tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów, takich jak: niewydolność oddechowa, senność, nudności, wymioty, zawroty głowy (I poziom wiarygodności wg EBM) [5].

W każdym rodzaju bólu nocyceptywnego (mechaniczny, zapalny, trzewny) skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Natomiast paracetamol – z uwagi na brak działania przeciwzapalnego – jest skuteczny wyłącznie w bólu nocyceptywnym o charakterze somatycznym, nie powinien być z uwagi na charakterystykę farmakokinetyczną leku stosowany w bólu zapalnym. Nie jest także skuteczny w bólu trzewnym. Natomiast metamizol charakteryzuje się dodatkowym ośrodkowym działaniem spazmolitycznym, co czyni go szczególnie skutecznym w bólu nocyceptywnym o charakterze trzewnym. W postępowaniu przeciwbólowym należy rozważyć łączne stosowanie NLPZ z paracetamolem i/lub metamizolem, co pozwala na uzyskanie addycyjnego efektu przeciwbólowego. Dla wszystkich analgetyków nieopiodowych zdefiniowano dawki pułapowe, powyżej których nie obserwujemy przyrostu efektu przeciwbólowego, natomiast znacząco wzrasta ryzyko występowania powikłań. Przedstawiono je w tabeli I.

Metamizol

Metamizol zaliczany jest do grupy nieopiodowych leków przeciwbólowych. Jest lekiem pozbawionym działania przeciwzapalnego, jednakże jego metabolity wykazują działanie hamujące syntezę prostaglandyn, głównie poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenaz 1 oraz 2 (COX-1, COX-2). Ponadto metamizol wykazuje wpływ na układ kanabinoidowy, a wpływ ten powoduje zarówno działanie przeciwbólowe jak i przeciwgorączkowe leku. Natomiast działanie rozkurczowe w stosunku do mięśniówki gładkiej jest aktywowane poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego oraz poprzez wpływ na układ kanabinoidowy. Metamizol wykazuje synergizm działania z NLPZ, paracetamolem oraz z analgetykami opioidowymi i jest istotnym składnikiem skojarzonej terapii przeciwbólowej [7].

Metamizol wykazuje także addycyjny efekt spazmolityczny zarówno ze spazmolitykami muskultropowymi (np. papaweryna, drotaweryna), jak również z butylobromkiem hioscyny.

Informacje kluczowe:

- Metamizol powinien być podawany dożylnie w powolnym wlewie z prędkością 0,25-0,5 g/1-5 min, a zalecana pojedyncza dawka dożylna wynosi 1-2,5 g. Natomiast w przypadku ciągłego wlewu dożylnego dawka wstępna leku wynosi 2,5 g (wolny wlew przez 15 minut). Kontynuuje się ją następnie w formie ciągłego wlewu dożylnego w dawce 100-150 mg/godz.
- Metamizol nie wywołuje działań niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek, jak ma to miejsce w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- Przypadki nagłego obniżenia ciśnienia krwi są najczęściej związane z szybkim podaniem dożylnym, ponieważ ryzyko anafilaksji w przypadku metamizolu jest niskie.
- Ryzyko agranulocytozy należy oceniać w kontekście innych analgetyków i związanych z nimi zagrożeń. Meta-analizy wykazały, że szacowana dodatkowa śmiertelność związana z ciężkimi działaniami niepożądanymi wynosiła 185 na 100 milionów dla aspiryny, 592 na 100 milionów dla diklofenaku, ale zaledwie 20 na 100 milionów dla paracetamolu i 25 na 100 milionów dla metamizolu.
- Należy także podkreślić, że interakcja metamizolu z metotreksatem zwiększa ryzyko wystąpienia agranulocytozy, natomiast z uwagi na fakt, iż metamizol jest induktorem CYP3A4, może on zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy krwi i tym samym jej skuteczność.

Paracetamol

Paracetamol działa na wszystkich poziomach przewodzenia bodźców bólowych, począwszy od receptorów w tkankach, poprzez rdzeń kręgowy, aż po wzgórze i korę mózgową, gdzie odbierane są wrażenia bólowe. Mechanizm działania przeciwbólowego jest związany z oddziaływaniem na serotonergiczne zstępujące drogi hamujące transmisję informacji nocyceptywnej, na szlak L-arginina/NO oraz na układ kanabinoidowy, co indukuje zarówno działanie przeciwbólowe, jak i przeciwgorączkowe leku oraz hamuje aktywację neurogleju. Paracetamol wykazuje synergizm działania z NLPZ oraz z analgetykami opioidowymi i jest ważnym składnikiem skojarzonej terapii przeciwbólowej [8,9].

Informacje kluczowe:

- Do toksyczności narządowej (hepatotoksyczność) dochodzi przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania w wysokich dawkach, co nie zdarza się raczej w okresie pooperacyjnym.
- Metabolizm paracetamolu przebiega głównie w wątrobie, należy więc zachować ostrożność w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby, u chorych przewlekle nadużywających alkoholu i ze zubożeniem zapasów glutationu (wyniszczenie, głodzenie).
- Łączenie paracetamolu i morfiny zmniejsza wymaganą dzienną dawkę morfiny o 20-33%.
- Paracetamolu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty z grupy antyvitamin K (warfaryna, acenokummarol) z uwagi na wzrost aktywności przeciwzkrzepowej i ryzyka krwawień (interakcja farmakokinetyczna)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Należą do grupy analgetyków nieopiodowych, które wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Oprócz hamowania syntezy prostaglandyn mogą wpływać na inne istotne procesy patofizjologiczne, które uczestniczą w powstawaniu bólu nocycyptycznego o charakterze zapalnym. Działanie analgetyczne i przeciwzapalne tej grupy leków odbywa się poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, hamowanie ekspresji indukowalnej izoformy syntazy tlenu azotu, hamowanie aktywacji NF-kappa B, substancji P oraz przez aktywację układu lipoksyn. Dodatkowo, działanie NLPZ może wynikać z aktywacji zarówno nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, jak i z aktywacji układu endogennych peptydów opiodowych. U pacjentów leczonych NLPZ należy pamiętać o przeciwwskazaniach i ograniczeniach do ich stosowania, wynikających ze współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego, nerek, górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W zakresie interakcji w okresie okołoperacyjnym warto pamiętać o tym, że łączne podawanie NLPZ z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI oraz SNRI, heparyną i lekami przeciwzkrzepowymi zwiększa ryzyko występowania krwawień w okresie okołoperacyjnym, a łączenie NLPZ ze steroidami potencjalizuje ryzyko powikłań ze strony górnego

odcinka przewodu pokarmowego. Podobnie, jednoczesne stosowanie NLPZ z diuretykami pętlowymi zwiększa ryzyko nefrotoksyczności. Nigdy nie należy jednocześnie stosować więcej niż jednego leku z grupy NLPZ z uwagi na fakt, iż łączenie dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ nie tylko nie zwiększa skuteczności terapeutycznej, ale przede wszystkim istotnie zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych [6].

W grupie NLPZ w leczeniu bólu pooperacyjnego stosowane są obecnie także wybiórcze inhibitory COX-2. W Polsce w chwili obecnej dostępne są celekoksyb oraz etorykoksyb w postaciach leków do podawania doustnego.

Informacje kluczowe:

- NLPZ podawane razem z opioidem zmniejszają zapotrzebowanie na opioidy i częstość występowania nudności, wymiotów i sedacji związanych ze stosowaniem opioidów.
- NLPZ w połączeniu z paracetamolem zwiększają działanie analgetyczne w porównaniu do paracetamolu stosowanego samodzielnie (*poziom I wg EBM*),
- Przy właściwym doborze pacjentów i przestrzeganiu dawkowania oraz przeciwwskazań, częstość występowania okołoperacyjnego upośledzenia czynności nerek wywołanego NLPZ jest niska (*poziom wiarygodności I*),
- NLPZ podawane przedoperacyjnie zwiększają ryzyko ciężkiego krwawienia po wielu rodzajach zabiegów chirurgicznych w porównaniu z placebo (*poziom wiarygodności I*),
- Inhibitory pompy protonowej (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, dekslanzoprazol) zmniejszają ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego indukowanego przez NLPZ. Powinny one być stosowane wyłącznie w grupach o dużym ryzyku wystąpienia krwawienia oraz u pacjentów z polifarmakoterapią, u których interakcje lekowe zwiększają ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- U pacjentów przyjmujących przeciwplatekcyjne dawki kwasu acetylosalicylowego, deksketoprofen i ketoprofen nie indukują niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym. W przypadku konieczności stosowania innych NLPZ z kwasem acetylosalicylowym należy zachować 2-godzinny

przerwę pomiędzy podaniem NLPZ i kwasu acetylosalicylowego.

- U pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym, przez 6 miesięcy po nim należy unikać stosowania NLPZ.
- U pacjentów ze znacznym ryzykiem uszkodzenia nerek – np. u pacjentów odwodnionych należy bezwzględnie unikać stosowania NLPZ.
- W przypadku konieczności stosowania NLPZ u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i niskim ryzykiem gastroenterologicznym preferowany w razie konieczności stosowania NLPZ powinien być celekoksyb; może być także zastosowany ketoprofen lub deksketoprofen, ponieważ leki te nie wchodzą w niekorzystne interakcje z kwasem acetylosalicylowym
- U pacjentów z wysokim ryzykiem gastroenterologicznym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym w razie konieczności stosowania NLPZ, preferowany powinien być celekoksyb podawany łącznie z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej
- U pacjentów z wysokim ryzykiem gastroenterologicznym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy unikać stosowania NLPZ; w razie konieczności preferowany powinien być celekoksyb z inhibitorem pompy protonowej.

Leki opioidowe stosowane w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

Opioidy są bardzo skutecznym narzędziem w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego o umiarkowanym i silnym nasileniu, pod warunkiem ich rozważnego stosowania popartego dobrą znajomością mechanizmów działania, potencjalnych działań niepożądanych, które mogą wywoływać oraz interakcji z innymi, równolegle stosowanymi lekami. Stosując leki opioidowe należy pamiętać o możliwości indukowania przez niektóre z nich immunosupresji [10], jaki i ryzyku wystąpienia tzw. hiperalgezji indukowanej przez opioidy (*paradoxs opioidowy*) objawiającej się narastaniem nasilenia bólu pomimo eskalacji dawki stosowanego w terapii leku opioidowego [11].

Szerokie spektrum działań niepożądanych, jakie leki opioidowe mogą wywoływać, m.in. nudności, wymioty, sedacja, upośledzenie perystaltyki przewodu pokarmowego, świąd skóry oraz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie, jakim jest depresja

oddechowa, przyczynia się do tego, że w aktualnych zaleceniach towarzystw naukowych dotyczących uśmierzenia bólu pooperacyjnego rekomenduje się stosowanie wielokierunkowej, skojarzonej terapii, której ważnym elementem są techniki znieczulenia przewodowego i skojarzona farmakoterapia z zastosowaniem analgetyków nieopiodowych (paracetamol, metamizol, niesteroidowe leki przeciwzapalne) i koanalgetyków (lidokaina, ketamina, deksametazon, siarczan magnezu, gabapentyna lub pregabalina). Pozwala to na istotną redukcję dawkowania opioidów w okresie okołopooperacyjnym przy zapewnieniu dobrej kontroli bólu pooperacyjnego [12,13].

W ostrym bólu pooperacyjnym, ze względu na często zmieniające się wartości nasilenia bólu pooperacyjnego, nie należy stosować opioidów w systemach transdermalnych (w plastrach) – są one dedykowane przede wszystkim do leczenia bólu przewlekłego.

Postępowanie przeciwbólowe w okresie pooperacyjnym powinno zmierzać do osiągnięcia minimalnego skutecznego stężenia analgetyku (MSSA) w surowicy krwi i jego utrzymaniu przez cały okres leczenia. Dawka leku opioidowego powinna być ustalona w procedurze miareczkowania, w której niewielkie dawki opioidu, np. morfiny (1-2 mg) lub oksykodonu (1-2 mg) są podawane powoli dożylnie co 5-10 min, aż do momentu wyraźnej redukcji nasilenia bólu pooperacyjnego. Utrzymanie stężenia leku na poziomie MSSA jest realizowane następnie przez podawanie analgetyku w ciągłym wlewie dożylnym. Dawka podtrzymująca skuteczny poziom analgezji wynosi, dla przedziału czasowego odpowiadającego okresowi półtrwania opioidu, 1/2 dawki wysycającej [2]. Dlatego też u pacjenta, u którego dawka wysycająca/skuteczna wynosiła 6 mg morfiny, w czasie jednego okresu półtrwania eliminowane jest 3 mg morfiny (6 mg/2 h). Oznacza to, iż godzinowe zapotrzebowanie na morfinę u tego chorego wynosi 1 mg (3 mg/3 h) i taką dawkę morfiny (1 mg/h) powinien otrzymać pacjent, w ciągłym wlewie dożylnym w celu utrzymania minimalnego skutecznego stężenia morfiny w surowicy. Po wymiareczkowaniu zapotrzebowania na morfinę można ją zamienić na inny opioidowy lek przeciwbólowy posługując się ekwianalgetycznymi dawkami opioidów, które definiowane są jako dawki różnych opioidów powodujące tożsamy efekt analgetyczny. Przedstawiono je w tabeli II.

Tabela II. Dawki ekwianalgetyczne leków opioidowych [14]

Table II. Equivalent doses of opioid drugs [14]

Opioid	Dawka dożylna	Dawka doustna
Morfina	10 mg	30 mg
Tramadol	100 mg	150 mg
Oksykodon	7,5-10 mg	20 mg
Fentanyl	0,1 mg	–
Buprenorfina	0,4 mg	0,8 mg (tabletki podjęzykowe)
Tapentadol	–	100 mg
Metadon	1 mg	3 mg
Nalbufina	10 mg	–

W uśmierzaniu bólu pooperacyjnego stosowana jest także tzw. **analgeza sterowana przez pacjenta PCA (Patient Controlled Analgesia)**, która pozwala na optymalne dostosowanie dawkowania leków opioidowych do aktualnego natężenia bólu pooperacyjnego. Dawkowanie najczęściej stosowanych w systemie PCA opioidów przedstawiono poniżej w tabeli III.

Tabela III. Dawkowanie leków opioidowych podawanych drogą dożylną w systemie PCA u dorosłych pacjentów [2]

Table III. Dosage of intravenous opioid drugs in the PCA system in adult patients [2]

Opioid	Dawka bolusa	Okres refrakcji (w minutach)
Morfina	1-2,5 mg	10-15
Oksykodon	1-2 mg	10-15
Fentanyl	20-50 mcg	5-10
Nalbufina	1-3 mg	6-10
Tramadol	10-25 mg	5-10

W leczeniu bólu pooperacyjnego interesującą strategią postępowania jest **terapia sekwencyjna**, polegająca na zamianie formy parenteralnej analgetyku na doustną po uprzednim ustaleniu optymalnego dawkowania leku (np. opisaną powyżej metodą miareczkowania) oraz uzyskaniu skutecznego uśmierzania bólu. W leczeniu sekwencyjnym stosowane są leki o dobrej biodostępności i dobrym wchłanianiu drogą przewodu pokarmowego

Tabela IV. Opioidowe leki przeciwbólowe stosowane najczęściej w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [15]

Table IV. Opioid analgesics most commonly used to relieve postoperative pain [15]

Nazwa opioidu	Dawkowanie
Tramadol	Dożylnie: w dawkach frakcjonowanych 50-100 mg co 4-6 h lub ciągłym wlewie dożylnym. Doustnie: 5-20 kropli co 6-8 godzin (1 kropla – 2,5 mg tramadolu) lub w preparacie krótko-działającym 50-100 mg co 4-6 godzin, lub w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu 50-200 mg co 12 godzin. Dawka maksymalna 400 mg/dobę.
Morfina	Dożylnie: – opcjonalnie metodą PCA (bolus 0,5-2,5 mg, czas refrakcji 10-15 minut) lub miareczkowania: 1-2 mg co 3-5 minut do uzyskania oczekiwanego efektu z kontynuacją wlewu ciągłego (wg schematu). Doustnie: w dawce 5-10 mg co 4 godziny (preparaty krótko-działające) lub 10–20 mg co 12 godzin (preparaty o kontrolowanym uwalnianiu). Przelicznik morfiny dożylny do doustnej wynosi 3: doustnie należy podać trzykrotnie wyższą dawkę morfiny w porównaniu do tej, która była skuteczna przy stosowaniu leku drogą dożylną.
Oksykodon	Dożylnie: – opcjonalnie metodą PCA (bolus 1-2 mg, czas refrakcji 10-15 minut) lub miareczkowania: 1-2 mg co 3-5 minut do uzyskania optymalnego efektu z kontynuacją wlewu ciągłego (wg schematu). Doustnie: w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu początkowo 10-20 mg co 12 godzin. Przelicznik oksykodonu dożylnego na doustny wynosi 2, czyli drogą doustną należy podać dwukrotnie wyższą dawkę oksykodonu w porównaniu do tej, która była skuteczna przy stosowaniu oksykodonu drogą dożylną.
Fentanyl	Dożylnie: we wlewie ciągłym w dawce 0,5-3 µg/kg/godz. lub metodą PCA: bolus 0,02-0,05 mg, okres refrakcji 5-10 minut. Nie należy stosować fentanylu w systemie transdermalnym (w plastrach) !!!
Tapentadol	Doustnie: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu stosowane w dawce 50–100 mg co 4-6 godzin (maksymalna dawka dobową 600 mg) oraz tabletki o kontrolowanym uwalnianiu podawane w dawce 50–250 mg co 12 godzin (maksymalnie do 500 mg na dobę).
Nalbufina	Dożylnie: bolus 0,1-0,3 mg/kg (maksymalnie 20 mg), dawkę można powtórzyć po 3-6 h. Wlew ciągły 0,04-0,32 mg/kg/godz.
Buprenorfina	Dożylnie: 0,3-0,6 mg co 6-8 godz. Doustnie: 0,2-0,4 mg co 6-8 godz. Nie należy stosować buprenorfiny w systemie transdermalnym (w plastrach) !!!

dostępne zarówno w postaci parenteralnej, jak i doustnej (morfina¹, oksykodon²). Ten sposób postępowania pozwala na zmianę drogi podawania analgetyków z parenteralnej na doustną, która jest najbardziej wygodną dla pacjentów, zwłaszcza w przypadku stosowania leku w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu, który jest podawany tylko dwa razy na dobę (co 12 godzin). Taka terapia może być zapoczątkowana w szpitalu, a następnie może być kontynuowana w domu tak długo, jak jest to niezbędne.

Najczęściej stosowane w okresie okołoperacyjnym opioidy i ich dawkowanie przedstawiono w tabeli IV i w Algorytmach: 2 i 3.

Leki opioidowe niezalecane

Aktualne standardy leczenia bólu pooperacyjnego nie zalecają stosowania **petydyny**, której czynny metabolit – norpetydyna, wywołuje efekt neurotoksyczny, zwłaszcza w przypadku stosowania powtarzalnych dawek petydyny. Szczególnie w przypadku pacjentów powyżej 65. r.ż., z uwagi na ryzyko kumulacji norpetydyny, spowodowanej możliwością upośledzenia funkcji wątroby i nerek, występuje zwiększone ryzyko występowania objawów niepożądanych ze strony OUN, w tym pobudzenia, splątania, zaburzeń ruchowych, zawrotów głowy, a także nudności i wymiotów.

Także **pentazocyna**, która jest agonistą receptora opioidowego kappa, oprócz słabego działania analgetycznego (5–10-krotnie słabszego niż morfina) wykazuje również działanie halucynogenne oraz dysforyczne. Z tego powodu lek ten nie powinien być stosowany w terapii bólu pooperacyjnego.

Informacje kluczowe:

- W związku z ryzykiem nadmiernej sedacji, hipowentylacji, niedotlenienia lub depresji oddechowej, pacjenci, u których w okresie pooperacyjnym stosowane są opioidy, powinni być monitorowani (stan świadomości, częstość oddechów, pulsoksymetria).

¹ przelicznik morfiny podawanej drogą dożylną do doustnej wynosi 1:3; co oznacza, iż doustnie należy podać trzykrotnie wyższą dawkę morfiny w porównaniu do tej, która była skuteczna przy stosowaniu leku drogą dożylną.

² przelicznik oksykodonu podawanego drogą dożylną do doustnej wynosi 1:2; co oznacza, iż doustnie należy podać dwukrotnie wyższą dawkę oksykodonu w porównaniu do tej, która była skuteczna przy stosowaniu leku drogą dożylną.

- Ze względu na dodatkowe działanie na receptory opioidowe kappa (poza działaniem na receptory opioidowe mi) oksykodon powinien być preferowany w uśmierzaniu trzewnego bólu pooperacyjnego o dużym nasileniu.
- Nie zaleca się stosowania petydyny oraz pentazocyny w uśmierzaniu bólu w okresie okołoperacyjnym.
- W ostrym bólu pooperacyjnym, ze względu często na zmieniające się wartości nasilenia bólu pooperacyjnego nie należy stosować opioidów w systemach transdermalnych – są one dedykowane przede wszystkim do leczenia bólu przewlekłego.
- Skojarzona farmakoterapia bólu pooperacyjnego obejmuje stosowanie różnych grup leków przeciwbólowych o odmiennych mechanizmach działania, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, metamizolu lub paracetamolu w połączeniu z opioidami; wywołuje to „efekt zmniejszonego zapotrzebowania na opioidy”: 25-30% zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę w przypadku jej połączenia z NLPZ i 20% redukcję przy połączeniu z paracetamolem w pierwszych 24 godzinach po operacji.

Zastosowanie koanalgetyków w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

Ważnym elementem skojarzonej farmakoterapii bólu pooperacyjnego są koanalgetyki, które *per se* nie działają przeciwbólowo, ale w różnych mechanizmach modyfikują zjawisko powstawania bólu: przyczyniają się do poprawy jakości analgezji pooperacyjnej i pozwalają na redukcję koniecznych do zastosowania dawek analgetyków, w tym opioidów, a dzięki temu na zmniejszenie częstości powikłań związanych z ich stosowaniem. Obecnie bowiem proponowane są strategie optymalizacji postępowania okołoperacyjnego, w którym stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych jest istotnie ograniczone lub całkowicie wyeliminowane (opioid free anaesthesia/analgesia – OFA) [16].

Lidokaina

Mechanizm działania lidokainy stosowanej dożylnie w okresie okołoperacyjnym polega na wygaszaniu ognisk samoistnych pobudzeń we włóknach nerwowych uszkodzonych podczas operacji. Lek ten podawany dożylnie wykazuje także działanie prze-

ciwzpalne poprzez ograniczenie działania czynników prozapalnych oraz hamowanie zjawisko „primingu” granulocytów, co zapobiega nadmiernemu uwalnianiu cytokin prozapalnych i wolnych rodników. W miejscu uszkodzenia tkanek dochodzi do ograniczenia aktywności mechanizmów prowadzących do rozwoju tzw. zapalenia neurogennego, a to zmniejsza sensytyzację obwodową i hiperalgezę.

Interesujące są również wyniki badań w modelu *in vivo*, w których wykazano, iż lidokaina aktywuje zarówno komórki NK (natural killer) układu immunologicznego, jak i blokując sodowe kanały jonowe (VGNa⁺C) zlokalizowane na komórkach nowotworowych ogranicza ich zdolność do przemieszczania się, a więc inwazyjność nowotworu.

Należy podkreślić, iż stężenia terapeutyczne lidokainy podanej drogą dożylną w zalecanych dawkach są istotnie niższe od wartości stężeń leku w surowicy krwi, przy których występują działania kardio- oraz neurotoksyczne [17]. Lidokaina jako składowa analgezji multimodalnej stosowana dożylnie w okresie okołoperacyjnym umożliwia redukcję dawek opioidów lub zrezygnowanie z nich całkowicie. Istotnie zmniejsza nasilenie bólu we wczesnym okresie pooperacyjnym w spoczynku i w czasie aktywności (głęboki oddech, kaszel), zmniejsza częstość nudności i wymiotów, przyspiesza powrót czynności przewodu pokarmowego po zabiegu operacyjnym (szczególnie po operacjach jamy brzusznej) oraz skraca czas hospitalizacji. Wykazano również, że okołoperacyjny wlew dożylny lidokainy wywołuje analgezję zapobiegawczą, czyli analgezję o czasie działania przekraczającym 5,5-krotnie okres półtrwania lidokainy, tj. > 8 godzin od zakończenia podawania.

Dożylny wlew lidokainy jest wskazany przede wszystkim w otwartych i laparoskopowych operacjach jamy brzusznej – wiele badań potwierdza jej skuteczność w tej grupie zabiegów operacyjnych. Ograniczona ilość badań klinicznych wskazuje także na korzyści ze stosowania dożylnego wlewu lidokainy u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym gruczołu krokowego, piersi, klatki piersiowej i kręgosłupa. Nie potwierdzono natomiast korzyści ze stosowania dożylnego wlewu lidokainy u chorych po operacjach kardiochirurgicznych, nefrektomii laparoskopowej, histerektomii przezbrzuszej i protezoplastyki stawu biodrowego. Optymalne dawkowanie, moment rozpoczęcia ani długość stosowania wlewu dożylnego lidokainy nie zostały

do tej pory jednoznacznie ustalone. Z opublikowanych badań klinicznych wynika, że dożylny wlew lidokainy może być rozpoczęty 30 minut przed nacięciem skóry (indukcja analgezji zapobiegawczej) lub (najczęściej) w czasie indukcji znieczulenia. Najczęściej stosowana jest dawka wstępna w bolusie 1,5 mg/kg m.c. (zakres dawki 1-3 mg/kg m.c.), następnie śródoperacyjnie kontynuowany jest ciągły wlew dożylny lidokainy w dawce 1,5 mg/kg m.c./godz. (zakres dawek 1,0-3,0 mg/kg m.c./godz.). Wlew jest zazwyczaj kontynuowany w okresie pooperacyjnym – przez kilka-kilkanaście do 48 godzin po zabiegu operacyjnym. Przy powyższym dawkowaniu stężenie lidokainy w osoczu zawiera się w bezpiecznym przedziale od 1 do 5 mcg/ml. W tych stężeniach lidokaina nie blokuje przewodnictwa w nerwach obwodowych [15,18].

Dawka lidokainy powinna być zmniejszona w stanach, w których dochodzi do zwiększenia wolnej frakcji leku: kwasicy, hiperkapnii, hipoksji, hipoproteinemii oraz upośledzonej funkcji wątroby lub nerek. U chorych z niewydolnością krążenia, wątroby i lub nerek należy zmniejszyć dawkę lidokainy i monitorować czynność układu krążenia.

Ketamina

Ketamina działając przez hamowanie aktywacji receptora NMDA indukuje skuteczną analgezję i zapobiega rozwojowi przetrwałego bólu pooperacyjnego, a poprzez aktywację układu współczulnego zapewnia stabilność hemodynamiczną u pacjenta w okresie okołoperacyjnym [19]. Ketamina charakteryzuje się także:

- brakiem działania hamującego ośrodek oddechowy,
- działaniem rozszerzającym na oskrzeliki,
- brakiem hamowania odruchów z górnych dróg oddechowych,
- brakiem działania hipotensyjnego,
- brakiem działania immunosupresyjnego,
- blokowaniem aktywacji mediatorów prozapalnych (cytokin).

Poza działaniem analgetycznym stosowanie ketaminy w okresie okołoperacyjnym związane jest z istotnie mniejszą częstością i nasileniem pooperacyjnych nudności i wymiotów. Dodatkowo przeciwdepresyjne działanie ketaminy stosowanej w dawkach subanestetycznych zapobiega rozwojowi zespołu stresu pourazowego u pacjentów po rozległych zabiegach operacyjnych [20,21].

Siarczan magnezu ($MgSO_4$)

Jest blokerem kanału jonowego sprzężonego z receptorem NMDA oraz działa hamująco na aktywację prozapalnych cytokin. Stosowany we wlewie dożylnym w okresie okołoperacyjnym zmniejsza zarówno zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe oraz nasilenie bólu pooperacyjnego, zwłaszcza po operacjach w zakresie jelita grubego, cholecystectomiach, zabiegach urologicznych i ortopedycznych [15,22].

Kortykosteroidy

Mechanizm działania przeciwbólowego kortykosteroidów stosowanych w okresie okołoperacyjnym związany jest z ich działaniem przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, hamującym aktywację prozapalnych cytokin oraz prawdopodobnie także z bezpośrednim działaniem hamującym elektryczną aktywność uszkodzonego nerwu poprzez stabilizację błon komórkowych neuronów oraz ułatwienie procesów naprawczych w uszkodzonych śródopera-

cyjnie włóknach nerwowych. Dodatkowym efektem działania glikokortykosteroidów w okresie pooperacyjnym jest działanie przeciwwymiotne. Steroidem stosowanym najczęściej w okresie okołoperacyjnym jest deksametazon [23]. U operowanych chorych po podaniu pojedynczej dawki deksametazonu nie zaobserwowano wzrostu częstości infekcji ani opóźnionego gojenia ran pooperacyjnych, ale w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji obserwowano podwyższenie stężenia glukozy we krwi, w porównaniu do grupy pacjentów nieotrzymujących deksametazonu [23].

Gabapentyna i pregabalina

Gabapentyna i pregabalina są lekami zaliczanymi do leków przeciwpadaczkowych. Leki te są blokerami napięciowo-zależnych kanałów jonowych dla jonów wapnia w strukturach układu nerwowego. Zablokowanie transportu jonów wapnia, w neuronach uszkodzonych podczas zabiegu operacyjnego, powoduje istotne ograniczenie uwalniania „probólo-

Tabela V. Dawkowanie koanalgetyków w okresie okołoperacyjnym [4]

Table V. Dosage of co-analgesics in the perioperative period [4]

Koanalgetyk	Dawkowanie
Lidokaina	Dawkowanie drogą dożylną: • podczas indukcji znieczulenia – 1-1,5 mg/kg m.c. • w czasie zabiegu ciągły wlew i.v. 1-1,5 mg/kg m.c./godz. • w okresie pooperacyjnym (24-48 godz.) – 0,5-1,5 mg/min
Ketamina	Dawkowanie drogą dożylną: • procedury zabiegowe (< 60 min); 0,1-0,3 mg/kg bolus i.v. podczas indukcji • procedury zabiegowe (> 60 min), bez planowanego wlewu i.v. w okresie pooperacyjnym; 0,1-0,3 mg/kg bolus i.v. podczas indukcji, a następnie bolusy w dawce 0,1-0,3 mg/kg co 30-60 minut • procedury zabiegowe (> 60 min), z planowanym wlewem i.v. w okresie pooperacyjnym; 0,1-0,3 mg/kg bolus i.v. podczas indukcji, a następnie wlew i.v. w dawce 0,1-0,2 mg/kg m.c./godz. przez okres 24-72 godzin. Po upływie 24 godzin można rozważyć redukcję dawkowania ketaminy do 10 mg/godz.
MgSO ₄	Dawkowanie drogą dożylną: • Podczas indukcji do znieczulenia – 30-50 mg/kg m.c. • W czasie zabiegu wlew 10-15 mg/kg/godz. • W okresie pooperacyjnym (24-48 godz.) – 10-15 mg/kg/godz.
Deksametazon	Dawkowanie drogą dożylną: 0,1-0,2 mg/ kg m.c. w 10-15-minutowym wlewie dożylnym śródoperacyjnie
Gabapentyna	Dawkowanie drogą doustną: 2 godziny przed operacją w dawce 300-600 mg
Pregabalina	Dawkowanie drogą doustną: 1-12 godzin przed operacją w dawce 150-300 mg
Deksmedetomidyna	Dawkowanie drogą dożylną: • w premedykacji do 30 min wlew dożylny (5-10 min), w dawce 0,5-2 mcg/kg m.c. • śródoperacyjnie i/lub pooperacyjnie, wlew dożylny 0,2-0,5 mcg/kg/godz.
Klonidyna	Dawkowanie doustnie lub wolny wlew dożylny (30-60 min) • w premedykacji 30-90 min przed operacją w dawce 3-5 mcg/kg m.c. • śródoperacyjnie i/lub pooperacyjnie, wlew dożylny 0,2-0,3 mcg/kg/godz.

wych” neuroprzekazników i zahamowanie transmisji informacji bólowej z obszaru urazu operacyjnego, zwłaszcza po rozległych zabiegach operacyjnych [8,24]. Zastosowanie gabapentyny i pregabaliny w okresie przedoperacyjnym redukuje nasilenie ból pooperacyjnego oraz zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym [25]. U pacjentów, u których stosowane są te leki, może w okresie pooperacyjnym wystąpić nadmierna sedacja, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Agoniści receptora α_2 adrenergicznego (klonidyna, deksmedetomidyna)

Leki te działając w strukturach układu nerwowego hamują uwalnianie pronocyceptywnych neuroprzekazników (substancji P i aminokwasów pobudzających), jak i „otwierają” kanały potasowe indukując hiperpolaryzację neuronów. Następstwem tych procesów jest sedacja (związana z aktywacją receptorów α_2 w miejscu sinawym) oraz zahamowanie transmisji informacji bólowej z pola operacyjnego, manifestujące się zmniejszeniem nasilenia bólu pooperacyjnego, oraz możliwością redukcji dawek opioidów stosowanych w okresie pooperacyjnym [15,26]. Najczęstszymi objawami niepożądanymi ograniczającymi stosowanie agonistów receptora α_2 adrenergicznego są hipotensja tętnicza, bradykardia i sedacja.

Informacje kluczowe:

- Dożylny wlew lidokainy jest wskazany przede wszystkim w otwartych i laparoskopowych operacjach jamy brzusznej. Ograniczona ilość badań klinicznych wskazuje także na korzyści ze stosowania dożylnego wlewu lidokainy u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym gruczołu krokowego, piersi, klatki piersiowej i kręgosłupa.

- Poza korzyścią pod postacią działania analgetycznego, stosowanie ketaminy w okresie okołoperacyjnym związane jest z istotnie mniejszą częstością i nasileniem pooperacyjnych nudności i wymiotów. Dodatkowo przeciwdepresyjne działanie ketaminy zapobiega rozwojowi zespołu stresu pourazowego u pacjentów po rozległych zabiegach operacyjnych.
- Deksametazon stosowany w okresie okołoperacyjnym działa przeciwzapalnie, przeciwobrzękowo, hamuje aktywację prozapalnych cytokin oraz elektryczną aktywność uszkodzonych śródoperacyjnie włókien nerwowych. Dodatkowym efektem jest działanie przeciwwymiotne. U operowanych chorych po podaniu pojedynczej dawki deksametazonu nie zaobserwowano wzrostu częstości infekcji ani opóźnionego gojenia ran pooperacyjnych, ale należy liczyć się z możliwością podwyższenia stężenia glukozy we krwi.
- Siarczan magnezu stosowany we wlewie dożylnym w okresie okołoperacyjnym zmniejsza zarówno zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe, jak i nasilenie bólu pooperacyjnego, zwłaszcza po operacjach w zakresie jelita grubego, cholecystectomiach, zabiegach urologicznych i ortopedycznych.
- Zastosowanie gabapentyny i pregabaliny w okresie przedoperacyjnym redukuje nasilenie ból pooperacyjnego oraz zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym. U pacjentów, u których stosowane są te leki, może w okresie pooperacyjnym wystąpić nadmierna sedacja, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.
- Agoniści receptora α_2 adrenergicznego (*deksmedetomidyna*, *klonidyna*) hamują transmisję informacji bólowej z pola operacyjnego i dzięki temu zmniejszają nasilenie bólu pooperacyjnego oraz

Tabela VI. Analgezja zewnątrzoponowa – zalecane leki i dawki [2]

Table VI. Epidural analgesia – recommended drugs and doses [2]

Zabieg – lokalizacja	Poziom założenia cewnika zewnątrzoponowego	Dawka początkowa	Ciągły wlew
Kończyny dolne	L 3-L 5	1-2 ml na segment	0,125-0,2% bupiwakaina lub 0,2% ropiwakaina
Chirurgia jamy brzusznej i miednicy	Th 8-Th 10	Miareczkowanie: po 5 ml co 10 min	
Torakochirurgia i operacje w nadbrzuchu	Środek cięcia chirurgicznego Th 4-Th 8	0,5 ml na segment Miareczkowanie: po 5 ml co 10 min	+ fentanyl 2 mcg/ml lub sufentanyl 0,5-1 mcg/ml przeptyw: 2-8 ml/godz

Tabela VII. Blokada struktur obwodowego układu nerwowego w okresie okołoperacyjnym – wskazania, metody, dawkowanie leków znieczulenia miejscowego (LZM) [2]

Table VII. Blockade of peripheral nervous system structures in the perioperative period – indications, methods, dosage of local anaesthetic drugs (LZM) [2]

Zabieg chirurgiczny/uraz	Rodzaj blokada	Zalecane dawkowanie LZM
Zabiegi operacyjne w zakresie jamy brzusznej z cięcia pośrodkowego	Blokada pochewki mięśnia prostego brzucha RSB (Rectus Sheath Block)	Obustronna: po 10-15 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy na każdą stronę
Zabiegi operacyjne w zakresie jamy brzusznej z dostępu innego niż pośrodkowy	Blokada przestrzeni mięśnia poprzecznego brzucha – TAP block (Transversus Abdominis Plane Block)	Jednostronna: 20-30 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy Obustronna: po 10-15 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy na każdą stronę
	Blokada przedziału mięśnia czworobocznego lędźwi – QLB (Quadratus Lumborum Block)	Jednostronna: 20-30 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy Obustronna: po 10-15 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy na każdą stronę
Zabiegi operacyjne w obszarze klatki piersiowej (torakotomia, VATS), jamy brzusznej (w nadbrzuszu, nefrektomia), analgezja po urazach klatki piersiowej	Blokada przedziału mięśnia prostownika grzbietu ESP (Erectus Spinae Block)	Jednostronna: 20-30 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy Obustronna: po 10-15 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy na każdą stronę
Zabiegi operacyjne piersi	Blokady przedziału mięśni piersiowych (PECS I i PECS II) (Pectoral Nerve Blocks I i II), blokada przedziału mięśnia zębatego SPB (Serratus Plane Block) lub blokada przedziału mięśnia prostownika grzbietu ESP (Erectus Spinae Block).	10-20 ml (PECS I, PECS II), 20-30 ml (SPB, ESP) 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy
Zabiegi operacyjne w zakresie stawu ramiennego i proksymalnej części ramienia	Blokada splotu ramiennego, dostęp między mięśniami pochyłymi	Wstępny bolus: 15-20 ml 0,5% ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu ciągłego przez zaimplantowany cewnik z prędkością 2-6 ml/godz.: 0,15-0,3% ropiwakainy lub 0,125-0,25% bupiwakainy
Zabiegi operacyjne w zakresie dystalnej części ramienia, stawu łokciowego, przedramienia, nadgarstka i ręki	Blokada splotu ramiennego, dostęp nadobojczykowy, podobojczykowy lub pachowy (ten ostatni dostęp: dystalna część przedramienia, nadgarstek, ręka)	Wstępny bolus: 20 ml 0,5% ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu ciągłego przez zaimplantowany cewnik z prędkością 3-8 ml/godz.: 0,15-0,3% ropiwakainy lub 0,125-0,25% bupiwakainy
Jednostronna: torakotomia, rozległa chirurgia piersi (Th 4-5), złamanie żeber, nefrektomia (Th7) Obustronna: laparotomia (Th 8), resekcja pęcherza (Th 10)	Blokada przykręgową w odcinku piersiowym	Jednostronna: wstępny bolus 15-20 ml 0,5% ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu ciągłego przez zaimplantowany cewnik z prędkością 4-8 ml/godz. 0,15-0,3% ropiwakainy lub 0,125-0,25% bupiwakainy Obustronna: po 10-15 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy na każdą stronę
Protezooplastyka stawu biodrowego, złamanie kości udowej	Blokada splotu lędźwiowego	Wstępny bolus: 20 ml 0,25-0,5% ropiwakainy lub 0,25-0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu przez zaimplantowany cewnik z prędkością 4-8 ml/godz. 0,15-0,3% ropiwakainy lub 0,125-0,25% bupiwakainy

Złamania kości udowej, wybrane zabiegi w obrębie stawu kolanowego	Blokada nerwu udowego	Wstępny bolus: 20 ml 0,25-0,5% ropiwakainy lub 0,2-0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu ciągłego przez zaimplantowany cewnik z prędkością 4-8 ml/godz. 0,15-0,3% ropiwakainy lub 0,125-0,25% bupiwakainy
Protezooplastyka stawu kolanowego, rekonstrukcja więzadła krzyżowego tylnego	Blokada nerwu udowego i kulszowego	Wstępny bolus: po 10-15 ml 0,25-0,5% ropiwakainy lub 0,25-0,375% bupiwakainy/ nerw Kontynuacja wlewu: 3-6 ml/godz. 0,15-0,25% ropiwakainy lub 0,1-0,2% bupiwakainy
Zabiegi w obrębie podudzia, stawu skokowego, stopy	Blokada nerwu kulszowego i udowego	Wstępny bolus: po 10-15 ml 0,25-0,5% ropiwakainy lub 0,25-0,375% bupiwakainy/ nerw Kontynuacja wlewu: 3-6 ml/godz. 0,15-0,25% ropiwakainy lub 0,1-0,2% bupiwakainy

Tabela VIII. Dawkowanie leków znieczulenia miejscowego podczas infiltracji rany operacyjnej lub podaży do jamy otrzewnej [2]

Table VIII. Dosage of local anaesthetic drugs during surgical wound infiltration or providing to the peritoneal cavity [2]

Zabieg chirurgiczny/ uraz	Technika wykonania	Zalecane dawkowanie/ ciągły wlew leków znieczulenia miejscowego (LZM)
Można zastosować do każdego rodzaju zabiegu operacyjnego.	Znieczulenie nasiękowe planowanej linii cięcia/rany pooperacyjnej/lub implantacja cewnika do rany pooperacyjnej.	Bolus: 10-30 ml 0,25% bupiwakainy lub 0,375% ropiwakainy Ciągły wlew: 3-8 ml/godz. 0,125-0,25% bupiwakainy lub 0,2% ropiwakainy przez cewnik zaimplantowany do ran.
Zabiegi laparoskopowe z zakresie jamy brzusznej.	Ostrzyknięcie planowanych miejsc wprowadzenia troakarów i/lub dootrzewnowe podanie poprzez porty laparoskopowe po zakończeniu operacji.	0,25% bupiwakaina lub ropiwakaina po 5 ml na każde miejsce wprowadzenia troakaru i/lub 20-30 ml 0,25% bupiwakainy lub ropiwakainy.

umożliwiają redukcję dawek opioidów stosowanych w okresie pooperacyjnym. Najczęstszymi objawami niepożądanymi ograniczającymi ich stosowanie są hipotensja tętnicza, bradykardia i sedacja.

Techniki znieczulenia przewodowego w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

Bardzo ważnymi metodami uśmierzenia bólu pooperacyjnego są techniki znieczulenia przewodowego. Pozwalają one na skuteczne uśmierzenie bólu pooperacyjnego nie tylko w spoczynku, ale także, co niezwykle istotne, w warunkach dynamicznych, co ma zasadnicze znaczenie dla szybkiego uruchamiania i efektywnej rehabilitacji pacjentów po zabiegach operacyjnych. Dodatkowo techniki te umożliwiają redukcję koniecznych do zastosowania dawek anal-

getyków podawanych systemowo, w tym opioidów, co także przekłada się na poprawę bezpieczeństwa terapii bólu pooperacyjnego [12].

Bezpieczną i skuteczną techniką znieczulenia przewodowego, jest także infiltracja rany operacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego [27]. Jej wykonanie podczas zabiegu operacyjnego (optymalnie przed jego rozpoczęciem) łagodzi ból pooperacyjny oraz pozwala na stosowanie niższych dawek analgetyków w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Dodatkowo, implantacja do rany pooperacyjnej specjalnego cewnika połączonego z pompą elastomerową, pozwala na kontynuację tej metody analgezji przez dłuższy czas (nawet przez kilka dni), także w warunkach dynamicznych, podczas uruchamiania i rehabilitacji pacjenta.

Podsumowując, aktualnie uważa się, że standardem w leczeniu bólu pooperacyjnego powinno być

stosowanie analgezji multimodalnej, ponieważ łączenie ze sobą leków o odmiennych mechanizmach działania z technikami znieczulenia regionalnego pozwala na optymalną kontrolę bólu pooperacyjnego oraz redukcję koniecznych dla zapewnienia skutecznej analgezji pooperacyjnej dawek analgetyków, w tym opioidów. Ta strategia postępowania przyczynia się do redukcji powikłań pooperacyjnych, poprawy komfortu i satysfakcji pacjentów z leczenia operacyjnego [28].

Informacje kluczowe:

- Ciągła analgezja zewnątrzoponowa jest skuteczną metodą uśmierzania bólu pooperacyjnego, przede wszystkim po rozległych zabiegach w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej związanych z bólem pooperacyjnym o dużym nasileniu.
- Alternatywą dla analgezji zewnątrzoponowej czy też blokady przykręgowej w wielu sytuacjach klinicznych mogą być coraz szerzej stosowane blokady międzypowięziowe.
- Do zabiegów w obrębie jamy brzusznej najczęściej są wykonywane: blokada pochewki mięśnia prostego brzucha (Rectus Sheath Block, RSB), blokada przestrzeni mięśnia poprzecznego brzucha (Transversus Abdominis Plane Block, TAP) czy blokada przedziału mięśnia czworobocznego lędźwi (Quadratus Lumborum Block – QLB).
- Do zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej czy też gruczołu piersiowego znajdują zastosowanie blokady międzypowięziowe: PECS I i PECS II (Pectoral Nerve Blocks I i II), Serratus Plane Block (SPB) lub blokada przedziału mięśni prostownika grzbietu (Erectus Spinae Block,

ESP). Blokada ESP może być także wykonywana do wybranych zabiegów z zakresu jamy brzusznej (zabiegi w obrębie nadbrzusza, nefrektomie) oraz jako metoda analgezji po urazach klatki piersiowej czy też w terapii wybranych zespołów bólu przewlekłego.

Postępowanie przeciwbólowe w zależności od rozległości i stopnia urazu tkanek [4]

Uwagi:

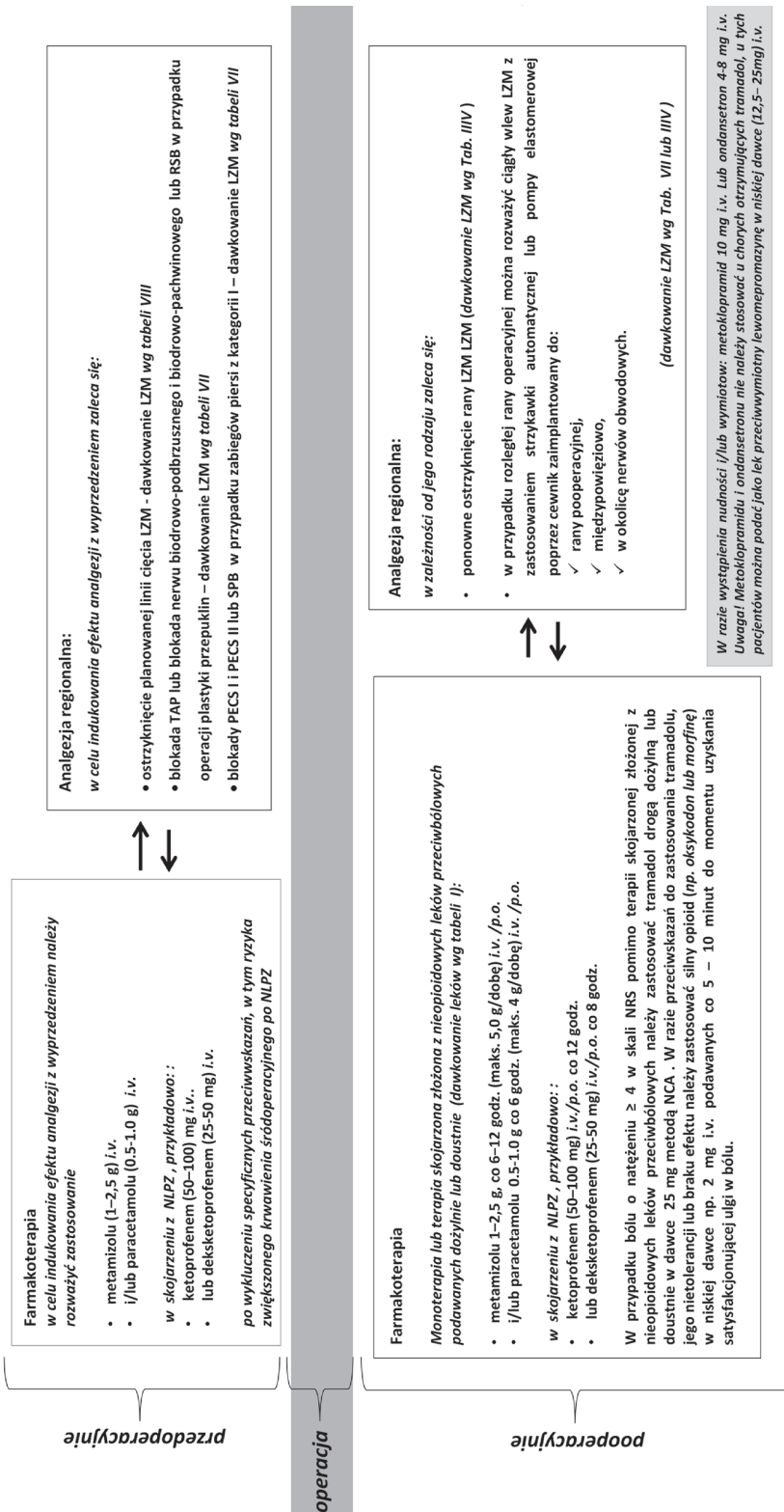
- Kategoryzacja zabiegów wg stopnia nasilenia bólu dotyczy zabiegów wykonywanych w trybie planowym.
- W przypadku zabiegów doraźnych, z nasilonymi zmianami zapalnymi, niedokrwieniami itp. kategoria bólowa zwykle ulega zwiększeniu o 1 stopień, np. *laparotomia w OZT to kategoria IV*.
- Zabiegi bariatryczne z dostępu klasycznego mieszczą się w zakresie chirurgii żołądka i jelita cienkiego.
- W przypadku wystąpienia silnego bólu pooperacyjnego chory powinien otrzymać silny lek przeciwbólowy, bez względu na kategorię zabiegu operacyjnego.
- W karcie wypisowej pacjenta powinna zostać zawarta precyzyjna informacja dla pacjenta, jakie leki i w jakich dawkach ma stosować w domu (*należy wypisać pacjentowi receptę na te leki*) oraz informacja dla lekarza rodzinnego o potrzebie kontynuowania stosowania analgetyków w warunkach domowych.

I. Zabiegi operacyjne połączone z niewielkim urazem tkanek (Algorytm 1)

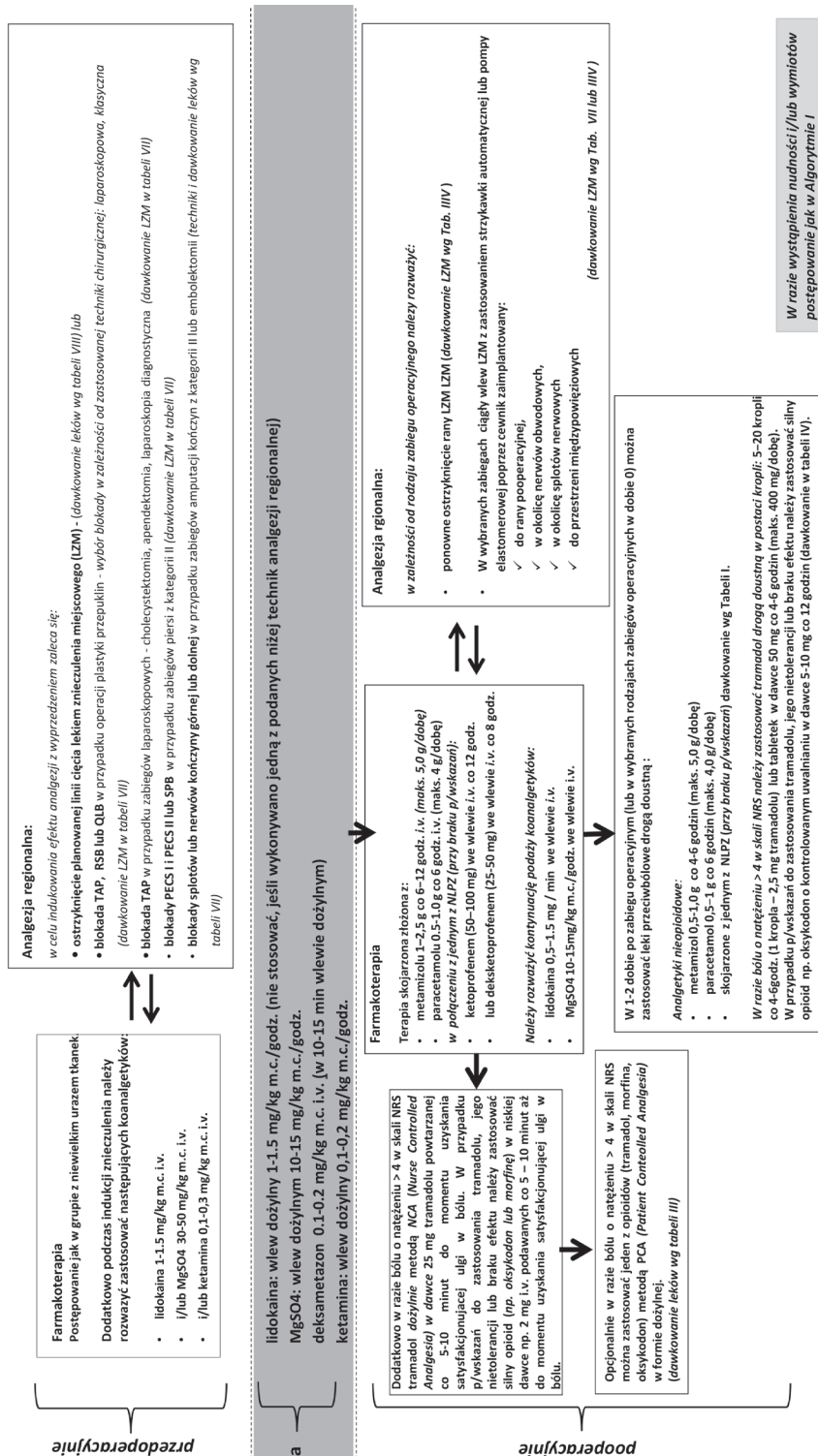
Zabiegi chirurgiczne o nasileniu bólu w okresie pooperacyjnym wynoszącym < 4 w skali NRS, np.:

- wycięcie zmian skórnych
- wycięcie zmian tkanki podskórnej i tkanek miękkich
- nacięcie ropni tkanek miękkich
- wycięcie regionalnych węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych)
- operacje przepukliny pachwinowej, udowej, pępkowej
- wymiana ekspandera na protezę
- miejscowe wycięcie guza piersi, wycięcie kwadrantu piersi, mastopeksja, plastyka redukcyjna
- operacje żyłaków kończyn dolnych (zabiegi klasyczne i mininwazyjne)

Algorytm 1. Uśmierzanie bólu po zabiegach operacyjnych połączonych z niewielkim urazem tkanek [4].



Algorytm 2. Uśmierzanie bólu po zabiegach operacyjnych połączonych z miernym urazem tkanek [4].



II. Zabiegi operacyjne połączone z miernym urazem tkanek (Algorytm 2)

Zabiegi operacyjne o nasileniu bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 4 pkt wg NRS lub VAS, ale czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym jest zazwyczaj krótszy niż 3 dni, np.:

- operacja tarczycy
- operacja uchyłku Zenkera
- amputacja piersi (prosta, zmodyfikowana radykalna)
- założenie ekspandera pod m. piersiowy większy (I etap rekonstrukcji piersi)
- laparoscopia diagnostyczna lub zwiadowcza
- wycięcie wyrostka robaczkowego (klasycznie, laparoskopowo)
- wycięcie pęcherzyka żółciowego metodą laparoskopową
- operacja przepuklin w bliznach pooperacyjnych i dużych przepuklin brzusznych (dostęp klasyczny, laparoskopowy)
- laparoskopowe zabiegi w obrębie rozworu przełykowego przepony
- laparoskopowe zabiegi bariatryczne
- chirurgia robotowa
- tracheostomia
- operacja żyłaków lub szczeliny odbytu
- embolektomia
- zabiegi w technice TEM
- amputacja palców, stopy, dłoni

III. Zabiegi operacyjne połączone ze znacznym urazem tkanek (Algorytm 3)

Zabiegi operacyjne o nasileniu bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 4 pkt wg NRS lub VAS, jednakże czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym jest zazwyczaj dłuższy niż 3 dni.

- laparotomia zwiadowcza, uwolnienie zrostów
- operacje żołądka
- operacje jelita cienkiego
- operacje jelita grubego (klasyczne i laparoskopowe)
- operacje trzustki
- operacje wątroby
- operacje dróg żółciowych (poza laparoskopowym wycięciem pęcherzyka żółciowego)
- wycięcie śledziony, nerki, nadnerczy
- rekonstrukcje piersi płåtami uszypułowanymi
- fasciotomia
- amputacja goleni, uda, ramienia

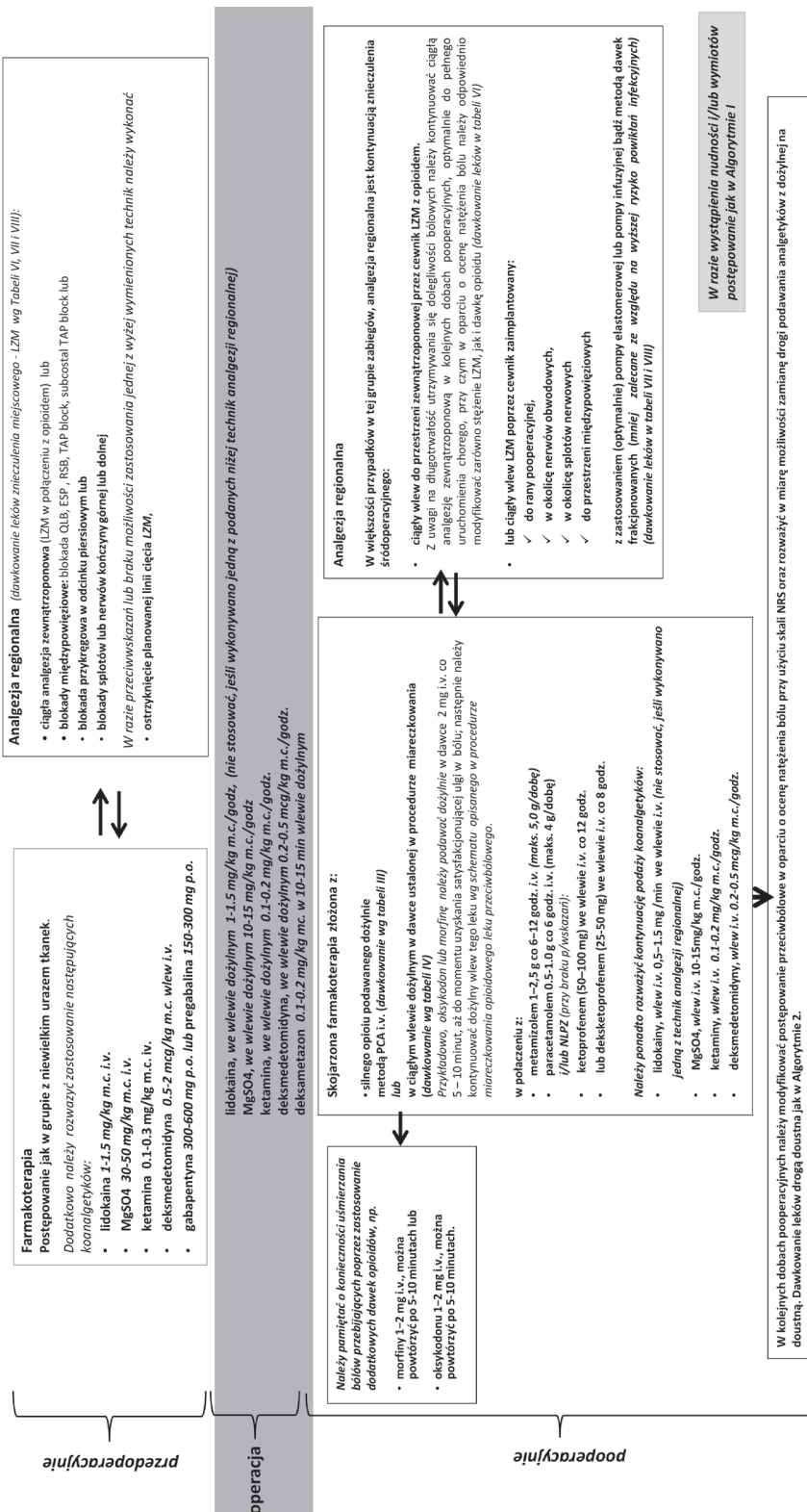
Przy braku przeciwwskazań należy przyjąć zasadę standardowego stosowania analgezji multimodalnej złożonej ze skojarzonej farmakoterapii i jednej z technik analgezji regionalnej (Algorytm 3).

IV. Zabiegi operacyjne połączone z rozległym urazem tkanek (Algorytm 3)

Operacje dotyczące jednocześnie więcej niż jednej jamy ciała oraz zabiegi rekonstrukcyjne po znacznych urazach. Spodziewany poziom nasilenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 6 pkt wg VAS lub NRS, a czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym jest dłuższy niż 7 dni, np.:

- wycięcie przełyku przez torakolaparotomię
- operacje rekonstrukcyjne w urazach wielonarządowych z otwarciem 2 jam ciała

Algorytm 3. Uśmierzanie bólu po zabiegach operacyjnych połączonych ze znacznym i rozległym urazem tkanek [4].



Standard postępowania analgetycznego zasadniczo nie odbiega od standardu określonego dla pacjentów po zabiegach operacyjnych połączonych ze znacznym urazem tkanek (kategoria III), natomiast dodatkowym problemem w tej grupie chorych jest długotrwałe utrzymywanie się dolegliwości bólowych o dużym nasileniu.

Przy braku przeciwwskazań należy przyjąć zasadę standardowego stosowania analgezji multimodalnej złożonej ze skojarzonej farmakoterapii i jednej z technik analgezji regionalnej kontynuowanej przez odpowiednio długi okres czasu (Algorytm 3).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jerzy Wordliczek
Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
ul. Św. Anny 12; 31-008 Kraków
☎ (+48 12) 370 43 00
✉ j.wordliczek@uj.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Tong J Gan. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-98.
2. Wordliczek J, Misiólek H, Zajączkowska R, Dobrogowski J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego. In: *Leczenie bólu.* Wordliczek J, Dobrogowski J (eds). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2017. pp. 329-351.
3. Krawczyk M, Wordliczek J, Czupryna A, Dobrogowski J, Dobosz M, Gaszyński W, et al. Rekomendacje w uśmierzaniu bólu okołopooperacyjnego w chirurgii ogólnej. *Pol Prz Chir.* 2012;84:839-57.
4. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dzik A, Jackowski M, Richter P, Woron J, et al. Postoperative pain relief in general surgery – recommendations of the Association of Polish Surgeons, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Association for the Study of Pain and Polish Association of Regional Anaesthesia and Pain Treatment. *Pol Przegl Chir.* 2019;91:47-68.
5. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14:145-61.
6. de Cosmo G, Congedo E. The Use of NSAIDs in the Postoperative Period: Advantage and Disadvantages. *J Anesth Crit Care Open Access.* 2015;3(4):00107.
7. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Practice.* 2017;7:3402-8.
8. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaut P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2017 Jan;118(1):22-31. doi: 10.1093/bja/aew391.
9. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110:1170-9.
10. Zajączkowska R, Leppert W, Mika J, Kocot-Kępska M, Woron J, Wrzosek A, et al. Perioperative Immunosuppression and Risk of Cancer Progression: The Impact of Opioids on Pain Management. *Pain Res Manag.* 2018 Sep 19;2018:9293704. doi: 10.1155/2018/9293704.
11. Lee B, Schug SA, Joshi GP, Kehlet H; PROSPECT Working Group. Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT)-An update. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018 Jun;32(2):101-111. doi: 10.1016/j.bpa.2018.06.012. Epub 2018 Jul 3. Review.
12. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17:131-57.
13. Mc Nicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 23;(5):CD007126. doi: 10.1002/14651858.CD007126.pub3.
14. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, Woron J, Dobrogowski J, Krajnik M, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. *Pol Przegl Chir.* 2018;90:55-84.
15. Misiólek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018 – stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50:173-99.
16. Cata JP, Bugada D, De Andrés J. Opioid less perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83:315-20.

17. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018;78:1229-46.
18. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126:729-37.
19. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32:160-7.
20. Iacobucci GJ, Visnjec O, Pourafkari L, Nader ND. Ketamine: An Update on Cellular and Subcellular Mechanisms with Implications for Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017;20:285-301.
21. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:456-66.
22. Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician*. 2015;18:405-18.
23. Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB. Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2017, 126, 234-248.
24. Doleman B, Heinink TP, Read DJ, Faleiro RJ, Lund JN, Williams JP. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015;70:1186-204.
25. Zhang Y, Wang Y, Zhang X. Effect of pre-emptive pregabalin on pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;44:122-7.
26. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312-22.
27. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:785-96.
28. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management with Nonopioid Analgesics and Techniques. A Review. *JAMA Surg*. 2017;152:691-7.