

Durerea cronică postoperatorie și locul medicației antihiperalgezice în analgezia perioperatorie

Până nu de mult atenția clinicienilor a fost reținută de acuzele postoperatorii ale pacienților, motiv pentru care analgezia postoperatorie a fost și rămâne o prioritate majoră în managementul perioperator al bolnavului operat. Implicarea medicilor anesteziști în durerea cronică a dus la obelectivarea unei patologii oarecum ignorate până atunci de medicii anesteziști, durerea cronică postoperatorie.

În unele cazuri, durerea postoperatorie persistă mult timp după intervalul de timp în care, în medie se produce vindecarea naturală a plăgii operatorii. Durerea cronică postoperatorie este o patologie neglijată, nerecunoscută din punct de vedere medical și, nu rareori, incorect diagnosticată. Cca 80% din intervențiile chirurgicale impun prescrierea de analgetice, iar cca 20% din acestea sunt dureri severe postoperatorii, care impun analgezie multimodală (intravenoasă și locoregională cu sau fără elemente de prevenire a hiperalgeziei). Intensitatea durerii acute postoperatorii se corelează cu natura intervenției chirurgicale, dar este descrisă și o mare variabilitate a răspunsului individual, corespunzătoare faptului că durerea este o experiență extrem de personală, cu componentă afectivă și emoțională extrem de diferită de la un individ la altul.

Chiar dacă, în mod tradițional, patologii precum chirurgia toracică și cea mamară sunt repute ca fiind grevate de un procentaj relativ ridicat de cronicizare a durerii postoperatorii, această patologie este puțin familiară medicului anestezișt și aceasta nu numai pentru că pacientul nu se mai găsește în grija sa la momentul diagnosticului. Pe de altă parte, medicul anestezișt se concentrează pe managementul perioperator al durerii, ținta sa terapeutică rămânând durerea acută prin mecanism nociceptiv.

Durerea cronică postoperatorie este definită ca durere care persistă peste două- trei luni de la intervenția chirurgicală și la care am exclus alte cauze de persistență a acuzelor dureroase (infecție cronică, neoplazie, etc.). Se apreciază că, din motive medicale, umanitare și economice, durerea cronică postoperatorie (DCPO) trebuie abordată sistematic.

Având în vedere nr mare de intervenții chirurgicale, datele de incidență a DCPO indică un număr semnificativ de bolnavi cu acuze dureroase cronice după intervenții chirurgicale dintre cele mai diverse, cum ar fi: cca. 60% după amputația membrului inferior, cca. 30% după toracotomie, 30% după mastectomie (variind între 30- 50%), și 10-20% după herniorafie (Macrae, 1999). Un studiu mai recent (Macrae, 2008) estimează la nivelul Marii Britanii între 41000 – 103000 nr de cazuri noi anual.

Fiziopatologia durerii cronice postoperatorii

Orice incizie chirurgicală presupune lezarea de țesuturi și structuri nervoase periferice. Durerea postoperatorie este un sindrom dureros cu componentă predominant nociceptivă, prin exces de stimulare a nociceptorilor periferici prin gestul chirurgical și eliberarea de mediatori din celulele lezate, care declanșează o reacție inflamatorie locală. În minutele care urmează acestei leziuni tisulare se constată o diminuare a pragului de activare a nociceptorilor locali (**hiperalgezie primară**). În paralel se produce și o creștere a excitabilității neuronilor centrali prin fenomene de neuroplasticitate care implică neuronii din cornul posterior al măduvei spinării, fenomen cunoscut ca „**hiperalgezie secundară**” și care se manifestă la periferia cicatricii postoperatorii. Pot să apară și fenomene de **sensibilizare centrală**, dar și reducerea inhibiției descendente la nivelul cornului posterior al măduvei spinării. Declanșarea sensibilizării centrale

este dată, la nivel molecular de activarea receptorilor NMDA din cel de al doilea neuron al căii nociceptive, aflat în acest corn posterior al măduvei spinării.

Această hiperexcitabilitate medulară a fost descrisă în mai multe tipuri de intervenții chirurgicale. Este la originea alodiniei mecanice de la periferia leziunii, poate dura câteva zile și, se remite, de regulă spontan. La originea fenomenelor de plasticitate medulară contribuie și activarea „nociceptorilor silențioși”, având ca substrat leziuni de filete nervoase periferice cu hiperexpresia canalelor de sodiu dependente de voltaj și a receptorilor adrenergici. Canalele de sodiu, ca și receptorii NMDA fiind ținte de acțiune cunoscute pentru ketamină și gabapentin. Leziunea neurologică provoacă o reacție inflamatorie cu degenerescență și induce reacții imune susceptibile să amplifice fenomenele de sensibilizare periferică și centrală prin producția de molecule de semnal...alterarea expresiei unor gene pot induce modificări durabile de excitabilitate neruonală, care se pot remite spontan după câteva săptămâni sau, asociate unor modificări anatomice induse de leziunea neurologică, pot rămâne permanente, cu atenuare variabilă în timp. Dacă aceste modificări sunt mai bine cunoscute și studiate în acest moment la nivel medular, este foarte probabil ca ele să existe la toate nivelurile de prelucrare a semnalului nociceptiv, atât la nivel periferic, cât și central, până la integrarea corticală.

Prevalența durerii neuropatice în faza acută postoperatorie a fost estimată la cca 1-3% din bolnavi, dar o componentă neuropată a fost identificată la cca 56% din bolnavii cu durere cronică postoperatorie. (Hayes, 1997). Dacă în majoritatea cazurilor de durere cronică postoperatorie poate fi identificată o componentă neuropată, rămâne totuși întrebarea: de ce leziunile structurilor nervoase periferice nu provoacă întotdeauna dureri cronice, dar și de ce algii cu caracter neuropat pot să apară postoperator la rădăcini nervoase care nu au fost interesate de incizia chirurgicală, așa cum se întâmplă, de pildă în mastectomie.

Ca **factori de risc** pentru cronicizarea durerii postoperatorii au fost identificați:

- durere postoperatorie severă cu durată de peste o lună,
- sindrom dureros cronic preexistent sau
- utilizare cronică de opioide,
- intervenții chirurgicale repetate sau
- vulnerabilitate psihologică, anxietate, depresie, comportament neurotic, dar și
- intervenții medico- chirurgicale cum ar fi: intervenții chirurgicale cu risc de leziune de structuri nervoase, leziuni postiradiere chimioterapie neurotoxică, etc.

Riscul este apreciat ca superior pentru femei(ex posttoracotomie sau colecistectomie), iar vârsta tânără și index ponderal crescut pentru hernia inghinală, bypass aortocoronarian sau mastectomie. Eisenach(Pain, 2008) apreciază că un scor VAS $\geq 7/10$ după operația cezariană (aspect semnalat la cca 17% din paciente) crește de cca 2.5 ori riscul de durere persistentă la 8 săptămâni(cca 8,8%) fapt care se asociază cu o triplare a incidenței depresiei postpartum (cca 11.2%).

Durerea cronică după chirurgie mamară a fost descrisă inițial după chirurgia oncologică, dar ulterior a fost semnalată și postpatologie benignă, inclusiv intervenții estetice. În patru studii derulate între 1986- 1996, peste 25% din femei raportează dureri la cca un an după intervenție; acuzele dureroase sunt variate: durere la nivelul inciziei chirurgicale, a glandei mamare sau peretelui toracic (incidență estimată de cca 11- 57%), durere de tip „membru fantomă” (13-24%) sau dureri în brațul/umărul controlateral (12-51 %). (Macrae, 1999)

Durerea cronică postoperatorie apare uneori imediat după intervenția chirurgicală(fiind un eveniment continuu), are o latență medie de apariție de cca 6 săptămâni, dar a fost semnalat la intervale de timp care pot ajunge la 26 de săptămâni.

Acuzele de tip „membru fantomă” (durere sau doar paretezii/disestezii) au incidență variabilă de la 13% la 3 luni, la cca 17% la 6 ani. O treime din bolnave pot acuza durere la nivelul cicatricii postoperatorii cu minimă ameliorare în timp, după cum o bună parte din pacienți pot avea acuze dureoase simultane, cu semiologia descrisă mai sus.

Mecanismul durerii postoperatorii care se instalează precoce este puțin cunoscut. Modelele care descriu fiziopatologia modificărilor senzoriale postlezionale sunt preluate în mare măsură de la modelele experimentale animale de durere acută nociceptivă, dar există rezerve că acestea se pot transla la durerea postoperatorie la om; durerea la nivelul inciziilor chirurgicale poate avea mecanism ischemic, iar inflamația ar putea avea un rol mai redus față de ceea ce s-a crezut inițial. În cazul durerii postmastectomie mecanismul postulat multă vreme a fost cel al leziunii de structuri nervoase(după chirurgie sau iradiere). Leziunea tisulară indusă de incizia chirurgicală determină sensibilizare spinală(activare metabolică și hiperexcitabilitatea neuronilor spinali nociceptivi, expandarea câmpurilor receptoare și modificarea procesării stimulilor de intensitate nonociceptivă). Modificările neuroplastice postoperatoriisubliniază dezvoltarea durerii „patologice”, care poate fi primar, secundară sau hiperalgezie.

Durerea cronică posttoracotomie este raportată cu incidență variabilă, de la 5% (Connacher, 1992), la 10- 50% (Richardson, 1994), durerea posttoracotomie posterolaterală fiind unul din sindroamele dureroase cronice de cea mai mare severitate raportate. Cca 22% din bolnavi semnalează nevralgia posttoracotomie la 2 luni, iar 4% la 12 luni, cca 15% din bolnavi având nevoie de terapie a durerii în clinici multidisciplinare specializate, fapt care atestă indirect gravitatea acuzelor, dar și dificultăți majore de terapie clasică a acestora. Este demn de semnalat că de multe ori DCPO este precedată de durere severă postoperatorie, dificil de tratat(Katso și col., 1992), care este un element predictiv important pentru DCPO. Alt element important de urmărit este durerea toracică preexistentă intervenției chirurgicale, element care este de asemenea recunoscut ca factor predictiv important al DCPO (Keller, 1994), dar nu este clar dacă durerea cronică este continuarea sau exacerbarea celei preexistente (posibil în legătură cu evoluția bolii oncologice) sau un nou sindrom dureros dezvoltat în postoperator. Tipul de intervenție chirurgicală constituie element predictiv important...

Durerea cronică posttraumatică sau după intervenții în ortopedie. Dacă în perioada posttraumatică imediată durerea este un fenomen anticipat și tratat, persistența sa după faza acută este mai puțin studiată. Date relativ recente indică faptul că la majoritatea celor cu fracturi de bazatism. in sau ale membrilor inferioare, durerea cronică este prezentă la cca 5-7 ani de la traumatism, asociată cu dizabilitate, depresie și alterarea calității vieții. 73% din bolnavii cu fracturi de membru inferior au raportat durere la 7 ani de la trauma și între 45-80% din pacienții cu fracturi de bazin au acuze dureroase moderate- severe. Ca factori de risc pentru cronicizare au fost identificați: durerea severă la debut, depresia majoră netratată, dependența de alcool, tutun sau droguri de administrare intravenoasă.

Intervențiile din ortopedie pot fi grevate de durere cronică; meniscectomia deschisă este reputată ca producătoare de leziuni de nerv periferic urmate de durere cronică de durată, după cum diversele tipuri de proteze de șold se asociază cu oncidență variabilă a DCPO (Johnson, 1989, Burkart, 1993).

Colecistectomia se poate însoți de durere cronică în proporții variabile. Mai toți bolnavii au avut anterior intervenției durere persistentă visceral și poate fi dificil de diferențiat durerea

cronică postoperatorie de persistența simptomatologiei digestive. Colecistectomia laparoscopică se asociază cu reducerea incidenței acuzelor dureroase la nivelul plăgii operatorii, dar bolnavii la care a persistat simptomatologia digestivă au raportat un grad similar de insatisfacție în legătură cu calitatea vieții cu cei care au avut intervenția clasică.

DCPO este raportată la cca 10% din bolnavi și după **chirurgia peretelui abdominal** (hernie inghinală) și constituie o problemă foarte serioasă având în vedere numărul mare de intervenții chirurgicale de acest tip. Durerea este suficient de severă pentru a limita nivelul activităților zilnice la 25% din bolnavi (Pooblan, 2000), femeile și bolnavii de vârstă tânără fiind mai des afectați. Există o colerație și între durerea cronică postherniorafie și disfuncția sexuală; 1-6% din bolnavi pot prezenta durere testiculară reziduală, iar 1-4% disfuncție erectilă indusă de durerea cronică postoperatorie. Strategii analgetice preventive multimodale de durată (cca 2 săptămâni) pot reduce rata cronicizării durerii postoperatorii la acești bolnavi.

Alte sindroame dureroase cronice postoperatorii:

Durerea cronică după **chirurgie dentară** este raportată în cca 3-13% din cazuri în chirurgia ortodontică (Marbach, 1982, Lobb, 1996), recunoscând ca entități clinice: disestezia, durerea în "dintele fantomă" sau odontalgia atipică (Marbach, 1978). **Simpatectomia lombară**, deschisă sau percutană, poate induce o nevralgie postsimpatectomie la cca 12-35% din pacienți, (Reid, 1970, Cousins, 1979). Sindroame dureroase cronice sunt citate și după **chirurgia cardiacă**, ex.; durerea posttoracotomie, durerea după incizia sternului, durere indusă de revascularizare (variantea tehnică ce presupune folosirea arterei mamare interne fiind grevată de o incidență mai mare a durerii cronice, comparative cu grefonul venos, End, Wells, 1991).

Durerea cronică după **amputație de rect** de tip durere în membru fantomă este descrisă cu incidență variabilă; cca 18%-Ovansen, 1991 sau cca 11% la 5 ani-Boas, 1993, remarcând că bolnavii la care durerea cronică debutează tardiv postoperator au risc crescut de recidivă tumorală, iar 80% din acești bolnavi riscă să moară prin recidivă tumorală, comparativ cu cei la care DCPO debutează precoce. Cercetătorii au mai remarcat și faptul că puțini dintre bolnavi fuseseră informați la vizita preoperatorie despre riscul disesteziilor și al durerii postoperatorii de tip membru fantomă și afectarea aferentă a calității vieții induse de aceste aspecte, motiv pentru care este de dorit ca riscul apariției durerii cronice postoperatorii să fie explicat bolnavilor, inclusiv modul în care aceasta poate afecta calitatea vieții.

Durerea cronică după **intervenții ginecologice** este raportată în mod diferit (7-12% sau chiar până la 38%-Grant, 1984). În chirurgia urologică durerea după prostatectomie poate persista cca 20 de săptămâni la peste 30% din pacienți, dar cu simptomatologie de intensitate medie (Niesel, 1996). Durerea cronică testiculară după vasectomie este raportată la cca 5-33% din bolnavi (Ahmed, 1997, McMahon, 1992).

Datele de mai sus evidențiază în cifre importanța DCPO, ca sechelă postoperatorie care afectează în grad, variabil, uneori semnificativ calitatea vieții bolnavilor pe perioade variabile de timp. Cum din toate intervențiile terapeutice pre-, intra- și postoperatorii, prevenția s-a dovedit a fi modalitatea cea mai eficientă de control, cercetătorii au căutat, pe de o parte să elucideze mecanismele cronicizării durerii postoperatorii, iar pe de alta, terapii de prevenire a acesteia. Este posibil să existe și o predispoziție genetică de apariție a durerii cronice, dar factorii de risc identificați subliniază importanța preexistenței unui sindrom dureros cronic...controlul adecvat al durerii severe în postoperator și analgezie multimodală reduc incidența DCPO. O componentă importantă responsabilă de cronicizarea durerii postoperatorii este dată de sensibilizarea sistemului nervos central și hiperalgezia mecanică (elemente de semiologie neurologică ce

semnifică modificări acute în procesarea semnalului nociceptiv din plaga operatorie, neuroplasticitate...)

Factori predictivi ai durerii cronice postoperatorii

Identificarea acestor elemente predictive pentru dezvoltarea durerii cronice postoperatorii are importanță deosebită, deoarece pot conduce la un mai bun management perioperator, care să reducă riscul cronicizării DPO. Chestionar Janssen, 2008....

Factori care țin de pacient

Factori genetici și fenotipici

Vârsta

Indierent de tipul de intervenție chirurgicală, înaintarea în vârstă constituie un factor de ameliorare a acuzelor dureroase postoperatorii; există autori(Poleshuk, 2006), care afirmă că fiecare an diminuează intensitatea acuzelor dureroase postmastectomie cu cca 5%. Pentru vârstnici însă, sunt cunoscute durerile în articulațiile de susținere, care se accentuează cu vârsta, motiv pentru care, intervențiile din ortopedie pe aceste articulații sunt creditate cu un risc crescut de apariție a durerilor cronice.

Sexul

Un mai slab control al mecanismelor descendente inhibitorii nociceptive la femei, dar și o posibilă implicare hormonală, face ca acestea să aibă un prag la durere mai redus comparativ cu bărbații.

Durerea preoperatorie

Sindromul dureros preexistent intervenției chirurgicale este recunoscut de multă vreme ca un factor predictiv pentru apariția durerii cronice postoperatorii. Pe lângă aceasta, consumul de opioid din preoperator se corelează, posibil, cu apariția fenomenului de hiperalgezie în postoperator, acuze dureroase severe și probleme deosebite de control al durerii în postoperatorul imediat. Este unul din motivele pentru care și nivelul consumului preoperator de opioide este considerat un factor predictiv de cronicizare a durerii postoperatorii.

Pentru succesul strategiei analgetice postoperatorii este extrem de important ca diagnosticul sindromului dureros cronic să fie făcut cu acuratețe din preoperator. Este esențială identificarea (și abordarea adecvată) a componentei neuropate a acestuia. Terapia adecvată (conform ghidurilor actuale cu antidepressive și/sau anticonvulsivante) trebuie instituită preoperator și monitorizată de medicul anestezist. Acuratețea diagnosticului poate fi susținută și cu ajutorul unor chestionare de screening precum DN 4 (Douleur neuropathique 4) sau Pain Detect (care pot fi accesate pe site-ul www.arsd.ro/durere neuropata). Terapia adecvată va permite un mai bun control al durerii postoperatorii, cu o mai bună calitate a vieții perioperator și recuperare mai rapidă.

Factori psihosociali

Dintre aceștia, anxietatea, depresia, personalitatea introvertită, favorizează scăderea pragului la durere și exacerbarea acuzelor dureroase postoperatorii. Personalitățile care au

tendințe catastrofizante inclusive în legătură cu severitatea durerii postoperatorii pot beneficia de reacția mediului familial sau social pentru a modula acest răspuns. Îndreptarea atenției către beneficiul pe care îl va aduce intervenția chirurgicală este o abordare recomandată în asemenea situații, dar, pe de altă parte, discordanța dintre beneficiul așteptat și rezultat poate duce la amplificarea durerii postoperatorii. Acest aspect este cu atât mai important, cu cât, intervenția are ca scop rezolvarea unui traumatism accidental, fapt care poate fi obiect de litigii sau reclamații ulterioare și pot constitui motivul acuzelor persistente dureroase postoperatorii.

Nevoia de informație

Este binecunoscută anesteziștilor din propria experiență cutuma care circulă printre specialiști: “cea mai bună premedicație este o discuție amănunțită preoperatorie cu pacientul”! toate organele care monitorizează calitatea actului medical au ca obiectiv primordial urmărirea strategiei fiecărui spital de management al durerii postoperatorii. Acest lucru nu numai ca trebuie să fie ușor accesibil pe site-ul web al spitalului, dar în cadrul vizitei preanestezice medicul anestezist trebuie să explice cu răbdare pacientului care este strategia prin care vor fi controlate durerile postoperatorii. Cum una din principalele temeri ale pacienților programați pentru intervenția chirurgicală sunt acelea legate de controlul defectuos al DPO, aceste precauții nu sunt lipsite de fundament.

În consimțământul informat pacientul va semna inclusive că a fost informat asupra acestei strategii la vizita preanestezică. Există între specialiști și disputa legată de cât de mult informație trebuie furnizată pacientului. Medicul anestezist trebuie să furnizeze aceste date în funcție de resursele psihologice pe care pacientul le poate pune în joc pentru a face față acestui eveniment (coping skills). Informația trebuie furnizată de asemenea manieră încât să nu constituie o sursă suplimentară de stress pentru pacient, cunoscut fiind că o informație adaptată capacității de coping poate reduce anxietatea și timpul de recuperare postoperatorie, fără însă să modifice percepția durerii.

Factori medicali

Tipul de intervenție chirurgicală

Durerea acută postoperatorie- intensitatea durerii postoperatorii și durata sa pot influența apariția durerii cronice postoperatorii. Pentru prevenirea cronicizării sale s-a conturat o strategie de modulare a nociceptiei perioperator care se bazează pe recurgerea la substanțe antihiperalgezice

Antihiperalgezice în analgezie postoperatorie multimodală

Apariția acestor substanțe a adus discuția legată de analgezia postoperatorie la disputa dintre analgetice și antihiperalgezice. Analgezia balansată clasică, ce presupune asocierea unui opioid cu un analgetic din clasa celor zise „minore” pentru potențarea efectului analgetic este bine cunoscută. La aceasta se adaugă în acest moment o întreagă strategie de prevenire a apariției și menținerii hiperalgeziei postoperatorii (factor de creștere a riscului de cronicizare a DPO), strategie definită ca „analgezie multimodală”. Cunoașterea diferențelor și a mecanismelor de acțiune ale acestor clase de substanțe folosite în prezent în planul de analgezie perioperatorie permite o bună utilizare a lor și optimizarea analgeziei postoperatorii.

Gabapentinoizii (gabapentin, pregabalin) reprezintă o clasă relativ recent descoperită de anticonvulsivante care au ca mecanism principal de acțiune reducerea hiperexcitabilității la nivel de sistem nervos central prin acțiune asupra subunității $\alpha_2\delta$ a canalelor de calciu dependente de voltaj la

nivel de SNC, aspect care inhibă eliberarea de neuromediatori excitatori și reduce hiperexcitabilitatea prin facilitarea neuroinhibiției. La nivelul cornului posterior al măduvei spinării gabapentinoizii diminuează amplitudinea complexelor postsinaptice, cu reducerea eliberării de neuromediatori cu rol excitator de tip glutamat, substanța P, etc; acest aspect explică neuroplasticitatea leziunii nervoase periferice și corespunde din punct de vedere clinic fenomenelor de alodinie și hiperalgezie descrise în durerea cronică neuropată, dar, posibil și în fenomenele de sensibilizarea centrală din durerea postoperatorie severă, posibilă cale care duce la cronicizarea acesteia.

La nivel supramedular acționează la nivelul nucleilor cu mediație noradrenergică cu activarea căilor descendente inhibitorii (tract bulbospinal); neuronii noradrenergici inhibitori, cu origine în trunchiul cerebral formează un fascicul descendent care activează receptorii α_2 adrenergici medulari cu eliberarea de nordrenalină și supresia consecutivă a activității neuronilor nociceptivi.

Un alt posibil mecanism de acțiune implică mediația serotoninergică de la nivelul măduvei spinării, receptorii medulari pentru 5HT fiind colocalizați cu cei $\alpha_2\delta$ la nivel presinaptic. Activarea lor determină deschiderea canalelor de calciu dependente de voltaj, fapt care permite gabapentin să inhibe eliberarea de neuromediatori excitatori. (Suzuki, 2004). Aceleași circuite serotoninergice sunt implicate la nivel de trunchi cerebral în integrarea funcțiilor cognitive de teamă și anxietate. Apare ca evidentă implicarea căii spino-bulbo-spinale în acest circuit, fapt care explică absența efectului analgetic al gabapentinoizilor, dar justifică efectul antihiperalgezie. De precizat că, în ciuda includerii denumirii „gaba-”, în denumirea acestei clase de substanțe medicamentoase, nu acționează prin mediație GABA-ergică.

Este evident din datele prezentate succint mai sus că cele două molecule nu intervin ca atare în controlul durerii acute cu mecanism nociceptiv, dar prin efectul antihiperalgezie își justifică prezența în scheme perioperatorii de analgezie multimodală, strategie care permite optimizarea analgeziei postoperatorii, cu reducerea necesarului de opioid, a efectelor adverse induse de acestea și facilitarea unei recuperări mai rapide postoperatorii.

1200 mg gabapentin administrat per os cu 1- 2,5 ore înainte de mastectomie sau histerectomie pe cale vaginală au dovedit în mai multe studii reducerea necesarului de opioid postoperator, cu ameliorarea scorurilor de durere atât în repaus, dar și la mobilizare, efect care este dovedit a fi înafara efectului sedativ și/sau anxiolitic al acestuia. (Marinescu I., Cotescu D., 2006). Există multe studii care contestă eficacitatea gabapentin în această indicație, dar, de cele mai multe ori a fost vorba de intervenții chirurgicale fără potențial algic mare. Pregabalin, 300 mg per os a permis ameliorarea durerii în chirurgia molarului III, superior la 400 mg ibuprofen, dar cu apariția de vertij și somnolență. Date recente (metaanaliza Cochrane 2009) apreciază că pregabalin în preoperator nu aduce beneficii suplimentare.

În chirurgia ginecologică, gabapentin s-a dovedit eficace în reducerea scorurilor de durere postoperatorie, asociat anesteziei de tip infiltrație parietală cu soluție de anestezic local.

Eficace s-a dovedit în analgezie multimodală cu celecoxib 400 mg și pregabalin 150 mg administrate cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pe coloană, prin reducerea necesarului de morfină în PCA în postoperator (Reuben, 2006). **Doza de gabapentin de 600- 1200 mg administrate cu 1-2 ore preoperator, în premedicație este eficientă în anumite tipuri de intervenții chirurgicale.** Există studii care dovedesc eficacitatea continuării administrării de gabapentin 24-72 de ore în postoperator, în timp ce doza de pregabalin eficientă în administrare preoperatorie este de peste 300 mg, de regulă cu o oră înainte de intervenție. Reducerea consumului de opiacee este cel mai probabil și cauza pentru care la bolnavii care primesc gabapentin preoperator în schemă de analgezie multimodală este menționată și reducerea incidenței reacțiilor de tip greață/vomă, determinant important al calității vieții în postoperator. (Gutusso, 2003). Pentru chirurgia ambulatorie este citată o limitare indusă de posibile reacții adverse de tip somnolență prelungită care este disocfortantă pentru pacient.

La aceste efecte farmacologice în perioada perioperatorie, efectul anxiolitic al ambelor molecule ar putea constitui un avantaj. Pentru gabapentin este deja demonstrată reducerea anxietății perioperatorii (Menigaux, 2005). Pregabalin are indicație în sindromul de anxietate generalizată și fobiile sociale. (Montgomery, 2006).

Dincolo de efectul de reducere a necesarului de opioid și a intensității DPO, gabapentinozii, prin efectul lor antihiperalgic sunt creditați și cu un efect de reducere a incidenței cronicizării DPO severe. Există mai multe studii referitor la eficacitatea, cât și la lipsa de eficacitate a administrării preoperatorii de gabapentinoizi.

Alte substanțe antihiperalgice folosite în analgezia multimodală

Analgezia postoperatorie balansată este un concept vechi de mai bine de 15 ani, care permite ameliorarea analgeziei și reducerea efectelor adverse induse de opioide. (Se știe, de altfel, că reducerea necesarului de opioid cu cca 10% poate reduce incidența reacțiilor de tip greață cu 10% și a celor de tip vomă cu 6%). (Marret, 2006). Selecția analgezicelor nonmorfinice care intră în această asocieră presupune o listă lungă a medicamentelor care au fost sau sunt folosite în această indicație, dintre care amintim:

- **Antiinflamatoriile nesteroidiene**- care au avantajul teoretic că reduc reacția inflamatorie locală indusă de cicatricile chirurgicale și hiperalgia primară, dar pot duce la creșterea sângerării de plagă(din acest punct de vedere, amiglectomia constituie o contraindicație pentru administrarea de AINS în analgezie postoperatorie).
 - o AINS, ca și coxibii- inhibitorii selectivi COX2- nu sunt de recomandat în caz de hipoperfuzie renală. În absența contraindicațiilor este prima substanță care se asociază opioidului pentru analgezie postoperatorie.
 - o Pentru recurgerea la coxibi în analgezie postoperatorie trebuie respectate restricțiile de prescripție prevăzute de legislația în vigoare, inclusiv în țara noastră.
 - o Dacă se alege administrarea intrarectală de AINS în analgezie postoperatorie, este de preferat să existe acordul anterior al pacienților pentru această cale de administrare și se poate administra diclofenac sau derivați de acid niflumic.
- **Paracetamolul** nu aduce beneficii dovedite de reducere a necesarului de opioid, dar poate fi preferat datorită lipsei sale de toxicitate.
 - o În chirurgia majoră asocierea morfină- paracetamol nu aduce beneficii suplimentare și deci, combinația nu este de recomandată în această indicație. (Gray, Rawal, 2005). Pentru chirurgia majoră la analgeticul opioid se poate asocia și paracetamol, dar nu singur, ci în asocieră cu o altă substanță nonmorfinică.
 - o De asemenea este de preferat recurgerea la administrarea orală de paracetamol atât la adult cât și la copil, imediat ce acest lucru este posibil. Este inutil de continuat administrarea intravenoasă, care nu aduce beneficii suplimentare.(SFAR 2010).
 - o Este de asemenea recomandat ca paracetamolul să se administreze sistematic și nu doar la cererea pacientului, în momentul unui paroxism dureros.
 - o Nu se recomandă administrarea intrarectală de paracetamol în analgezie postoperatorie dată fiind biodisponibilitatea sa imprevizibilă.
- **Nefopam**- aduce o scădere modestă a necesarului de opioid, dar fără impact asupra efectelor adverse morfinice.(Beloil 2004, Du Manoir 2003). Se recomandă prudență în folosirea nefopam la bolnavul coronarian datorită creșterii incidenței tahicardiei pe care acesta o induce (Evans, 2008). SFAR 2010 recomandă folosirea unei bi- sau triterapii cu analgezice nonmorfinice pentru controlul DPO (AINS + nefopam sau AINS + paracetamol) care să aducă un supliment de analgezie, fără efecte adverse suplimentare și cu un efect antihiperalgic variabil în funcție de produs.
- Alături de nefopam, **tramadolul** este creditat cu o acțiune antihiperalgizantă la om. Dublul său mecanism de acțiune(agonist al receptorilor opioizi, dar și inhibitor al recaptării monoaminelor la nivel de sistem nervos central) îi conferă și un mecanism antihiperalgic, prin modularea pragului la durere.
- **Ketamina** are un rol bine cunoscut ca antihiperalgic în scheme de administrare diferite:

- **Trebuie reținut că folosim în aceste scheme de analgezie multimodală ketamina pentru efectul său antihiperalgezie și nu pentru cel analgetic!**
- Bolus preoperator unic de cca 0,4 mg
- Pentru chirurgia majoră: bolus de 0,15- 0,5 mg/kg, urmat de o perfuzie continuă intraoperatorie de cca 0,125- 0,25 mg/kg/min care se poate opri cu cca 30 de minute înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale și, eventual poate fi continuată în următoarele 48 de ore postoperator de o perfuzie cu ritmul de aprox: 2 mcg/kg/min. Trebuie să mai ținem cont că se obține un efect de plafonare a efectului terapeutic la o doză zilnică de cca 30 mg.
- Nu se recomandă utilizarea sa în analgezie PCA și niciodată în aceeași seringă cu morfina!
- Utilizarea ketaminei în analgezie postoperatorie de tip PCA aduce riscul supradozării cu creșterea incidenței reacțiilor adverse de tip: halucinații (cca 6%) care determină oprirea administrării la cca 2% din bolnavi.(Sveticic, 2005).
- Substanțele **anestezice locale** administrate pe cale peridurală sau prin infiltrații în apropierea trunchiurilor sau structurilor nervoase periferice administrate înainte de debutul intervenției chirurgicale au un efect preemptiv cu acțiune analgetică marcată. Este dovedit de altfel efectul antihiperalgezie al analgeziei peridurale debutate în preoperator, când permite o reducere a alodiniilor pericatriciale în intervențiile prin laparotomie.
- **Lidocaina intravenos** a fost testată perioperator și s-a demonstrat un efect analgetic și de ameliorare a tranzitului intestinal.(Marret, 2008). Aceste observații recomandă lidocaina intravenos ca antihiperalgezie în chirurgia digestivă(și poate fi recomandată ca antihiperalgezie în absența analgeziei peridurale), fără să avem date care să susțină eficacitatea sa în alte tipuri de intervenții chirurgicale.
- **Neostigmina** – administrată la nivel intratecal a dovedit un efect analgetic cert, fără să poată fi demonstrat un efect antihiperalgezie.
- **Adenozina intravenos** are efect analgetic, fără să poată fi demonstrat un efect antihiperalgezie.
- **Clonidina intratecal** a demonstrat efecte antihiperalgezice la doze mari(cca 150 mcg- cu reducerea hiperalgeziei pericatriciale, dar și a incidenței durerii cronice postoperatorii), fapt care limitează utilizarea sa în această indicație, prin efectele hemodinamice sistemice marcate.

Reducerea incidenței durerilor cronice postoperatorii

Dat fiind că severitatea durerii acute postoperatorii și hiperalgezia întâlnite în această fază sunt factori predictivi pentru cronicizarea durerii postoperatorii, abordarea „profilactică” a ambelor componente este o abordare logică în lumina datelor de care dispunem în acest moment.

Abordarea terapeutică ce are să reducă incidența acesteia presupune:

- Doze mici de ketamină în preoperator după schemele amintite anterior.
- **Anestezice locale în analgezie peridurală** inițiată anterior intervenției chirurgicale(pentru intervențiile chirurgicale la nivelul glandei mamare este dovedit rolul benefic al **blocului paravertebral**).
- **Gabapentin** a dovedit un efect preventiv, de reducere a durerii cronice postoperatorii în chirurgia ginecologică sau asociat anesteziilor locale în chirurgia sânelor, în timp ce clonidina intratecal a dovedit efect preventiv de cronicizare a durerii acute postoperatorii după chirurgie colică.

Ce se poate spune în finalul acestui capitol este că, în acest moment, o **schemă de analgezie multimodală** (care presupune, în fond, o anestezie balansată lărgită) debutează în preoperator, prin recurgerea la o manevră de analgezie locoregională(peridurală, infiltrație de nerv periferic sau paravertebral- în cazul chirurgiei de sân), cu doze mici de ketamină și/sau gabapentin. Analgezia postoperatorie presupune un opioid la care se adaugă un analgetic nonmorfinic(AINS/paracetamol și/sau nefopam, și/sau tramadol. Poate fi continuată la recomandarea medicului curant analgezia peridurală sau analgezia cu ketamină debutate în preoperator.

Bibliografie:

1. Wattier JM și col- Gabapentine, pregabaline et analgesie postoperative, în JEPU 2008, eds Anesthesie Reanimation, Pitie Salpetriere, 135-145.
2. Suzuki și col- Spinal- supraspinal serotonergic circuits regulate neuropathic pain and its treatment with gabapentin, *Pain*, 2005; 117, 292- 303.
3. Reuben și col- The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg*, 2006; 103, 191- 200.
4. Menigaux C și col.- Preoperative pregabalin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005, 100: 1394- 1399
5. Montgomery SA- Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder Expert Opin Pharmacother. 2006; 7: 2139- 2154.
6. Gutusso T jr și col- Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer, *Lancet*, 2003; 361: 1703- 1705.
7. Marret E și col- Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient controlled analgesia morphine side effects: metaanalysis of randomised controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1249- 1260.
8. Beloil H și col- The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery *Anesth Analg* 2004; 98(2), 395- 400.
9. DuManoir B și col- Randomised prospective analgesic effect of nefopam after orthopedic surgery. *Br J Anesth* 2003; 9(6): 836- 841.
10. Evans MS și col- Nefopam for the prevention of postoperative pain; quantitative systematic review. *Br J Anesth* 2008; 101(5): 610- 617.
11. Moore RA și col- Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009(3): CD007076.
12. Expert Panel Guidelines 2008- Postoperative Pain Management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anesthesia and on Standards. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(4): 403- 409.
13. Sveticic G și col- Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anesthesiol. Scand.* 2005;49(6): 870- 875.
14. Marret E și col- Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008; 95(11): 1331- 1338.
15. Lavand'homme PM și col- An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2008; 107(3): 948- 955.
16. Kairaluoma A și col- Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg.* 2006; 103(3): 703-708.
17. Fassoulaki A și col- gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anesthesiol* 2006; 23(2): 136-141.
18. Fassoulaki A și col- Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery *Anesth Analg* 2005; 101(5): 1427- 1432.
19. Aasvag E, Kehlet H- Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy, *Br J Anesth* 95(1): 69-76(2005).
20. Ahmed et al- The incidence of postvasectomy chronic testicular pain and the role of nerve stripping, *Br J Urol* 1997; 79: 269- 270
21. Boas RA et al- Perineal pain after rectal amputation: a 5 year follow up, *Pain* 1993; 52: 67- 7

22. Campbell RL et al- Chronic facial pain associated with endodontic therapy. *Orla Surg Orla Med pathol* 1990; 69; 645- 649
23. EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh; metaanalysis of randomised controlled trials. *Ann Surg* 2002; 235: 322-32.
24. Macrae WA-Chronic pain after surgery. *Br J Anesth* 2001; 87: 88-98.
25. Macrae AW, Oakeley Davis HT- Chronic postsurgical pain in *Epidemiology of pain*. Ed IK Crombie, IASP Press Seattle, 1999, 125- 153.
26. Mogil JS, Wilson SG, Chesler Ej et al- The melanocortin -1 receptor gene mediates female specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(8): 4867- 4872.
27. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC et al- A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48- 54.
28. Rivara F., Mackenzie E., Jurkovich G et al- Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma, *Ann Surg* 2008; 143(3): 282- 287.
29. Hayes C, Molloy AR- Neuropathic pain in the perioperative period. *Int Anesthesiol Clin*, 1997; 35: 67-81.

Bibliografie

1. Aasvag E, Kehlet H- Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy, *Br J Anesth* 95(1): 69-76(2005)
2. EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh; metaanalysis of randomised controlled trials. *Ann Surg* 2002; 235: 322-32.
3. Macrae WA-Chronic pain after surgery. *Br J Anesth* 2001; 87: 88-98.
4. Macrae WA- Chronic postsurgical pain : 10 years on, *Br J Anesth* 2008; 101: 77- 86.
5. Mogil JS, Wilson SG, Chesler Ej et al- The melanocortin -1 receptor gene mediates female specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(8): 4867- 4872.
6. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC et al- A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48- 54.
7. Rivara F., Mackenzie E., Jurkovich G et al- Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma, *Ann Surg* 2008; 143(3): 282- 287.