

Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym AD 2014*

Recommendations for acute post-operative pain management AD 2014

Hanna Misiołek¹, Maciej Cettler², Jarosław Woron³, Jerzy Wordliczek⁴, Jan Dobrogowski⁵, Ewa Mayzner-Zawadzka⁶

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ²Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla Dzieci, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu; ³Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Zakład Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; ⁴Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; ⁵Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; ⁶Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

STRESZCZENIE. Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz środowiska anestezjologów, multidyscyplinarna grupa robocza w składzie jak wyżej, dokonała przeglądu najnowszego piśmiennictwa z zakresu postępowania w ostrym bólu pooperacyjnym w przypadku osób dorosłych i dzieci i przygotowała poniższe zalecenia. Powodem aktualizacji wytycznych z 2011 roku była konieczność przybliżenia nowoczesnej strategii terapii multimodalnej, w zakresie stosowania nowych postaci leków, innego podejścia do znanych i powszechnie stosowanych analgetyków oraz sposobu ich podawania. Dokonano próby dostosowania organizacji przeciwbólowej opieki okołoperacyjnej do obowiązujących trendów w zakresie zarządzania bezpieczeństwem w ramach wciąż rozwijającego się programu Szpital bez bólu. Podtrzymano wypracowaną strategię modelu prognozy bólu pooperacyjnego, wypracowaną w gronie wielu specjalistów z dyscyplin zabiegowych, którym to modelom przypisane zostały metody postępowania przeciwbólowego, aktualizowane w miarę postępu wiedzy. Zaktualizowane wytyczne są „ostrożniejsze” niż poprzednie w zalecaniu uśmierzenia bólu drogą zewnątrzoponową, na rzecz regionalnych blokad obwodowych, bądź też metody multimodalnej. Aktualne zalecenia, wzorem poprzednich, zawierają cytowania prac z ostatnich lat, uwzględniając założenia medycyny opartej na dowodach. Niektóre z zaleceń oparte są na doświadczeniu klinicznym i opiniach ekspertów, a wynikają z pojedynczych doniesień i wymagają dalszych badań. Są to jedynie sugestie, nie mające odzwierciedlenia w treści charakterystyki każdego z produktów leczniczych, zatem stosowane off label.

SŁOWA KLUCZOWE: ból ostry • ból pooperacyjny • leczenie • terapia multimodalna • dorośli, dzieci

ABSTRACT. On the initiative of the Polish Association of the Study of Pain, Polish Society of Anesthesiology and Intensive Therapy and community of anesthesiologists, a multidisciplinary working group composed of representatives of the above entities reviewed the most recent literature reports regarding acute post-operative pain management in adults and children and prepared recommendations outlined below. The reason of the need for updating the 2011 guidelines was to introduce the newest pain treatment strategy, i.e. multimodal therapy with special emphasis on the use of new drug formulations, another approach to known and commonly used anesthetics and manner of their administration. An attempt was made to adjust the organization of perioperative pain management to the currently recommended trends in safety management within the

* Zalecenia publikowane jednocześnie w piśmie Anaesthesiology Intensive Therapy 2014; 4. Drobne różnice w treści wynikają z wymagań redakcyjnych czasopisma.

framework of the unfolding program "Hospital without pain". The group supported the model of prognostication of post-operative pain developed by specialists in many surgical disciplines, and each model was expanded to include methods of pain management that are to be systematically updated to keep up with scientific progress. The updated guidelines are more "cautious" than the former ones in recommending the extradural techniques of pain control in favor of regional anesthesia with peripheral nerve blockade or the multimodal analgesia. The current recommendations, like the former guidelines, contain references to recent evidence-based medicine resources. Some of them rely on clinical experience and expert opinions but result only from single reports and require further studies. These are only suggestions which are not reflected in characteristics of each individual medicinal product, thus, they are used off label.

KEYWORDS: acute pain • postoperative pain • treatment • multimodal therapy • adults • children

WPROWADZENIE

Organizacja systemu postępowania w bólu ostrym

Na sukces przeprowadzanej procedury chirurgicznej składa się wiele czynników, w tym między innymi prawidłowa kontrola bólu, wczesna mobilizacja i rehabilitacja po zabiegu, co bezpośrednio przekłada się na trzy istotne funkcje, wymieniane w wielu publikacjach – czas hospitalizacji, koszty i zadowolenie pacjenta. Ból pooperacyjny ma wiele mechanizmów, zatem różnorodne podejście należy zastosować w analgezji pooperacyjnej, celem poprawy uśmierzenia bólu, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby powikłań.

Mimo poprawy w zrozumieniu mechanizmów bólu, wprowadzaniu nowoczesnych, bezpiecznych analgetyków i technik znieczulenia poziom uśmierzenia bólu pooperacyjnego, jak podają badania ankietowe wysoko rozwiniętych krajów europejskich jest wciąż niezadowolający. Nieodpowiednia (nieskuteczna) kontrola bólu pooperacyjnego może prowadzić do negatywnych skutków dla chorego, a mianowicie rozwoju bólu przewlekłego, immunosupresji, zakażeń, gorszego gojenia rany, aktywacji adrenergicznej i jej skutków w postaci incydentów wieńcowych, czy niedrożności przewodu pokarmowego, a brak mobilności chorego skutkować może zakrzepicą i zatorowością. Powikłania nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie szpitala, co oznacza że brak satysfakcji pacjenta to gorsza reputacja szpitala, wydłużenie czasu hospitalizacji, wzrost częstości reoperacji i ponownych przyjęć do szpitala, wzrost kosztów opieki i leczenia, wzrost częstości wnoszonych skarg i wypłacanych odszkodowań [1, 2].

Badanie ankietowe przeprowadzone w duńskich szpitalach wykazało, że chorzy nie byli informowani o dostępnych metodach analgezji pooperacyjnej, a w pierwszej dobie po operacji 55% pacjentów nie miało ocenianego natężenia bólu w żadnej ze skal, 71% drugiego dnia, i aż 84% w dniu trzecim. Większość pacjentów (75%) miała uśmierzany ból

wyłącznie przy zastosowaniu opioidów. Leki nieopiodowe, nie były stosowane w należytym dawkowaniu, a terapię multimodalną stosowano u niewielkiego odsetka chorych, co skutkowało między innymi występowaniem nudności i wymiotów u 20% ankietowanych. Mimo, że Dania posiada wytyczne postępowania w bólu ostrym, tylko 14% chorych było leczonych według zasad w nich zawartych [3].

Idea tworzenia wytycznych (zaleceń) służy jedynie podnoszeniu poziomu wiedzy, jej aktualizacji i stanowi źródło informacji, z którego należy korzystać w procesie implementacji zasad prawidłowej kontroli bólu w szpitalu. Zalecenia sugerują, aby terapia bólu w szpitalu funkcjonowała w sposób zorganizowany. Optymalnym rozwiązaniem jest Zespół Leczenia Bólu (*Acute Pain Service, APS*), interdyscyplinarna struktura organizacyjna o podzielonych kompetencjach i odpowiedzialności. Istotą funkcjonowania tej struktury jest między innymi, informowanie pacjentów o możliwościach terapii przeciwbólowej po operacji, szkolenie ustawiczne personelu medycznego, stosowanie zasad analgezji zgodnej z najnowszymi wytycznymi, monitorowanie natężenia bólu kilka razy dziennie, ocena występowania powikłań. Powyższe zasady to nic innego jak wytyczne prowadzące do otrzymania certyfikatu „Szpital bez Bólu”. Aby nie zaprzestać dobrych praktyk, certyfikat jest przyznawany na 3 lata, po czym należy dokonać recertyfikacji, co zmusza (motywuje) do utrzymania zasad terapii bólu w szpitalu, na odpowiednim poziomie. W Wielkiej Brytanii dokonano badań audytowych w dwóch fazach. Drugi audyt wykazał zmniejszenie odsetka chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi, liczby ciężkich powikłań (np. depresji oddechowej po opioidach) oraz zwiększenie zatrudnienia pielęgniarek zajmujących się bólem [4].

Multimodalna koncepcja uśmierzenia bólu ostrego

Rozwój bólu pooperacyjnego jest niezwykle złożonym procesem. Podczas operacji uwalniane są mediatory stanu zapalnego, zawierające histaminę, leukotrieny, prostaglandyny, cytokiny, bradykininy i inne. Wymienione

mediatory nasilają hiperalgezę w miejscu urazu i w okolicznych tkankach.

Z neuronów doprowadzających (afferentnych) zostają uwolnione aminokwasy pobudzające (glutaminiany, asparaginiany) lub neuroprzekazniki peptydowe (substancja P, neurokinina, kalcytonina, cholecystokinina, i somatostatyna), które wpływają na przetwarzanie i modulację bólu. Nocyceptywna aktywność rdzenia kręgowego jest przewodzona do ośrodków wyższych w mózgu, gdzie ból jest modulowany pod wpływem innymi endogennych opioidów, noradrenaliny, 5-hydrokсыtryptaminy (serotoniny, 5-HT). Te substancje modulujące są zdolne do wzmocnienia lub hamowania bólu. Analgezja multimodalna, zgodnie z założeniami, powinna oddziaływać na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (działanie obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodkowe), przez to jest bardziej skuteczna niż metoda bazująca na oddziaływaniu na jednym z wymienionych poziomów.

Multimodalna forma terapii bólu polega również na oddziaływaniu na każdą jego składową. Na proces transdukcji oddziałują: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), wybiórcze inhibitory COX-2; na przewodzenie – blokady regionalne; na modulację: opioidy, klonidyna, wybiórcze inhibitory COX-2, ketamina, gabapentyna; na percepcję: opioidy, klonidyna, ketamina, gabapentyna, a na reakcję ośrodkowego układu nerwowego leki przeciwdepresyjne. Kombinacja leków z tych grup jest szczególnie zalecana w przypadku rozległych zabiegów oraz zabiegów z dużym ryzykiem bólu przewlekłego.

Przetrwały ból pooperacyjny

Silny, utrzymujący się ból pooperacyjny jest jednym z głównych powodów przedłużonej hospitalizacji czy powtórnego przyjęcia do szpitala. Występowanie przetrwałego bólu pooperacyjnego jest definiowane jako utrzymywanie się bólu po operacji (urazie) przez dłużej niż 3 miesiące i występuje najczęściej po operacjach przepukliny pachwinowej (30%), po operacjach w obrębie klatki piersiowej (50%). Występowanie bólu przed operacją w miejscu nie związanym z zabiegiem oraz utrzymywanie się bólu po operacji dłużej niż 7 dni, są czynnikami predysponującymi do wystąpienia bólu przewlekłego. Z klinicznego punktu widzenia, przedoperacyjna niepełnosprawność fizyczna czy otyłość, są również czynnikami predysponującymi. Do powstania bólu przewlekłego predysponują również: przedłużony czas operacji, technika operacyjna (np. laparoscopia vs laparotomia), indywidualna technika operacyjna czy rodzaje stosowanych implantów, co wiąże się bezpośrednio z rozległością urazu chirurgicznego i rozwojem procesu zapalnego. Nie bez znaczenia dla prewencji rozwoju bólu przewlekłego jest zastosowanie analgezji regionalnej, analgezji prewencyjnej czy analgezji z wyprzedzeniem [5].

Drogi podawania leków przeciwbólowych

Zdecydowanie nie poleca się w bezpośrednim okresie pooperacyjnym podawania żadnych leków drogą domięśniową i podskórną, w przypadku stwierdzenia wychłodzenia i hipowolemii, ponieważ może to być przyczyną niekontrolowanej (zmiennej) absorpcji leków i słabej skuteczności analgetycznej. Zaleca się, aby po zabiegach o dużym nasileniu bólu pooperacyjnego stosować w początkowym okresie pooperacyjnym terapię przeciwbólową opartą o dożylny wlew leków nieopiodowych i/lub opioidów, wcześniej prawidłowo zmiareczkowanych, aby zapewnić minimalne skuteczne stężenie analgetyku (MSSA) we krwi i jego utrzymanie przez cały okres uśmierzania bólu.

Analgezja z wyprzedzeniem

Wyniki wielu badań nad bólem oraz z dziedziny neurofizjologii pozwoliły na opracowanie strategii zapobiegania rozwojowi nadwrażliwości w okresie okołoperacyjnym. Celem tego postępowania jest zminimalizowanie lub też zabezpieczenie ośrodkowego układu nerwowego przed wzrostem aferentnej stymulacji nocyceptywnej występującej w czasie operacji, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia rozwoju obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji. Takie postępowanie określane jest mianem „analgezji z wyprzedzeniem” i obejmuje oddziaływanie już w okresie przedoperacyjnym na rozwój procesów nocycepcji. W celu indukowania efektu „analgezji z wyprzedzeniem” polecane jest stosowanie różnych grup leków i metod tj. techniki znieczulenia przewodowego, gabapentynoidy (gabapentyna, pregabalina), opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, metamizol, antagonistów receptora NMDA (ketamina, deksrometorfan), agonistów receptora alfa-2 (klonidyna, deksmedetomidyna), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. doksepina), lub modulatory aktywacji cytokin (np. lidokaina IV).

NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Grupa ta obejmuje inhibitory COX-1 i COX-2. Skuteczność tych dwóch typów inhibitorów COX po zabiegach, którym towarzyszy ból łagodny lub umiarkowany jest zbliżona. Żaden z tych typów nie jest preferowany, a o wyborze decydują działania niepożądane, przeciwwskazania i dostępne postaci. Ważne jest, aby w przypadku klasycznych NLPZ stosowanych u chorych z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego dodać do terapii inhibitor pompy protonowej. Efekt analgetyczny swoistych inhibitorów COX-2 w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego jest podobny do efektu tradycyjnych NLPZ, jednak powodują one mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i mają mniejszy wpływ na krzepnięcie krwi. Celekoksyb, parekoksyb i etorykoksyb można stosować u osób ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, po operacjach, którym towarzyszy zwiększona utrata krwi lub u chorych z astmą aspirynową.

Metamizol

W treści aktualnych zaleceń, więcej uwagi poświęca się temu leкови, z uwagi na szereg rozbieżnych i kontrowersyjnych doniesień, które spowodowały ograniczenie czy wręcz zaniechanie jego stosowania w niektórych regionach świata. Pogląd ten jednak w ostatnich latach ulega weryfikacji, czego dowodem jest wprowadzenie go do zaleceń w terapii bólu w niektórych krajach skandynawskich. Aktualne doniesienia w piśmiennictwie wskazują na jego dużą skuteczność w przypadku bólu ostrego, przy korzystnym profilu działań niepożądanych, zwłaszcza w porównaniu z NLPZ [6].

Na świecie metamizol jest dostępny od 1922 roku i należy do najczęściej sprzedawanych analgetyków (w 2009 roku w Niemczech przepisano ponad 110 milionów dawek dobowych [7]). Jest on analgetycznym, przeciwgorączkowym środkiem leczniczym należącym do grupy pochodnych pirazoliny. Środek ten jest podawany jako „prolek” drogą doustną, doodbytniczą, domięśniową lub dożylną. Wchłanianie po podaniu doustnym jest szybkie i niemal pełne przy biodostępności 85% i czasie osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wynoszącym 1,2 – 2,0 h. Działanie analgetyczne rozpoczyna się w ciągu 30 min. od podania dożylnego i utrzymuje się przez około 4 godz. W organizmie metamizol ulega hydrolizie do aktywnych metabolitów: 4-metylo-amino-antypiryny (4-MAA) i aminoantypiryny (AA). Wydalanie tych metabolitów następuje przede wszystkim przez nerki, a okres półtrwania wynosi 2,5 – 3,5 godz. W przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności przy przedawkowaniu możliwe jest usunięcie metamizolu z krwi za pomocą hemodializy. Dokładny mechanizm działania metamizolu nie jest znany. Dane uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że metamizol hamuje cyklooksygenazę (COX) zarówno w tkankach obwodowych, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. COX pośredniczy w przemianie kwasu arachidonowego w prostaglandyny i tromboksan (COX-i) lub prostaglandyny i prostacykliny (COX-2). Swoiste prostaglandyny, zwłaszcza prostaglandyna E2, odgrywają ważną rolę w powstawaniu bólu i gorączki. O klasycznych NLPZ wiadomo, że aktywność COX jest blokowana przez współzawodnictwo z kwasem arachidonowym o miejsce wiążące COX. Z kolei metamizol nie przyłącza się do tego miejsca wiążącego, lecz hamuje uwalnianie się z innych połączeń wolnych rodników koniecznych do uruchomienia przez COX przemiany kwasu arachidonowego. Wydaje się on przy tym w szczególności hamować COX-2. Metamizol wykazuje dużo słabsze działanie przeciwzapalne niż typowe NLZP. Ściśle biorąc, metamizolu nie można też zaliczać do NLPZ. Również profil działań niepożądanych metamizolu, nie pozwala na włączenie tego środka do grupy NLPZ. Metamizol odróżnia się ponadto od NLPZ i opioidów właściwościami spazmolitycznymi, prawdopodobnie opierającymi się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie [8]. Z niedawno opublikowanej metaanalizy wynika, że metamizol jest skutecznym środkiem do uśmierzania

bólu pooperacyjnego [9]. W badaniach kontrolowanych placebo metamizol redukował nasilenie bólu o 50% u ponad 70% badanych. Jednocześnie potrzeba dodania innego leku łagodzącego ból, tzw. „leku ratunkowego”, została zmniejszona z 34 do 7%. Znamienne jest to, że badania porównujące metamizol z tramadolem wykazują podobny lub nawet większy efekt analgetyczny metamizolu po dużych operacjach jamy brzusznej lub zabiegach urologicznych. Z badań tych wynika także, że metamizol powoduje mniej żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych i przyczynia się do większego zadowolenia pacjentów. Z pośrednich badań porównawczych wynika, że metamizol w dawce 500 mg jest równie skuteczny co ibuprofen w dawce 400 mg i bardziej skuteczny niż paracetamol w dawce 1000 mg. Dzięki właściwościom spazmolitycznym metamizol jest bardzo skuteczny w uśmierzaniu bólu przy kolkach nerkowych i bólu pooperacyjnego po zabiegach w obrębie jamy brzusznej, operacjach ginekologicznych i urologicznych [10].

Mechanizm stojący za idiosyncraticzną, spowodowaną lekami agranulocytozą nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, lecz prawdopodobnie wywoływana jest ona przez lekozależne autoprzeciwciała przeciw krążącym neutrofilom lub ich prekursorom w szpiku kostnym. Charakterystyczne jest to, że ta reakcja występuje w ciągu kilku dni do tygodni od rozpoczęcia stosowania metamizolu [11]. Związek między stosowaniem pochodnych pirazoliny a agranulocytozą został po raz pierwszy odnotowany w roku 1952 w British Medical Journal. W opublikowanym tam artykule wykazano, że ryzyko agranulocytozy w przypadku stosowania amidopiryny wynosi 0,86%. Przeprowadzone później badania opisują dużo mniejszą częstość występowania indukowanej metamizolem agranulocytozy. Badania te podsumowano w tabeli 1. Uwagę zwraca duża zmienność raportowanych częstości występowania agranulocytozy. Przynajmniej częściowo można je wyjaśnić trudnościami w gromadzeniu miarodajnych danych do obliczenia częstości występowania spowodowanej metamizolem agranulocytozy, jak również danych dotyczących ogólnej ilości stosowanego metamizolu. Mniejsza częstość występowania, jak ta podana w tabeli, jest bardzo wrażliwa na zmiany determinowane przypadkiem [12]. Dane WHO wskazują, że w skali międzynarodowej wskaźnik częstości wynosi około 1 na 110 milionów dawek tygodniowych.

W przeciwieństwie do NLPZ stosowanie metamizolu wiąże się z małym ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych. W metaanalizie badań epidemiologicznych dotyczących ciężkich działań niepożądanych po aspirynie, diklofenaku, paracetamolu i metamizolu z lat 1975-1995 stwierdzono nadmierną śmiertelność w wyniku agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej, anafilaksji i ciężkich komplikacji żołądkowo-jelitowych wynoszącą: 185 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla aspiryny, 592 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla diklofenaku, 20 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla paracetamolu i 25 na 100 milionów

Tabela 1. Badania dotyczące występowania agranulocytozy spowodowanej metamizolem

Pierwszy autor, rok publikacji	Szacunkowa częstość występowania	Kraj	Opis badania
Basak GW, 2010	0,08/milion dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; 3 chorych z agranulocytozą lub niedokrwistością aplastyczną przy ogólnej liczbie 12 579 196 dawek dobowych metamizolu
Ibanez L, 2005	0,56/milion dawek dobowych	Hiszpania	Prospektywne badanie kontrolne w 17 centrach hematologicznych; częstość występowania obliczona dla całej populacji
Maj S, 2004	0/19 milionów dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; brak osób z agranulocytozą przy ogólnej liczbie 18 716 682 dawek dobowych metamizolu
Maj S, 2002	0,2/milion dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; 6 chorych z agranulocytozą powiązaną z metamizolem przy ogólnej liczbie 23 656 862 dawek dobowych metamizolu
Hedenmalm K, 2002	1/1439 pacjentów	Szwecja	Szacunkowa częstość występowania na podstawie zgłoszeń do komisji rejestracji działań niepożądanych oraz ogólnej wielkości stosowania metamizolu w oparciu o dane uzyskane z aptek
Backström M, 2002	1/31 000 hospitalizowanych pacjentów	Szwecja	Szacunkowa częstość występowania na podstawie zgłoszeń do komisji rejestracji działań niepożądanych oraz ogólnej wielkości stosowania metamizolu w oparciu o dane uzyskane z aptek i szpitali
Andrade SE, 1998	6/100 milionów dawek tygodniowych	międzynarodowe	Metaanaliza nadmiernej śmiertelności (i jej przyczyn) w wyniku stosowania analgetyków; ogólna liczba nadmiernych zgonów z powodu stosowania metamizolu: 25 na 100 milionów dawek tygodniowych
IAAAS study group, 1986	1,1/milion dawek tygodniowych	międzynarodowe	Badanie kontrolne, w którym stwierdzono różne względne ryzyka w różnych krajach, w zakresie od 0,8 w Izraelu i na Węgrzech do 23,7 w Niemczech i Hiszpanii
Varonos DD, 1979	1/133 000-466 000 aplikacji	Grecja	Retrospektywne badanie, w którym zidentyfikowano 24 osoby z agranulocytozą; u 15 z nich był możliwy związek z leczeniem. Wskaźniki częstości zostały obliczone na podstawie ogólnej ilości sprzedanego metamizolu, zakładając, że wszystkie 15 przypadków agranulocytozy zostało spowodowanych stosowaniem metamizolu

zastosowań tygodniowych dla metamizolu [13]. Ta metaanaliza pokazuje również wyraźnie, że częstość występowania zgonów z powodu niedokrwistości aplastycznej spowodowanej diklofenakiem nie różni się od częstości występowania zgonów z powodu aplazji szpiku wywołanej podażą metamizolu. Mimo to diklofenak jest na całym świecie zalecany w celu leczenia bólu ostrego i przewlekłego [13].

Ponieważ metamizol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń, to zwłaszcza w przypadku szybkiego podania dożylnego może on wywołać obniżenie ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych działań metamizolu na układ sercowo-naczyniowy czy nerki, nie wykazano również klinicznie istotnego wpływu na agregację płytek krwi. Przeciwwskazania do stosowania metamizolu to: stwierdzone alergie na metamizol i/lub NLPZ; ciężkie niedociśnienie tętnicze, zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia) lub wstrząs; porfiria ostra przerywana; niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej; wiek poniżej 3 miesięcy (celem leczenia gorączki, bo w terapii bólu powyżej 15 r. ż.); ciąża i karmienie piersią. W przypadku niewydolności nerek i wątroby dawka metamizolu powinna zostać zmniejszona o połowę ze względu na zmniejszony metabolizm i eliminację.

Warto zauważyć, że dzisiaj inaczej podchodzimy także do kojarzenia metamizolu z innymi lekami przeciwbólowymi.

Metamizol uzyskuje synergizm działania przeciwbólowego z analgetykami opioidowymi, ale także można go kojarzyć z NLPZ oraz paracetamolem. Zmiana podejścia do kojarzenia metamizolu z NLPZ i paracetamolem jest związana z identyfikacją w 2012 roku nowych czynnych metabolitów metamizolu. Metabolity te wykazują działanie hamujące w stosunku do COX-1 oraz COX-2. Dodatkowo wykazują powinowactwo do receptorów kanabinoidowych (CB 1 oraz CB 2), indukują analgezję na poziomie rdzenia kręgowego oraz mózgu, a także zwiększają aktywność zstępującego układu antynocycetywnego [14].

Paracetamol (Acetaminofen)

Paracetamol jest najpopularniejszym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym na świecie, głównie ze względu na niewielkie ryzyko wywołania działań niepożądanych i dowiedzioną skuteczność analgetyczną. Istnieje kilka hipotez dotyczących działania ośrodkowego paracetamolu, które miałyby wyjaśniać jego skuteczność przeciwbólową. Według jednej z nich paracetamol hamuje ośrodkową aktywność COX-2, wciąż jednak trwa debata o jego możliwym wpływie na kolejną izofর্মę cyklooksygenazy, COX-3. Warner i wsp. (10) opisali dwa izoenzymy COX – częściowe COX-1 (pCOX-1) i COX 3 – występujące przede wszystkim w obrębie ludzkiej kory mózgowej i serca. W przeciwieństwie do pCOX-1, tylko

COX-3 wykazuje aktywność cyklooksigenazy hamowaną przez paracetamol. Uważa się, że COX-3 może być kodowana przez ten sam gen który koduje COX-2, ale różni się pod względem charakterystyki molekularnej. COX-3 byłoby więc wariantem COX-2 wysoce podatnym na hamowanie przez paracetamol. Sugerowano też, że paracetamol wpływa na serotonergiczny układ antynocyceptywny pobudzając aktywność zstępujących szlaków serotonergicznym (5-HT). Hipoteza ta zyskała niedawno oparcie w wynikach badania klinicznego, w którym wykazano, że skojarzone podawanie paracetamolu i jednego z dwóch leków przeciwwymiotnych, antagonistów 5-HT₃ – granisetronu lub tropisetronu – prowadzi do zahamowania analgetycznego działania paracetamolu. Inne hipotezy sugerują działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA (N-metyl-D-asparaginowy) lub mechanizm działania związany z tlenkiem azotu. W ujęciu ogólnym, preparat paracetamolu do podania pozajelitowego znacznie zwiększył użyteczność tego leku jako analgetyku okołoperacyjnego, umożliwiając podawanie go osobom, które nie są w stanie przyjmować środków doustnych. Ponieważ jednak koszt postaci pozajelitowej jest znacznie większy niż koszt postaci doustnej, zaleca się zamianę drogi podażu na doustną w momencie, gdy tylko jest to możliwe. Paracetamol przyjmowany w zakresie dawki terapeutycznej jest dobrze tolerowany i powoduje niewielkie działania uboczne. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy paracetamolem (975/1000 mg) a placebo. Do toksyczności narządowej dochodzi przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania, co nie zdarza się raczej w okresie pooperacyjnym. Metabolizm paracetamolu odbywa się głównie w wątrobie, należy więc zachować ostrożność w przypadku osób z czynną chorobą wątroby, długotrwale nadużywających alkohol i tych ze zubożeniem zapasów glutationu. W takich sytuacjach, podobnie jak przy przedawkowaniu, dochodzi do hepatotoksyczności wywołanej utlenionym metabolitem NAPQI (N-acetylo-p-benzochinonoimina), stanowiącym zaledwie 5% metabolitów paracetamolu i normalnie wiązany przez glutation. Jeśli zapasy glutationu zostaną wyczerpane po przedawkowaniu, lub od początku były zubożone, NAPQI wiąże się z białkami wątrobowymi, wywołując martwicę centralnej części zrazików wątrobowych, która rozwija się przez 4 do 14 dni. Powszechnie uważa się, że przyczynami obniżenia poziomu glutationu są wygłodzenie, niedożywienie, zakażenie wirusem HIV i regularne spożywanie alkoholu, jednak znaczenie tych czynników jest coraz częściej poddawane w wątpliwość. Okazuje się, że ani używanie alkoholu ani niedożywienie nie zwiększają ryzyka hepatotoksyczności, o ile podawane dawki paracetamolu mieszczą się w przedziale terapeutycznym. Jednak w przypadku przedawkowania chorzy z tych grup są narażeni na cięższy przebieg zatrucia niż ci bez czynników ryzyka. Paracetamol może bardzo rzadko prowadzić do hemolizy u homozygot z niedoborem G6PD. Wykazano też nieoczekiwany, zależny od dawki wpływ na agregację

płytek, związany najprawdopodobniej ze słabym efektem hamującym na COX-1. Wpływ toksyczny na inne narządy jest nieznaczny, ale zgłaszano takie przypadki. Nefrotoksyczność występuje bardzo rzadko, od kiedy zaniechano stosowania proleku fenacetyny. U pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym obserwowano obniżenie wskaźnika sercowego o 10%. W odniesieniu do skuteczności, dowody naukowe dla paracetamolu jako analgetyku pooperacyjnego są korzystne; Barden i wsp. [15] wykazali, że pojedyncze dawki paracetamolu, w porównaniu z placebo, są skuteczne w leczeniu bólu pooperacyjnego. Paracetamol jest też użytecznym komponentem analgezji multimodalnej, co wykazano dla skojarzeń z różnymi opioidami, w tym z kodeiną, tramadolem i morfiną. Na podstawie wyników uzyskanych u ochotników można przypuszczać, że ma to częściowo związek z obniżeniem przez paracetamol sensytyzacji ośrodkowej [15-19].

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Wyróżnia się trzy typy receptorów opioidowych: MOR (dawniej nazywane mi – μ), DOR (delta – δ), KOR (kapa – κ). Ze względu na sposób stymulacji wymienionych receptorów, leki opioidowe można podzielić na: pełnych agonistów – cechują się względną wybiórczością w stosunku do MOR, co odzwierciedla ich podobieństwo do morfiny, częściowych agonistów – agonizm częściowy głównie w stosunku do MOR, opioidy o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych – wchodzi w interakcje z więcej niż jedną klasą receptorów w wyniku czego mogą działać jako agonista na jeden receptor i jako antagonist na drugi. Najważniejsze leki opioidowe stosowane w terapii bólu ostrego to: morfina, oksykodon, fentanyl, nalbufina, buprenorfina i tramadol.

Opioidy należą dla stałego repertuaru możliwości farmakologicznego uśmierzenia bólu pooperacyjnego, od umiarkowanego do silnego. Ich dawkowanie należy dobierać indywidualnie, kierując się wynikiem oceny bólu i ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Podstawą organizacji leczenia bólu pooperacyjnego lekami opioidowymi powinno być: wybór opioidu, dawka, czas podawania, przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i sposób podawania.

Analgeza kontrolowana przez chorego (*patient-controlled analgesia, PCA*)

Rozpoczynając uśmierzanie bólu pooperacyjnego metodą PCA, należy zawsze podać choremu dawkę wysycającą opioidu, tak by uzyskać maksymalną skuteczność analgetyczną. Zaleca się podawanie dawki wysycającej (miareczkowanie) jeszcze na sali nadzoru pooperacyjnego, aż do osiągnięcia poziomu natężenia bólu ≤ 4 w skali 10-stopniowej, kierując się równocześnie częstością oddechów, która nie może być mniejsza niż 12 min⁻¹. Po zmiareczkowaniu następuje zainicjowanie systemu PCA. Nie zaleca się stosowania wlewu podstawowego, z uwagi na ryzyko wy-

stąpienia depresji oddechowej, której częstość szacuje się na 0,09-0,5%, szczególnie w populacjach chorych w wieku podeszłym, z bezdechem sennym, z POChP czy u noworodków. Należy pamiętać, że zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych takich jak nalokson czy naltrekson, jest postępowaniem z wyboru w terapii depresji oddechowej po opioidach, ale czas działania tych leków jest krótszy niż opioidów, a niebezpieczeństwo „renarkotyzacji” wysoce realne [20].

Morfina

Morfina jest opioidem stosowanym w leczeniu silnego bólu, a także standardem, wobec którego określa się działanie innych opioidów podawanych doustnie lub w iniekcjach. Morfina powinna być stosowana ostrożnie u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek, ze względu na możliwość kumulacji jej aktywnego metabolitu (morfino-6-glukuronidu), co może spowodować niewydolność oddechową.

Szersze możliwości dostosowania należytej, skutecznej terapii do możliwości terapeutycznych leku daje zastosowanie **oksykodonu** w różnych postaciach. Lek ten jest dostępny, między innymi w postaci dożylniej i doustnej. Kombinacja zastosowania tego leku w postaci kontrolowanego uwalnianiu oraz dożylniej, działającej natychmiast, jest coraz powszechniej stosowana, jako tzw. „krok w dół”, czyli wycofywanie się z analgezji zewnątrzoponowej czy dożylniej po 1-2 dniach jej stosowania. Postać oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu może być stosowana w leczeniu bólu przewlekłego w sposób podobny do morfiny o przedłużonym działaniu. Przewaga nad morfiną polega na szybkim uzyskaniu stanu równowagi w osoczu, z powodu dwufazowego modelu wchłaniania oksykodonu. Oznacza to początkowe szybkie wchłanianie – pierwsza faza działania występuje po ok. 40 minutach, z następowym powolnym uwalnianiem leku przez 12 godzin, z utrzymaniem stałego stężenia analgetycznego leku w surowicy. Takie działanie pozwala również na umieszczenie oksykodonu w tej postaci w grupie silnych leków stosowanych w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [21].

W rozważaniach porównujących morfinę i oksykodon, należy pamiętać, że nie ma tzw. „dawki pułapowej” dla obu tych leków. W terapii doustnej zarówno morfina jak i oksykodon w postaciach o kontrolowanym uwalnianiu, muszą być podawane w odstępach 12 godzinnych. Miareczkowanie dawki doustnej jak i obliczanie dożylniej dawki ratowniczej jest identyczne jak w przypadku morfiny o przedłużonym uwalnianiu i morfiny stosowanej pozajelitowo. Biodostępność oksykodonu po podaniu doustnym jest znacznie większa niż morfiny i wynosi od 60% do 87%, za co odpowiada mniejszy niż w przypadku morfiny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Podany drogą doustną oksykodon jest około 2 razy silniejszy od doustnej morfiny. Wybór drogi dożylniej stosowania opioidów (morfina, oksykodon, fentanyl), w pierwszej fazie okresu pooperacyjnego, z możliwością

zmiany na drogę doustną, jest idealnym sposobem terapii silnego bólu pooperacyjnego, między innymi w celu eliminacji stosowania drogi podskórnej i domięśniowej. Umiejętne wykorzystanie w początkowej fazie pooperacyjnej drogi dożylniej, a następnie przejście na terapię lekiem o kontrolowanym uwalnianiu, jest niczym innym jak postępowaniem przeciwbólowym zmierzającym do osiągnięcia minimalnego skutecznego stężenia analgetyku (MSSA) w surowicy krwi i jego utrzymaniu przez cały okres terapii bólu [22].

Oksykodon

Oksykodon i inne opioidy o podobnej sile działania analgetycznego, są stosunkowo często stosowane w terapii bólu od średnio do nasilonego, w obawie przed powikłaniami związanymi z podażą NLPZ. Takie działania niepożądane opioidów jak senność, nudności, zaparcia, zaburzenia czy opóźnienie mikcji, świąd skóry, można wyeliminować, czy znacząco złagodzić stosując terapię multimodalną. Niektóre działania niepożądane (nudności, wymioty, świąd skóry, czy nadmierna sedacja), występują rzadziej podczas terapii z użyciem oksykodonu w porównaniu z morfiną (prawdopodobnie wskutek pobudzenia receptora KOR). Przejście z dożylniej na doustną drogę podawania opioidów umożliwia skuteczne i bezpieczne zwalczanie bólu, przez co możliwe jest zastosowanie wczesnej rehabilitacji, a w konsekwencji skrócenie czasu hospitalizacji. Dodatkową zaletą oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu, podnoszoną w wielu publikacjach, jest jego duża skuteczność przeciwbólowa, przy zachowaniu wygody przede wszystkim dla chorego, ale też dla personelu (1 tabletkę podawana co 12 godzin). Na zadowolenie chorego wpływa dodatkowo fakt, że ból nie przerywa snu nocnego i odpoczynku. Należy jednak pamiętać, że żaden preparat o kontrolowanym uwalnianiu nie może być używany jako lek „na żądanie”, głównie dlatego, że czas jaki jest potrzebny na osiągnięcie szczytowego działania analgetycznego wynosi 4 godziny [23-28].

Skuteczność i użyteczność doustnej terapii opioidami wykazali autorzy amerykańscy w grupie chorych po operacjach kardiochirurgicznych, porównując doustną terapię opartą o połączenie oksykodonu z naloksonem – w dawce 20 mg co 12 godzin z PCA z morfiną (wlew podstawowy 0,3 mg h⁻¹, dawka bolusowa 1 mg, lock out 5 min.). Autorzy uznali, że doustna terapia opioidami jest łatwiejsza w stosowaniu i tańsza, a skuteczność analgetyczna obu sposobów podawania opioidów jest porównywalna [29].

Fentanyl

Fentanyl jest syntetycznym opioidem, którego siła działania jest 50-80 razy większa od morfiny. Ma szybki początek działania (10 sekund po podaniu iv). Czas działania po podaniu 0,1 mg wynosi 1-1,5 godziny. Jest opioidem zalecanym wtedy, kiedy wymagana jest szybka i skuteczna analgeza, ale z powodu krótkiego czasu działania, należy go stosować we wlewie ciągłym lub metoda PCA. Można go

stosować u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, ponieważ jego metabolizm do nieaktywnych metabolitów zachodzi w wątrobie [30].

Tramadol

Do słabych agonistów receptorów opioidowych należy tramadol, syntetyczny analog kodeiny o działaniu ośrodkowym. Może być z powodzeniem stosowany zarówno dożylnie jak i pozajelitowo, w bólach o natężeniu umiarkowanym i silnym. Siła działania przeciwbólowego tramadolu w porównaniu do innych opioidów wynosi: tramadol: nalbufiba 5:1; tramadol: fentanyl 979:1; tramadol : oksykodon 8:1, tramadol : morfina 10:1.

Nasilenie działania analgetycznego wynika z hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększania uwalniania serotoniny. U osób leczonych tramadolem w zalecanych dawkach, opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może wzrastać, jeśli przekracza się zalecaną dawkę dobową (400 mg) oraz u chorych z drgawkami w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyszotyczne i inne leki zmniejszające próg drgawkowy. Tramadol podawany z innymi lekami zwiększającymi stężenie serotoniny może wywołać zespół serotoninowy. Ma on minimalną zdolność do wywołania depresji oddechowej, może być zatem polecany w analgezji porodu, w uśmierzaniu bólu u dzieci, w chirurgii krótkoterminowej i jednodniowej, a także po urazach. Jest bardzo skuteczny w połączeniu z metamizolem w postępowaniu przeciwbólowym w kolce nerkowej czy żółciowej. Polecane dawkowanie tramadolu w metodzie PCA: dawka bolusa 30 mg, lockout 5 minut, wlew podstawowy – 0,35 mg kg⁻¹ h⁻¹[31].

Chociaż tramadol ma małą zdolność wywoływania uzależnienia, to podczas długotrwałego stosowania tego leku u chorych, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie psychiczne i fizyczne. Jest składnikiem preparatów złożonych z lekami nieopioიდowymi, np. z paracetamolem [32].

Kodeina

Kodeina jest naturalnym opioidem i jednym z głównych alkaloidów opium. Wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioidowych, a za jej działanie przeciwbólowe odpowiada aktywny metabolit – morfina, do której przekształca się ok. 10% podanej dawki kodeiny. Przekształcanie kodeiny w morfinę zachodzi pod wpływem izoenzymu CYP2D6. Około 10% osób rasy białej, to osoby wolno metabolizujące substraty CYP2D6, w wyniku czego kodeina może u tych osób być nieskuteczna. Do uśmierzania bólu stosuje się dawki 30-60 mg podawane co 4 godziny do maksymalnej dawki dobowej 240 mg. Podobne dawkowanie stosuje się w połączeniach z paracetamolem, jednak w tym przypad-

ku, na skutek działania addycyjnego, siła działania przeciwbólowego zwiększa się. W Polsce brak jest preparatów jednoskładnikowych. Przykładami preparatów złożonych są Dafalgan Codeine, Efferalgan Codeine. Pochodną półsyntetyczną kodeiny o podobnych właściwościach farmakologicznych jest **dihydrokodeina**. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 20%, metabolizowana jest w wątrobie przez cytochrom CYP2D6 m.in. do dihydromorfiny. Po podaniu doustnym działanie przeciwbólowe postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu jest porównywalne do kodeiny. Dihydrokodeinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (np. DHC Continus) podawaną dwa razy dziennie co 12 godzin stosuje się do leczenia silnego bólu przewlekłego w tym bólu nowotworowego. Niedostępne w Polsce postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu, w innych krajach UE są często stosowane w połączeniach z paracetamolem, o zastosowaniu podobnym do preparatów kodeiny z paracetamolem. Dihydrokodeina podobnie do kodeiny, wykazuje efekt pułapowy, co oznacza że podniesienie dawki nie nasila działania analgetycznego, a jedynie potęgują się działania niepożądane [33].

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych i jest podobna do opioidów o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych. Podstawowe cechy farmakologiczne buprenorfiny obejmują jej właściwości agonistyczne względem receptorów MOR (zarówno całkowite jak i częściowe) i właściwości antagonistyczne względem receptorów KOR. W leczeniu bólu przewlekłego ago-antagoniści mają ograniczone zastosowanie ze względu na zależne od dawki działania psychozomimetyczne, a stosowane u pacjentów uzależnionych od morfiny lub innych pełnych agonistów receptora MOR mogą spowodować zespół odstawienny w wyniku ich antagonistycznego działania na receptor MOR. Leki te charakteryzują się mniejszym potencjałem uzależniającym w stosunku do pełnych agonistów. Aktualnie w Polsce dostępne są jedynie pozajelitowe postaci buprenorfiny (tabletki podjęzykowe i plastry). Zalecana na świecie buprenorfina w postaci do podawania pozajelitowego jest niedostępna w naszym kraju w dawce 5-15 mg kg⁻¹, która w czasie do 13 godzin, zapewnia porównywalną analgezję do podawanej iv morfiny. Buprenorfina w formie podjęzykowej zalecana jest do podtrzymania analgezji pooperacyjnej w wybranych sytuacjach klinicznych. Jest szczególnie przydatnym analgetykiem w okresie pooperacyjnym u chorych nadużywających wcześniej opioidów. Buprenorfina wykazuje również skuteczność jako monoanalgetyk u 80% chorych po cholecystektomii.

Postać przeskórna buprenorfiny jest skuteczna dzięki wysokiej rozpuszczalności leku w tłuszczach. Wprawdzie jest ona głównie zalecana w bólu przewlekłym, jednak jest wiele doniesień z krajów europejskich określających ten lek jako przydatny w bólu ostrym. Jest dostępna w dawkach 35, 52,5 i 70 µg h⁻¹, działających przez 3 dni. Początek działania występuje po 12-24 h. Jest użyteczna i zalecana u chorych z niewydolnością nerek. Jej długi czas działania sprawia, że

może być stosowana dla pacjentów w wieku podeszłym. Buprenorfina zapobiega hiperalgezji, zatem może być użyteczna dla chorych z bólem przewlekłym poddawanych operacji (czy będących po urazie). W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że działanie zapobiegające hiperalgezji ma większą siłę działania niż efekt analgetyczny wywołany bezpośrednim działaniem na receptory MOR. Buprenorfina może zatem mieć istotne znaczenie w prewencji i redukcji ośrodkowej sensytyzacji, jak i zapobieganiu powstania przewlekłych bólów pooperacyjnych.

Stosując buprenorfinę należy zwrócić szczególną uwagę na inne leki przyjmowane przez chorego. Takie leki jak opioidy, leki sedacyjne, nasenne, przeciwdepresyjne i inne, które mogą indukować lub hamować izoenzymy cytochromu P450, co może spowodować nasilenie działania ośrodkowego buprenorfiny. Szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym stosowaniu leków z grupy benzodiazepin, z uwagi na możliwość nasilenia sedacji, depresję oddechową, a nawet zgon [34].

Nalbufina

Nalbufina jest agonistą receptora KOR i antagonistą receptora MOR. Jako antagonistą receptora MOR zapobiega występowaniu typowych działań niepożądanych związanych z pobudzeniem tego receptora (depresja oddechowa, uzależnienie, euforia, bradykardia, świąd skóry, immunosupresja, nudności i wymioty, osłabienie perystaltyki przewodu pokarmowego czy napięcia pęcherza moczowego). Lek jest zatem swego rodzaju kompromisem pomiędzy adekwatną analgezją, a bezpieczeństwem stosowania. Zalecana jest do uśmierzania bólu o natężeniu od słabego do średnio – nasilonego. Nie zaleca się nalbufiny u chorych uzależnionych od opioidów i leczonych przewlekłe opioidami – agonistami receptora MOR (objawy z odstawienia, w tym między innymi silny ból, mogą się znacząco zaostrzyć). Równocześnie nie zaleca się łączenia nalbufiny z innymi opioidami – agonistami receptora MOR.

Ponieważ nalbufina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki, należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością tych narządów. Wprawdzie dawka 10 mg nalbufiny może wywołać depresję oddechową, podobnie jak 10 mg morfiny, jednak w przeciwieństwie do morfiny, nalbufina wykazuje w tym działaniu efekt pułapowy. Pułap depresji oddechowej występuje przy dawce ok. 30 mg, a efekt pułapowy dla działania analgetycznego obserwuje się przy dawce 50 mg, zatem u osób z silnymi dolegliwościami bólowymi zaleca się stosowanie innych opioidów, nie wykazujących pułapu analgetycznego. Nalbufina jest akceptowalną alternatywą w uśmierzaniu bólu porodowego, jeśli tylko jest możliwość monitorowania częstości akcji serca płodu. Metoda PCA w przypadku analgezji porodu jest metodą z wyboru. U pacjentów dorosłych jest stosowana w dawkach 0,1-0,3 mg kg⁻¹ w formie dożyłnej, lecz nie więcej niż 20 mg. Maksymalne działanie występuje po 2-3 min od podania IV.

Po upływie 3-6 godzin dawkę można powtórzyć. Natomiast w metodzie PCA zaleca się następujące dawkowanie: bolus 1-3 mg, lockout 6-10 minut. Jeśli istnieje potrzeba zastosowania wlewu ciągłego, dawkowanie wynosi 0,04-0,32 mg kg⁻¹ h⁻¹ [35].

Do niedawna łączenie ze sobą silnych opioidów nie było zalecane, jednak wobec pojawiających się badań eksperymentalnych i klinicznych, trudno nie zgodzić się z przeciwnymi argumentami przedstawianymi przez naukowców i pozostać wobec nich obojętnymi. W wybranych sytuacjach klinicznych, niektóre opioidy można ze sobą łączyć, uzyskując synergiczny efekt przeciwbólowy. Synergizm działania analgetycznego wynika z jednej strony z wpływu na różne typy receptorów opioidowych (MOR, KOR, DOR) jak i z różnic w farmakokinetyce opioidów. W leczeniu bólu synergizm działania przeciwbólowego obserwowany jest w przypadku połączenia morfiny zarówno z oksykodonom jak i z fentanylem. W przypadku kojarzenia tych opioidów wykorzystujemy ich wpływ na różne typy receptorów opioidowych, a także odmienne parametry farmakokinetyczne, szczególnie w zakresie penetracji przez barierę krew/mózg. Morfina jest agonistą receptorów opioidowych typu MOR, natomiast oksykodon oprócz wpływu na receptory MOR działa agonistycznie w stosunku do receptorów KOR, co poszerza jego spektrum działania przeciwbólowego, szczególnie w bólu trzewnym. Warto także wspomnieć, że oksykodon może działać również przeciwbólowo poprzez antagonizowanie aktywności nocyceptyny, co dodatkowo poszerza spektrum takiego połączenia. Nie bez znaczenia są również różnice w farmakokinetyce stosowanych łącznie opioidów. Fentanyl oraz oksykodon znacząco szybciej od morfiny przechodzą przez barierę krew/mózg, co może powodować, że szybciej obserwujemy ośrodkowy efekt ich działania. Tak jak wspomniano, w praktyce klinicznej uzyskuje się synergizm działania łącząc ze sobą silne opioidy, z wyjątkiem połączenia fentanylu z metadonem oraz nalbufiny z agonistami receptorów opioidowych typu MOR. Fentanyl oraz metadon są metabolizowane przez CYP 3A4, konkurując pomiędzy sobą, co zwiększa ryzyko wydłużenia okresu półtrwania metadonu i zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Z kolei nalbufina jest agonistą receptorów opioidowych typu KOR oraz antagonistą receptorów typu MOR, co w oczywisty sposób powoduje brak efektywności skojarzenia nalbufiny z agonistami receptora typu MOR [36, 37]. Idea łączenia opioidów ma swoją historię, sięgającą lat 90. kiedy badacze sugerowali, że łączenie dwóch opioidów, może dawać efekt synergii w działaniu analgetycznym, redukując jednocześnie działania niepożądane po zastosowaniu każdego z opioidów osobno. Polecanym przez badaczy jest łączenie morfiny z oksykodonom. Warunkiem skuteczności, tzw. podwójnej terapii opioidowej jest powinowactwo obu opioidów do różnych receptorów. Bruce i wsp. [36] wykazali dla takiego połączenia znamienne zmniejszenie odsetka nudności o 46%, wymiotów 17%, zawrotów głowy o 45%, sedacji o 75%, oraz zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego o 60%. To

ostatnie powikłanie jest szczególnie istotne, gdyż średnie całkowite koszty opieki nad chorym z pooperacyjną niedrożnością porażenną są szacowane od 4880 do 36152 dolarów na chorego. Podwójna terapia opioidowa (morfina z oksykodonem), zapewniając dobry efekt kliniczny, redukcje działania niepożądane, przyczyniając się jednocześnie do pomniejszenia kosztów opieki [36].

W praktyce można również kojarzyć buprenorfinę (częściowy agonista receptorów MOR) podawaną w postaci TTS do dawki $140 \mu\text{g h}^{-1}$ z agonistami receptora MOR. Nie zaleca się natomiast kojarzenia słabych opioidów (kodeina, dihydrokodeina, tramadol) z silnymi opioidami, gdyż słabe opioidy charakteryzuje efekt pułapowy, a to może powodować zmniejszenie skuteczności silnych opioidów. Co prawda istnieją badania na zwierzętach wskazujące na synergizm działania tramadolu i silnych opioidów, jednak efektu tego nie potwierdzono u ludzi. Zwolennicy połączenia silnych opioidów z tramadolem wskazują na zwiększenie skuteczności przeciwbólowej, co może jednak wynikać z faktu, że tramadol oprócz działania na receptory opioidowe hamuje wychwyty zwrotny serotoniny w zstępujących szlakach kontroli bólu [38, 39].

Zastosowanie opioidów w blokadach centralnych

Opioidy mogą być stosowane z dobrym efektem analgetycznym jako adiuwanty w blokadach centralnych. Polecane ostatnio i coraz powszechniej stosowane ciągle znieczulenie podpajęczynówkowe, kontynuowane w okresie pooperacyjnym pozwala na bardzo dobrą kontrolę bólu i możliwość prowadzenia czynnej rehabilitacji po zabiegach ortopedycznych i w obrębie jamy brzusznej, przy zastosowaniu małych stężeń leków znieczulenia miejscowego i opioidów. Zalecana dawka morfiny do analgezji podpajęczynówkowej powinna wynosić $50\text{--}100 \mu\text{g}$ i nie przekraczać $300 \mu\text{g}$. Zaleca się, by do analgezji porodu i do znieczuleń cięć cesarskich, a także w chirurgii ambulatoryjnej stosować opioidy lipofilne, takie jak fentanyl czy sufentanyl. Dawka morfiny do analgezji drogą zewnątrzoponową powinna wynosić $2,5\text{--}3,5 \text{ mg}$ w pierwszych 24 godzinach po operacji. Stosując opioidy w blokadach centralnych obowiązkowy jest odpowiedni nadzór na chorym, obejmujący ocenę wentylacji (częstość i głębokość oddechów), utlenowania krwi (pulsoksymetria) oraz ocenę stopnia sedacji [40].

Powikłania stosowania opioidów

Mimo, że skuteczność opioidów w terapii bólu pooperacyjnego nie podlega dyskusji, należy pamiętać o działaniach niepożądanych i ewentualnych powikłaniach ich stosowania. Duże badanie pokazało, że u 12% osób otrzymujących opioidy w okresie pooperacyjnym wystąpiły działania niepożądane związane ściśle z ich stosowaniem, co wpłynęło bezpośrednio na wydłużenie i zwiększenie kosztów hospitalizacji. Ryzyko powikłań było tym większe im większe dawki opioidów stosowano. Częściej występowały one w pew-

nych grupach chorych takich jak: osoby w podeszłym wieku, chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), bezdechem sennym, astmą oraz otyli. Jedyną słuszną strategią eliminacji powikłań, jest analgeza multimodalna, oraz analgeza prewencyjna, w celu osiągnięcia efektu zmniejszenia dawek opioidów [1].

ZNIECZULENIE REGIONALNE W TERAPII BÓLU POOPERACYJNEGO

Analgeza zewnątrzoponowa

Ostatnio opublikowane dane wskazują, że korzyści ze znieczulenia zewnątrzoponowego nie są tak znaczące jak wcześniej sądzono. Chociaż skuteczność łagodzenia bólu przy użyciu tej metody jest znakomita, a korzyści ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zmniejszenie powikłań płucnych, u chorych dużego ryzyka poddawanych rozległym operacjom naczyniowym, torakochirurgicznym i kardiochirurgicznym są znaczące, to stosowanie technik znieczulenia zewnątrzoponowego staje się mniej powszechne. Istnieje kilka powodów spadku popularności tej inwazyjnej, kosztownej i pracochłonnej techniki:

- niewiele dowodów na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej,
- mało przekonujące dowody na zmniejszoną śmiertelność w grupie chorych z małym i średnim ryzykiem,
- postęp w zakresie technik operacyjnych wykonywanych w systemie krótkoterminowym,
- konieczność szybkiego uruchamiania chorych po operacji i wdrożenia wczesnej rehabilitacji,
- powszechne stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej,
- coraz więcej dowodów na skuteczność mniej inwazyjnych metod analgezji regionalnej nawet do rozległych operacji,
- brak przekonujących dowodów opłacalności znieczulenia zewnątrzoponowego, pomimo stosowania tej metody od dziesięcioleci,
- rosnąca liczba roszczeń sądowych związanych z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi.

Znieczulenie zewnątrzoponowe pozostaje nadal złotym standardem dla łagodzenia bólu porodowego. Podzielone są opinie co do jego wykorzystania w ortopedii i torakochirurgii, gdyż i w tych dziedzinach użyteczność metod alternatywnych, jak ciągle blokady obwodowe czy nasiękowe, znacząco się zwiększa [41].

Blokady obwodowe

Wytyczne postępowania w bólu pooperacyjnym wyraźnie podkreślają znaczenie analgezji multimodalnej, której nieodzownym składnikiem powinno być znieczulenie miejscowe (blokady regionalne), stosowane wszędzie tam, gdzie jest to możliwe. Wskazania do stosowania ciągłych blokad obwodowych w celu łagodzenia bólu w okresie okołoperacyjnym u pacjentów hospitalizowanych i znie-

czulanych w trybie ambulatoryjnym rozszerzyły się znacznie poza ortopedię. Techniki te są wykorzystywane nie tylko do kontroli bólu u chorych poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym z obrębie kończyn górnych i dolnych, ale także w celu zapewnienia analgezji okołoperacyjnej u osób poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej, zabiegom z zakresu chirurgii plastycznej, w obrębie klatki piersiowej, urologicznym, ginekologicznym i w chirurgii urazowej.

W schematach stosowania środków znieczulających działających miejscowo i ich adjuwantów należy wziąć pod uwagę stan chorego przed i po zabiegu, charakter i natężenie stresu związanego z zabiegiem oraz szanse na jak najszybszy powrót do zdrowia. Stosowanie ciągłych blokad obwodowych pozwala na zmniejszenie zużycia opioidów i redukcję ich działań niepożądanych, przyspieszając zdrowienie, a u wielu osób skracając czas pobytu w szpitalu. Ciągłe blokady obwodowe okazały się bardziej bezpieczną alternatywą dla znieczulenia zewnątrzoponowego, u chorych otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową.

Wskazania do zastosowania ciągłych blokad obwodowych obejmują: uśmierzanie bólu okołoperacyjnego, bólu powstałego w wyniku urazu oraz leczenie bólu przewlekłego. W ciągu ostatnich 12 lat stosowanie ciągłych blokad obwodowych zyskało znaczną popularność w uśmierzaniu ostrego bólu pooperacyjnego po rozległych zabiegach ortopedycznych i torakochirurgicznych, u dorosłych i dzieci, szczególnie w kontekście multimodalnego podejścia do terapii bólu pooperacyjnego. Zainteresowanie blokadą nerwów obwodowych wzrasta również ze względu na potencjalne działanie przeciwzapalne oraz obawę przed wystąpieniem ciężkich powikłań wykonywania blokad centralnych u osób u których stosowane są leki przeciwkrzepliwne.

Oprócz humanitarnych i ekonomicznych aspektów skutecznego leczenia bólu, stosowanie ciągłej blokady obwodowej zapewnia lepszą kontrolę bólu pooperacyjnego niż PCA, zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy i związane z ich stosowaniem powikłania, pozwalając na wcześniejszą mobilizację i rehabilitację, skracając czas hospitalizacji i całkowite koszty leczenia [42]. Większość badaczy jest zgodna, że zużycie opioidów zmniejsza się o 40-70% przy równoczesnym stosowaniu ciągłych blokad obwodowych w porównaniu do samego PCA. Kolejną zaletą stosowania ciągłych blokad obwodowych u osób znieczulanych w trybie ambulatoryjnym, jest zmniejszanie częstości nieprzewidzianych i ponownych przyjęć, co znacząco redukuje związane z tym koszty [43].

Stosowane do niedawna techniki umieszczania cewników okołonerwowych, „na ślepo” (splot lędźwiowy, czy przestrzeń przykręgową) oraz techniki związane z wywoływaniem parestezji, zostały obecnie zastąpione przez techniki stymulacji, czy USG (czasem łącznie ze stymulacją), celem zwiększenia skuteczności blokady [44]. Porównanie tych

technik potwierdza koncepcję, że stosowanie USG skracając czas potrzebny na umieszczenie cewnika okołonerwowego, zmniejsza ryzyko nakłucia naczyń, redukuje zapotrzebowanie na opioidy i zmniejsza wymaganą objętość miejscowych środków znieczulających. Zastosowanie nowszej generacji leków znieczulenia miejscowego (LZM), jak np. ropiwakainy, przyczyniło się do zmniejszenia działań toksycznych tych leków. Zalecane jest stosowanie różnych stężeń, szybkości infuzji i sposobów podawania wymienionych leków (wlew ciągły, kontrolowany przez pacjenta, kombinacja obu tych technik, bolus), celem ustalenia minimalnej dawki analgetycznej, dostosowując indywidualnie do danej procedury [45].

Trudne jest opracowanie jednego standardowego protokołu dla wszystkich chorych, który uwzględniłby miejsce wykonania infuzji, farmakokinetykę miejscowo działających środków znieczulających, typ przeprowadzonego zabiegu, potrzebę dodatkowego stosowania środków p/bólowych, potrzebę szybkiego powrotu do sprawności po zabiegach ortopedycznych i oczekiwaną długość hospitalizacji. Przykładem może być ropiwakaina, zwykle stosowana w stężeniu 0,2%, jednak czasem zaleca się zmniejszenie stężenia do 0,1% lub zwiększenie do 0,5%.

Wskazania do stosowania ciągłych blokad obwodowych obejmują: rozległe zabiegi ortopedyczne, rozległe urazy kończyn górnych i dolnych, zabiegi reimplantacyjne w obrębie kończyn górnych i dolnych, plastykę stawu ramiennego, łokciowego, kolanowego i skokowego oraz przedłużoną intensywną rehabilitację w obrębie kończyn górnych i dolnych, zabiegi z zakresu chirurgii plastycznej, chirurgii piersi, torakochirurgii, chirurgii urologicznej, chirurgii w obrębie jamy brzusznej i miednicy, a także wielomiejscowe złamania żeber (tabela 2).

Chirurgia kończyn dolnych. Wskazania do ciągłej blokady wybranego nerwu kończyny dolnej zależą od procedury. W większości przypadków wystarczy pozostawienie cewnika w okolicy jednego nerwu do kontroli bólu pooperacyjnego. Po operacji uda czy stawu kolanowego można pozostawić cewnik w okolicy splotu lędźwiowego i/lub nerwu udowego. Po operacji w obrębie stopy lub kostki cewnik pozostawiamy w okolicy n. kulszowego, w jego odcinku podkolanowym [20]. Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ciągłej blokady splotu lędźwiowego (z dostępu tylnego) w leczeniu okołoperacyjnym po zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego [46]. Technika ta okazała się bardziej skuteczna niż ciągły blok udowy i dożylny stosowanie opioidów w systemie PCA [47]. Mimo, że ciągły blok udowy (blokada 3 w 1) jest nadal zalecany w uśmierzaniu bólu po całkowitej endoprotezoplastyce stawu biodrowego, nowe badania dowodzą większych korzyści z zastosowania blokady splotu lędźwiowego [48].

– **Całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego.** Dotychczas zaproponowano kilka technik wykonywania

ciągłej blokady nerwów w uśmierzaniu bólu w okresie okołoperacyjnym po zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego, między innymi ciągły blok udowy oraz ciągłą blokadę splotu lędźwiowego [45]. Zaproponowano również blokadę nerwu kulszowego. Połączenie metody ciągłej blokady nerwu udowego i kulszowego stanowi alternatywę dla znieczulenia zewnątrzoponowego [49].

– **Operacje w obrębie stawu skokowo-goleniowego.** Do tej operacji wskazana jest ciągła blokada n. kulszowego, celem okołoperacyjnego uśmierzania bólu. Polecane dojście to podkolanowe boczne lub tylne.

Operacje w obrębie kończyn górnych. Do większości operacji w obrębie stawu ramiennego, polecany jest dostęp między mięśniami pochyłymi [50, 51]. Wykonanie ciągłej blokady (pomocne jest USG, celem kontroli położenia cewnika) zapewnia bardziej skuteczną analgezję pooperacyjną, zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy oraz poprawia jakość snu w porównaniu z pojedynczymi bolusami [52]. Dla większych operacji wykonywanych poniżej stawu ramennego, zarówno dojście nadobojczykowe, podobojczykowe jak i pachowe stanowią równoważne alternatywy (skuteczność wymienionych metod zapewnia USG). Jednak jeśli wskazane jest utrzymanie cewnika na dłuższy czas po operacji, dojście podobojczykowe, zapewnia lepszą stabilność cewnika i daje mniejszy dyskomfort pacjenta. Cewniki zakładane z dojścia nadobojczykowego i pachowego celem zapewnienia przedłużonej analgezji pooperacyjnej, należy tunelizować, co zapobiega ich przemieszczeniu.

Chirurgia ambulatoryjna

Zastosowanie ciągłej blokady wybranego nerwu u osób poddawanych zabiegom w trybie ambulatoryjnym, rozszerzyło się znacznie na świecie w przeciągu ostatnich kilku lat. Coraz więcej procedur dotyczących klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy czy operacji urologicznych będzie przeprowadzana w systemie krótkoterminowym. W ocenie ekspertów, blokada przykręgową ciągłą zapewnia dobrą analgezję okołoperacyjną i pokrywa zapotrzebowanie na analgezję po operacjach klatki piersiowej (w tym operacjach sutka), urologicznych i wybranych brzusznych [53].

Operacje w obrębie klatki piersiowej

Po operacjach w obrębie klatki piersiowej, zalecana jest technika ciągłej analgezji przykręgowej (PVB, paravertebral blockade), zapewniająca skuteczniejszą kontrolę bólu zarówno podczas kaszlu jak i w spoczynku, mniejsze zapotrzebowanie na opioidy, poprawę wentylacji oraz mniejszy odsetek nudności i wymiotów pooperacyjnych oraz stabilność ciśnienia tętniczego w porównaniu z analgezą zewnątrzoponową [54]. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazaniem do założenia cewnika zewnątrzoponowego, a nie wyklucza zastosowania blokady przykręgowej (*paravertebral blockade*, **PVB**). Do analgezji po

operacjach w obrębie klatki piersiowej, cewnik PVB po jednej stronie klatki jest umieszczany na wysokości Th 4. Inne wskazania do zastosowania cewnika do jednostronnego bloku PVB zawierają całkowitą lub częściową nefrektomię (Th 8) lub wybrane operacje wątroby (Th 6). Umieszczenie obustronne cewników PVB na poziomie Th 8 – 10 jest zalecane do analgezji po operacjach resekcji jelita grubego, liposukcji brzucha, resekcji trzustki, wątroby, cystektomii i histerektomii (włącznie z usunięciem węzłów chłonnych).

Antykoagulacja a ciągła blokada nerwowe

Istnieje dużo kontrowersji związanych z tym zagadnieniem. Najnowsze wytyczne *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* dotyczące znieczulenia regionalnego u osób otrzymujących terapię przeciwkrzepliwą i/lub trombolityczną, zalecają stosowanie tych samych wytycznych w przypadku blokad obwodowych, co w blokadach centralnych, jednak wyłącznie w przypadku terapii łączonej z lekami trombolitycznymi [55].

Zgodnie z trendami obserwowanymi w wytycznych światowych należy rozróżnić dawki leków przeciwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce od tych, które są zalecane w terapii już istniejącego zagrożenia zakrzepicą i zatorowością. Mimo, że niewiele jest prac randomizowanych i prospektywnych, to jednak z ich lektury wynika, że u chorych poddanych profilaktyce Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej (ŻCZZ), u których zastosowano blokady obwodowe, nie zanotowano żadnych poważnych powikłań krwotocznych, przy stosowaniu następujących zasad:

- blokady wykonane są 12 godzin po ostatniej dawce enoksaparyny oraz 24 godziny po ostatniej dawce fondaparynuksu (o ile wartość INR \leq 2,0).
- profilaktyka ŻCZZ może być zainicjowana po wykonaniu blokady (jeśli nie była powikłana uszkodzeniem naczynia krwionośnego).
- cewnik okołonerwowy może być usunięty niezależnie od rodzaju leku zastosowanego do profilaktyki i czasu jego działania, a także niezależnie od wartości INR.
- okres pozostawiania cewnika w okolicy powinien być limitowany czasem koniecznym do kontroli bólu [56].

W jednym z opublikowanych ostatnio doniesień nie stwierdzono krwawienia u żadnego z 6935 chorych poddanych różnym blokadom obwodowym, z równoczesną profilaktyką przeciwzakrzepową [57]. Podobne dane pochodzą z doniesienia, gdzie zastosowanie ciągłych blokad PVB u osób, którym podawano enoksaparynę, również nie skutkowało powikłaniami krwotocznymi [58].

ADJUWANTY W TERAPII MULIMODALNEJ

Adjuwanty w terapii bólu ostrego to leki stosowane pierwotnie w monoterapii w innych poza bólem ostrym wskazaniach, w przypadku których udowodniono skuteczność

w łagodzeniu bólu ostrego. Zaleca się ich stosowanie drogą dożylną lub enteralną, w połączeniu z innymi analgetykami, zgodnie z koncepcją analgezji multimodalnej. W zróżnicowanej pod wieloma względami grupie adjuwantów znajdują się m. in.: ketamina, klonidyna, lidokaina stosowana dożylnie, gabapentynoidy.

Ketamina

Wśród antagonistów NMDA, okołooperacyjne, małe dawki ketaminy zapewniają skuteczną prewencję bólu, z dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, jednak koniecznym jest stałe monitorowanie i ścisły nadzór pooperacyjny.

Klonidyna

Klonidyna ma udowodnione działanie oszczędzające dawkowanie opioidów, lecz takie działania uboczne jak bradykardia i hipotensja ograniczają jej stosowanie jedynie do wybranych pacjentów, i wymuszają rozszerzone monitorowanie i ścisły nadzór pooperacyjny.

Lidokaina

Lidokaina jest amidowym lekiem znieczulenia miejscowego, posiadającym właściwości antynocycyptywne, antyarytmiczne, przeciwkrzepliwe, przeciwzapalne i poprawiające gojenie ran. Zasługuje ona na umieszczenie w grupie leków adjuwantowych. O bezpieczeństwie stosowania okołooperacyjnego lidokainy świadczy analiza 16 badań, randomizowanych, podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo, gdzie zastosowano ujednoczone dawkowanie lidokainy (30 min przed operacją: 1,5 mg kg⁻¹, w trakcie zabiegu wlew ciągły 1,5-3 mg kg⁻¹, pooperacyjnie 1-3 mg kg⁻¹), w których udowodniono brak poważnych działań niepożądanych i powikłań takiej terapii [59]. W odróżnieniu od mechanizmu działania opioidów, skuteczność przeciwbólowa lidokainy wydaje się być niezależna od fizjologicznych dróg przewodzenia bólu i wpływu na kanały sodowe. Panuje pogląd, że środek ten powoduje zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia w neuronach kory czuciowej, co może odpowiadać za efekt przeciwbólowy [60]. Badania kliniczne wykazały skuteczność analgetyczną lidokainy podawanej w okresie okołooperacyjnym i poprawę funkcji motorycznej pęcherza moczowego po zabiegach radykalnej prostatektomii [61], a w operacjach brzusznych (laparoskopowych i laparotomiach), znamienne mniejszy odsetek atonii i niedrożności pooperacyjnych jelit, nudności i wymiotów, co przełożyło się na skrócenie czasu hospitalizacji. Okołooperacyjne zastosowanie lidokainy spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy o 40% [62]. Oprócz efektu analgetycznego, dożylnie stosowana lidokaina hamuje odpowiedź zapalną indukowaną zabiegiem operacyjnym. Uważa się, że wynikiem jej stosowania w okresie pooperacyjnym jest zmniejszenie osoczowych stężeń IL-6, IL-8, C3a, IL-1ra, CD11b, L – i P-selektyny [63]. Ponadto uważa się, że skuteczność analgetyczna lidokainy może być znacząco większa w bólu

trzewnym niż bólu somatycznym. Lidokaina swój efekt analgetyczny zawdzięcza raczej mechanizmowi antyhiperalgezji, niż bezpośredniemu działaniu przeciwbólowemu. W dostępnych badaniach porównujących analgezję zewnątrzoponową z systemowo podawaną lidokainą, nie zanotowano tak spektakularnego efektu analgetycznego czy efektu redukcji poziomu cytokin prozapalnych, jak i wcześniejszego powrotu funkcji motorycznej pęcherza moczowego czy jelit. Jednak wobec wielu przeciwwskazań i powikłań analgezji zewnątrzoponowej, systemowo podawana lidokaina, może stanowić pewien substytut znieczulenia zewnątrzoponowego, szczególnie u osób poddawanych zabiegom w obrębie jamy brzusznej [64, 65].

Wszystkie prace, w których podnoszona jest skuteczność lidokainy, podkreślają, że istotą jest prawidłowe okołooperacyjne dawkowanie (podane wyżej), tak by osiągnąć stężenie w surowicy między 1,1 – 4.2 µg ml⁻¹ [64]. Należy przy tym pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych, o czym należy uprzedzić chorych. Zalicza się do nich senność, uczucie zmęczenia, nudności, drętwienie warg, metaliczny smak w ustach i zawroty głowy [66].

Gabapentanoidy

Ta grupa leków dzięki mechanizmowi działania stanowi unikalną alternatywę w terapii pomocniczej bólu. Wiąże się z podjednostką α2-δ kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym, co zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników o działaniu pronocycyptywnym. Są stosowane jako leki przeciwpadaczkowe oraz w leczeniu bólu neuropatycznego. Jednak dzięki licznym badaniom zarówno na zwierzętach, jak i w toku badań klinicznych udowodniono ich antynocycyptywne działanie i skuteczność w okołooperacyjnym uśmierzaniu bólu. Inni badacze sugerują ich właściwości sedatywne, które mogą stanowić dodatkowe działanie korzystne dla chorego z bólem. Pregabalina, w porównaniu z gabapentyną, cechuje się większą biodostępnością po podaniu doustnym, większą specyficznością działania na kanały wapniowe oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych. Badania kliniczne nad bólem ostrym wykazały przydatność i użyteczność tych leków w terapii neuropatycznego bólu ostrego, co pozwala na zmniejszenie dawek opioidów i w konsekwencji osłabienie ich działań niepożądanych, jak i wcześniejsze uruchomienie po zabiegu i skrócenie hospitalizacji. W dłuższej obserwacji stwierdzono mniejszy odsetek pooperacyjnych bólów przewlekłych. Analiza 18 badań, prospektywnych, randomizowanych i zaślepionych dotyczących okołooperacyjnego zastosowania pregabaliny w terapii bólu ostrego pozwoliła na stwierdzenie, że zastosowanie pregabaliny wprawdzie podwyższało ryzyko zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, ale znamienne zmniejszyło się występowanie nudności i wymiotów po operacji. Takie działania niepożądane pregabaliny jak senność, sedacja, zaburzenia widzenia, zaburzenia wentylacji pod postacią spłycenia i zwolnienia oddechu, częściej występują u osób w podeszłym wieku, z bezdechem sennym

oraz z zaburzeniami czynności nerek. Wraz z pojawieniem się najnowszych dowodów, należy podnieść fakt, że bilans korzyści w stosunku do działań niepożądanych stosowania pregabaliny faworyzuje tylko część pacjentów do wybranych zabiegów chirurgicznych, po indywidualnej ocenie. Dalsze badania w tej dziedzinie wciąż trwają i będą stanowić podstawę dla przyszłych wytycznych [67].

Gabapentyna. Lek ten w monoanalgezji pooperacyjnej (w dawce 600 mg 4 h przed operacją i 24 h po operacji) wywołuje porównywalny skutek w uśmierzaniu bólu po laparoskopii jak zastosowany w połączeniu z ketaminą i znieczuleniem miejscowym [68].

Pregabalina. Z metaanalizy dostępnych badań klinicznych przeprowadzonej w 2014 roku wynika, że pregabalina wykazuje znamienne działanie analgetyczne i zapewnia skuteczną kontrolę bólu po operacjach ginekologicznych, przyczyniając się do ograniczenia zapotrzebowania na opioidy i efektów niepożądanych związanych z ich stosowaniem [69,70].

Ostateczne cele w leczeniu ostrego bólu są oparte na dowodach skuteczności przeciwbólowej różnych grup leków, które mają dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, a ich zastosowanie służy ograniczeniu efektów niepożądanego działania opioidów, oraz zapobieganie wystąpienia bólu przewlekłego. Wobec powyższego, systemowo podawana ketamina, magnez, gabapentynoidy, deksametazon, klonidyna, czy lidokaina, mogą znamienne nasilić efekt analgetyczny uznanych środków przeciwbólowych zastosowanych w monoterapii. Z przytoczonych badań wynikają zarówno korzyści ze stosowania adjuwantów jak i rozszerzenie wskazań do ich podawania. Podnoszone jest zgodnie działanie ketaminy, lidokainy, magnezu i gabapentinoidów w mechanizmie hamowania ośrodkowej sensytyzacji, oraz jako składnik analgezji prewencyjnej i analgezji z wyprzedzeniem [71].

Dalsze badania, prospektywne z randomizacją są niezbędne, szczególnie w grupach pacjentów w wieku podeszłym, u dzieci, chorych na bezdech senny oraz z tolerancją na opioidy.

Powyższe zalecenia dotyczące postępowania w bólu pooperacyjnym, zostaną wkrótce rozszerzone o postępowanie w bólu ostrym (nie operacyjnym) oraz w bólu pourazowym.

UŚMIERZANIE BÓLU U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD ROZLEGŁOŚCI URAZU OPERACYJNEGO

Zabiegi operacyjne połączone z niewielkim urazem tkanek – Kategoria I

Zabiegi o małej rozległości, o natężeniu bólu w okresie pooperacyjnym < 4 pkt. wg NRS lub VAS.

Farmakoterapia – przed zabiegiem operacyjnym (analgezja

prewencyjna)

Alternatywnie:

metamizol (1 – 2,5 g) dożylnie lub doustnie

paracetamol (1,0 – 2,0 g) dożylnie lub doustnie

ketoprofen (50 – 100 mg) dożylnie lub doustnie

ibuprofen (200 – 400 mg) doustnie

diklofenak (50 – 100 mg) doustnie

inny lek z grupy NLPZ (doustnie)

Farmakoterapia – po zakończeniu zabiegu operacyjnego:

metamizol (1g –2,5 g, maks. 5 g doba⁻¹)

co 6 – 12 godzin dożylnie lub doustnie

i/lub paracetamol 1,0 g dożylnie lub doustnie co 6 godzin (maks. 4 g doba⁻¹) w połączeniu z lekiem z grupy nieselektywnych NLPZ we wlewie dożylnym lub doustnie

lub selektywny inhibitor COX-2 doustnie

W późniejszym okresie (I doba pooperacyjna) można zastępować leki przeciwbólowe drogą doustną w dawkach frakcjonowanych:

metamizol – 500 mg,

i/lub paracetamol (0,5 – 1 g) skojarzony (lub nie) z jednym z nieselektywnych lub selektywnych NLPZ

ketoprofen (50 mg) p.o., co 6-8 godz.

lub deksketoprofen (25 mg) p.o., co 6-8 godz.

lub diklofenak (50 mg) p.o., co 8 godz,

lub ibuprofen (400 mg) p.o., co 8 godz.

lub naproksen (250-500 mg) p.o., co 8 godz.

lub nimesulid (100mg) p.o., co 12-24 godz.

lub meloksykam (7,5 mg-15 mg) p.o., co 24 godz.


Ponadto w celu ułatwienia prowadzenia pooperacyjnej analgezji u pacjentów operowanych w procedurze 1-dniowej proponuje się zaopatrywanie pacjenta podczas wypisu do domu, w tzw. pakiet lekowy, który zawiera odpowiednie leki przeciwbólowe w odpowiedniej ilości (na okres 3-7 dni) oraz np. leki przeciwwymiotne (gdy stosowane są opioidy), właściwe dla danego rodzaju procedury operacyjnej. Przykładowo u osób

zgłaszających „łagodny” ból pooperacyjny o natężeniu poniżej 4 wg NRS pakiet lekowy powinien zawierać:

paracetamol (40 tabl. a 0,5 g);
dawkowanie 0,5-1 g co 6 godzin przez 4-5 dni

oraz NLPZ np.:

ketoprofen (20 tabl. a 50 mg);
dawkowanie 1 tabl. co 6 godzin przez 4-5 dni

lub deksketoprofen (15 tabl. lub saszetek z granulatem do rozpuszczania a 25 mg);
dawkowanie 1 tabl.  8-12 godzin przez 4-5 dni

lub diklofenak (15 tabl. a 50 mg);
dawkowanie 1 tabl. co 8 godzin przez 4-5 dni

lub ibuprofen (15 tabl. a 400 mg);
dawkowanie 1 tabl. co 8 godzin przez 4-5 dni

lub naproksen (15 tabl. a 500 mg);
dawkowanie 1 tabl. co 8 godzin przez 4-5 dni

lub nimesulid, granulaty do sporządzania zawiesiny, 100 mg, 9 saszetek, dawkowanie 1 saszetka co 12 godzin przez 2-3 dni

lub meloksykam tabletki, 15 mg, 10 szt.
dawkowanie 1 tabl. co 24 godziny przez 2-3 dni

Analgezyja miejscowa

Przed zabiegiem operacyjnym ostryknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem lidokainy 1%, 10 – 20 ml. *lub* bupiwakainy 0,25 – 0,125%, 5 – 10 ml *lub* ropiwakainy 0,2%, 5-10 ml, dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem;

po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponowne ostryknięcie rany;

lub ciągły wlew LZM poprzez zaimplantowany do rany cewnik (z zastosowaniem strzykawki automatycznej *lub* pompy elastomerycznej);

Zabiegi operacyjne połączone z miernym urazem tkanek – Kategoria II

Zabiegi operacyjne w jamie brzusznej bez naruszania ciągłości przewodu pokarmowego oraz otwierania jamy otrzewnej (cholecystektomia, nefrectomia, adrenalectomia), zabiegi ortopedyczne z wyłączeniem zabiegów w obrębie miednicy i klatki piersiowej, oraz rekonstrukcji dużych stawów, zabiegi ginekologiczne, zabiegi urologiczne oraz zabiegi neurochirurgiczne. Poziom natężenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 4 pkt. wg NRS *lub* VAS, czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym utrzymuje się do 3 dni.

Farmakoterapia – przed zabiegiem operacyjnym:

Postępowanie jak w grupie z małym urazem tkanek.

Dodatkowo wybiórczo *lub* łącznie następujące leki:

klonidyna tabletki 75-150 µg na 1 godzinę przed zabiegiem *lub* powolny wlew dożylny 150 µg bezpośrednio przed indukcją znieczulenia

lub deksmedetomidyna 200 µg, powolny wlew dożylny bezpośrednio przed indukcją znieczulenia ogólnego

i/lub gabapentyna doustnie 600 mg 4 godziny przed zabiegiem *lub* pregabalina doustnie-50-75 mg na 1 godzinę przed zabiegiem

i/lub lidokaina 1,5 mg kg⁻¹ powolny wlew dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego

i/lub ketamina 50 mg bolus dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego

Śródoperacyjnie: lidokaina 1,5-3 mg kg⁻¹ h⁻¹

Farmakoterapia – po zakończeniu zabiegu operacyjnego:

metamizol (1 –2,5 g, maks. 5 g doba⁻¹)
co 6 – 12 godzin dożylnie;

i/lub paracetamol 0,5 – 1,0 g dożylnie co 6 godz. w skojarzeniu (*lub* nie) z ketoprofenem (50 –100 mg) we wlewie dożylnym co 12 godz. *lub* deksketoprofenem (50 mg) we wlewie dożylnym co 8 godz.

i/lub lidokaina 0,5-1 mg kg⁻¹ h⁻¹

Dodatkowo w razie bólu, na żądanie chorego – należy podawać małe dawki opioidów dożylnie metodą NCA (okres refrakcji – 10 min.):

tramadol (10– 20 mg)

lub nalbufina (10 mg)

lub morfina (1 – 2 mg)

lub oksykodon (1-2 mg)

Przy braku oczekiwanej skuteczności powyższego postępowania, zaleca się zastosować metodę PCA w formie dożylnej podaży opioidów:

oksykodon dawka bolusa 0,03 mg kg⁻¹, czas refrakcji 5-10 minut

i/lub morfina dawka bolusa 0,5-2,5 mg, czas refakcji 5-15

minut*

i/lub fentanyl dawka bolusa 20-50 µg, czas refrakcji 5-10 minut

i/lub sufentanyl dawka bolusa 4 µg, czas refrakcji 10 minut

lub nalbufina dawka bolusa 1-3 mg, czas refrakcji 6-10 minut

lub tramadol dawka bolusa 10-25 mg, czas refrakcji 5-10 minut

*możliwość łączenia oksykodonu z:

morfiną

lub z fentanylem

lub z sufentanylem

Od 2. doby po operacji można zastosować leki przeciwbólowe drogą doustną (przy braku przeciwwskazań do podażu tą drogą), w następujących dawkach frakcjonowanych:

Nieopiodowe:

metamizol – 500 mg (maks. 5 g doba⁻¹)

i/lub paracetamol – 500 mg (maks. 4 g doba⁻¹)

łącznie (lub nie) z NLPZ:

diklofenak – 50 mg (maks. 200 mg doba⁻¹),

lub ketoprofen – 50 mg (maks. 200 mg doba⁻¹),

lub deksketoprofen – 25 mg (maks. 75 mg doba⁻¹),

lub naproksen – 250-500 mg (maks. 1250 mg doba⁻¹),

lub nimesulid – 100 mg (maks. 200 mg doba⁻¹),

i/lub meloksykam – 15 mg (maks. 15 mg doba⁻¹).

Opioidowe:

tramadol 5-20 kropli co 6-8 godzin (maks. 400 mg doba⁻¹)

lub oksykodon 10-20 mg, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (maks. 10-20 mg co 12 godzin)

lub buprenorfina 0,2-0,4 mg co 6-8 godzin (maks. 2,4 mg doba⁻¹)

W razie wystąpienia nudności *i/lub* wymiotów: metoklopramid (p.o.) 10 mg co 6-8 godzin *i/lub* ondansetron (p.o.) 4 mg co 8-12 godzin.

Uwaga! Metoklopramid i ondansetronu nie stosować u chorych otrzymujących tramadol. W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów u pacjentów leczonych tramadolem można podać jako lek przeciwwymiotny małe dawki lewomepromazyny (12,5 – 50 mg dożylnie)

Analgezja miejscowa:

Przed zabiegiem operacyjnym (w celu indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem) ostryknięcie przewidywanej linii cięcia

lidokainą 1%, 10 – 20 ml (weryfikacja całkowitej dawki lidokainy jeśli zastosowano wlew dożylny)

lub bupiwakainą 0,25 – 0,125% 5 – 10 ml,

lub ropiwakainą 0,2% 5-10 ml

Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju:

ostryknięcie brzegów rany roztworem LZM (leki i dawki j.w.)

lub ciągły wlew LZM poprzez zaimplantowany cewnik (Dawkowanie Tabela I)

– do rany pooperacyjnej :

– w okolicę nerwów obwodowych

– w okolicę splotów:

– do przestrzeni przykręgowej

– do jamy opłucnowej

Zabiegi operacyjne połączone ze znacznym i rozległym urazem tkanek – Kategoria III i IV

Zabiegi operacyjne w obrębie jamy brzusznej z otwarciem otrzewnej, zabiegi w obrębie miednicy, kręgosłupa, operacje rekonstrukcji dużych stawów, zabiegi kardio i torakochirurgiczne oraz zabiegi obejmujące więcej niż jedną jamę ciała (klatka piersiowa, brzuch, miednica). Przewidywany poziom natężenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 6 pkt. wg NRS lub VAS, przy czasie trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym dłuższym niż 5 dni. Należy przyjąć jako zasadę stosowanie analgezji multimodalnej, weryfikowanej stopniem natężenia bólu mierzonego regularnie przy zastosowaniu wybranej skali. Przy doborze każdego ze składników analgezji multimodalnej, należy kierować się zasadą braku przeciwwskazań dla każdego z leków, odpowiednim dawkowaniem oraz mieć na względzie, że niektóre leki zalecane w aktualnych wytycznych, w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) nie posiadają wskazań do terapii bólu pooperacyjnego.

Farmakoterapia – przed zabiegiem operacyjnym (analgezyja prewencyjna)

metamizol (1 – 2,5 g) dożylnie lub doustnie,

paracetamol (1,0 – 2,0 g) dożylnie lub doustnie,

ketoprofen (50 – 100 mg) dożylnie lub doustnie,

ibuprofen (200 – 400 mg) doustnie,

diklofenak (50 – 100 mg) doustnie,

inny lek z grupy NLPZ (doustnie).

Dodatkowo wybiórczo lub łącznie następujące leki:

– klonidyna tabletki 75-150 µg na 1 godzinę przed zabiegiem lub powolny wlew dożylny 150 µg bezpośrednio przed indukcją znieczulenia

lub deksmedetomidyna 200 µg, powolny wlew dożylny bezpośrednio przed indukcją znieczulenia ogólnego

– gabapentyna doustnie 600 mg 4 godziny przed zabiegiem,

lub pregabalina doustnie – 50-75 mg na 1 godzinę przed zabiegiem,

– lidokaina 1,5 mg kg⁻¹ mc powolny wlew dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego,

– ketamina 50 mg bolus dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego,

Śródoperacyjnie: lidokaina 1,5-3 mg kg⁻¹ h⁻¹

Farmakoterapia – po zakończeniu zabiegu operacyjnego:

metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g doba⁻¹) co 6 – 12 godzin dożylnie;

i/lub paracetamol 0,5 – 1,0 g dożylnie co 6 godz. w skojarzeniu (lub nie) z ketoprofenem (50 – 100 mg) we wlewie dożylnym co 12 godz.

lub deksketoprofenu (50 mg) we wlewie dożylnym co 8 godz.

lidokaina we wlewie dożylnym 0,5-1 mg kg⁻¹ h⁻¹

ciągły dożylny wlew opioidu (np. morfina, oksykodon, fentanyl, sufentanyl, nalbufina) – w dawce ustalonej „metodą miareczkowania”

– morfina pojedynczy bolus dożylny 2,5 – 10 mg, po 4-6 godzinach dawkę można powtórzyć, wlew ciągły 0,8-2,5

mg h⁻¹, PCA dawka bolusowa 0,5-2,5 mg, czas refrakcji 5-15 minut

– oksykodon pojedynczy bolus dożylny 1–10 mg przez 1–2 minuty, po 4 godzinach dawkę można powtórzyć, wlew ciągły 2 mg h⁻¹. PCA dawka bolusowa 0,03 mg kg⁻¹, czas refrakcji 5 – 10 min.

– fentanyl pojedynczy bolus 50-200 µg, po 20-40 minutach dawkę 50 µg można powtórzyć,

wlew ciągły 0,05-0,08 µg kg⁻¹ min⁻¹, PCA – dawka bolusowa 20-50 µg, czas refrakcji 5-10 min

– sufentanyl pojedynczy bolus 0,3 µg kg⁻¹, wlew ciągły 0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹

PCA dawka bolusowa 4 µg, czas refrakcji 10 minut

– nalbufina pojedynczy bolus dożylny 0,1-0,3 mg kg⁻¹ (maksymalnie 20 mg), po 3 – 6 godzinach dawkę można powtórzyć, wlew ciągły: 0,04-0,32 mg kg⁻¹ h⁻¹. PCA dawka bolusowa 1-3 mg, czas refrakcji 6-10 minut.

Należy pamiętać o konieczności uśmierzania tzw. bólów przebijających, poprzez zastosowanie dodatkowych dawek opioidów:

– morfiny 1-2 mg iv, można powtórzyć po 10 – 15 minutach;

– oksykodonu 1-2 mg iv, można powtórzyć po 15 minutach.

W kolejnych dobach pooperacyjnych należy modyfikować postępowanie przeciwbólowe z doby okołoperacyjnej w oparciu o badanie poziomu natężenia bólu z użyciem wybranej skali.

Z wyłączeniem operacji z otwarciem jamy otrzewnej i naruszających ciągłość przewodu pokarmowego, należy rozważyć użycie drogi enteralnej (doustnej) stosowanych leków przeciwbólowych.

Nieopiodowe:

metamizol – 500 mg, (maks. 5 g doba⁻¹)

i/lub paracetamol – 500 mg (maks. 4 g doba⁻¹)

łącznie (lub nie) z NLPZ

diklofenak – 50 mg (maks. 200 mg doba⁻¹),

lub ketoprofen – 50 mg, (maks. 200 mg doba⁻¹)

lub deksketoprofen – 25 mg, (maks. 75 mg doba⁻¹),

lub naproksen – 250 – 500 mg (maks. 1250 mg doba⁻¹),

lub nimesulid – 100 mg (maks. 200 mg doba⁻¹)

lub meloksykam – 15 mg (maks. 15 mg doba⁻¹)

Opiodowe:

tramadol 5-20 kropli co 6-8 godzin (maks. 400 mg doba⁻¹)

lub oksykodon 20-40 mg tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (maks. 20-40 mg co 12 godzin)

lub buprenorfina 0,2-0,4 mg (s.l.) co 6-8 godzin (maks. 2,4 mg doba⁻¹)

W razie wystąpienia nudności i/lub wymiotów: metoklopramid (p.o.) 10 mg co 6-8 godzin i/lub ondansetron (p.o.) 4 mg co 8-12 godzin.

Uwaga! Metoklopramidu i ondansetronu nie stosować u chorych otrzymujących tramadol. W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów u pacjentów leczonych tramadolem można podać jako lek przeciwwymiotny małe dawki lewomepromazyny (12,5 – 50 mg dożylnie)

Analgezyja miejscowa

W większości przypadków w tej grupie zabiegów, analgezyja regionalna jest kontynuacją znieczulenia operacyjnego. Ciągła analgezyja zewnątrzoponowa, włącznie z metodą PCEA, z zastosowaniem LZM i opioidów jest obecnie polecana tylko do wybranych operacji (Tabela 3, 4)

Inne ciągłe techniki regionalne

– podpajęczynówkowa, (ropiwakaina izobaryczna 0,2%, dawka początkowa 1 ml h⁻¹, dawka bolusowa 0,5 ml, czas refrakcji 30 min.); morfina 0,25 – 1 mg, wyłącznie pojedyncze dawki (szczyt działania po 20-60 minutach, czas działania analgetycznego utrzymuje się do 8-12 godzin)

– przykręgową, (dawkowanie Tabela 2)

– TAP (*Transversus Abdominis Plane*) blok (6 – 8 ml h⁻¹ stro-na-1 ropiwakaina 0,2%)

– blokady obwodowe (dawkowanie Tabela 2)

Tabela 2 Ciągła blokada nerwów obwodowych w okresie okołoperacyjnym – wskazania, metody, dawkowanie

Zabieg chirurgiczny / uraz	Blok ciągły	Zalecany wlew
Całkowita lub częściowa endoprotezoplastyka stawu ramiennego, plastyka stożka rotatorów, zespół „zamrożonego” (bolesnego) barku, chirurgia mięśnia dwugłowego ramienia, złamania proksymalne kości ramiennej.	Splot ramienny, dostęp między mm. pochyłymi	Wstępny bolus: 20 ml 0,5% ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1-0,3 % lub bupiwakainy 0,125-0,25%
Złamania dystalne kości ramiennej, plastyka stawu łokciowego, złamania i chirurgia kości promieniowej, złamania i chirurgia kości łokciowej, artrodeza nadgarstka, chirurgia reimplantacyjna, rozległe urazy kończyn górnych.	Splot ramienny, dostęp nadobojczykowy, podobojczykowy, pachowy	Wstępny bolus: 20 ml ropiwakainy 0,5%; ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1-0,3% lub bupiwakainy 0,125-0,25%
Jednostronna: torakotomia, rozległa chirurgia piersi (Th 4-5), złamanie żebra, nefrektomia (Th7). Obustronna: laparotomia (Th 8), resekcja pęcherza (Th 10)	Blokada przykręgową w odcinku piersiowym	Wstępny bolus: 15 ml ropiwakainy 0,5% przez cewnik lub 0,375% bupiwakainy, kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1-0,3% lub bupiwakainy 0,125-0,25% przez cewnik
Pierwotna endoprotezoplastyka stawu biodrowego, oraz rewizyjna endoprotezoplastyka stawu biodrowego, złamania kości udowej	Blokada splotu lędźwiowego	Wstępny bolus: 20 ml ropiwakainy 0,2–0,5%; lub bupiwakainy 0,25-0,375%, kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1-0,3%; lub bupiwakainy 0,125-0,25%
Złamania kości udowej, rekonstrukcja więzadła krzyżowego przedniego, całkowita plastyka stawu kolanowego, naprawa rzepki, fizjoterapia bierna i czynna stawu kolanowego.	Blokada nerwu udowego	Wstępny bolus: 20 ml ropiwakainy 0,2–0,5%; lub bupiwakainy 0,25-0,375%, kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1-0,3% lub bupiwakaina 0,125-0,25%
Endoprotezoplastyka stawu kolanowego, rekonstrukcja więzadła krzyżowego tylnego	Blokada nerwu udowego i kulszowego (dojście przezkrzyżowe, pośladowe lub podpośladowe)	Wstępny bolus (po sprawdzeniu odruchu zgięcia grzbietowego stopy): 6–12 ml ropiwakainy 0,2%; lub bupiwakainy 0,125 %, kontynuacja wlewu: 3–8 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1–0,2% lub bupiwakainy 0,125 %
Złamania i chirurgia kości piszczelowej, złamania i chirurgia kości strzałkowej, zespolenia w obrębie stawu skokowego, skokowo-piętowego, endoprotezoplastyka stawu skokowego, plastka korekcyjna palucha koślawego	Blokada nerwu kulszowego (dojście przednie, pośladowe, podpośladowe, lub boczne podkolanowe)	Wstępny bolus (po sprawdzeniu aktywnego odruchu zgięcia grzbietowego stopy): 5–10 ml ropiwakainy 0,2–0,5%; kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1–0,2% lub bupiwakainy 0,125%
Zespolenie w obrębie stawu skokowego; całkowita endoprotezoplastyka stawu skokowego.	Blokada nerwu udowego lub odpiszczelowego i kulszowego	Wstępny bolus: 20 ml ropiwakainy 0,2%; lub bupiwakainy 0,125% kontynuacja wlewu: 5–10 ml h ⁻¹ ropiwakainy 0,1% lub 0,0625% bupiwakainy

Tabela 3 Analgezja zewnątrzoponowa – zalecane leki i dawki

Zabieg	Miejsce wykonania	Dawka początkowa	
Kończyny dolne	L 2-L 3; L 3-L 4	1 – 2 ml na segment	Analgezja ciągła bupiwakaina 0,125% lub ropiwakaina 0,2% + fentanyl 2 µg ml ⁻¹ lub sufentanyl 0,5-1 µg ml ⁻¹ przepływ: 4-8 ml/h
Chirurgia brzucha i miednicy	Th 8-Th 10	Miareczkowanie 5 ml co 10 minut	
Torakochirurgia i operacje w nadbrzuszu	Środek cięcia chirurgicznego-Th 4-Th 8	0,5 ml na segment Dawka wysycająca 5 ml co 10 minut	

Tabela 4. Zastosowanie mieszaniny leku znieczulenia miejscowego (LZM) i opioidu w zewnątrzoponowej analgezji pooperacyjnej

procedury		Ciągły wlew do przestrzeni zewnątrzoponowej
miejsce implantacji cewnika z.o.		
Torakotomia		bupiwakaina 0,1-0,25% + adrenalina 2 µg ml ⁻¹ ropiwakaina 0,2 % + adrenalina 2 µg ml ⁻¹
Th 5-Th 6 Th 6-Th 7 Th 7-Th 8		w połączeniu z fentanyl, bolus 50-100 µg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (2-5 µg ml ⁻¹) lub sufentanyl, bolus 20-30 µg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (0,5-2 µg ml ⁻¹)
Zabiegi w nadbrzuszu i śródbrzuszu		bupiwakaina 0,1 – 0,25% + adrenalina 2 µg ml ⁻¹ ropiwakaina 0,2 % + adrenalina 2 µg ml ⁻¹ w połączeniu z fentanyl, bolus 50-100 µg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (2-5 µg ml ⁻¹) lub sufentanyl, bolus 20-30 µg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (0,5-2 µg ml ⁻¹)
Zabiegi w podbrzuszu i kończynach dolnych		bupiwakaina 0,1-0,25% + adrenalina 2 µg ml ⁻¹ ropiwakaina 0,2 % + adrenalina 2 µg ml ⁻¹ + fentanyl, bolus 50-100 mcg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (5 µg ml ⁻¹) lub sufentanyl, bolus 20-30 mcg, 0,1-0,2 ml h ⁻¹ (1-2 µg ml ⁻¹) lub morfina, bolus 2-4 mg, 8-15 ml h ⁻¹ (0,05 mg ml ⁻¹)
L2-L3, L3-L4		

UŚMIERZANIE BÓLU POOPERACYJNEGO U DZIECI

Leczenie bólu pooperacyjnego stanowi jeden z podstawowych elementów opieki nad dzieckiem poddanym procedurom zabiegowym. Poniższe zalecenia postępowania przeciwbólowego przedstawiają zasady oparte na ocenie stanu pacjentów oraz rodzaju i zakresie zabiegu operacyjnego. Duże zróżnicowanie wieku pacjentów, obecność współistniejących schorzeń jak i zakres wykonywanego zabiegu operacyjnego sprawia, że ujednoczenie sposobu postępowania w praktyce jest bardzo trudne. Przedstawione zalecenia opierają się na dostępnych, klinicznie istotnych dowodach, uwzględniając założenia EBM. Przedstawione zasady zostały opracowane na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie, w tym zaleceń ANZCA z 2010 r. i zaleceń APA z 2012 r.

Ważnym elementem związanym z nocycepcją w grupie noworodków jest wpływ przewlekłej stymulacji bólowej we

wczesnym okresie życia na tzw. późne zachowania bólowe, czyli odległe następstwa nielezonego bólu. Konsekwencją długotrwałej stymulacji bólowej u noworodków jest nie tylko powiększenie obszaru somatosensorycznej kory mózgowej odpowiedzialnej za percepcję bólu, lecz bardziej złożone zmiany obejmujące rozwój zjawiska hipotalgezji na bodźce termiczne z jednoczesną hiperalgezią w obszarach zapalnych. Przez wiele lat pokutowało w świadomości wielu lekarzy oraz różnych środowisk związanych z medycyną przeświadczenie, że dzieci nie odczuwają bólu bądź nie pamiętają doświadczeń z nim związanych. Również zbyt mała wiedza na temat zwalczania bólu, obawy przed niepożądanymi efektami działania opioidów oraz brak standardów postępowania przeciwbólowego miały wpływ na brak lub nieefektywne leczenie przeciwbólowe u dzieci.

Pierwsze receptory czuciowe pojawiają się u dziecka już w 7. tygodniu życia płodowego. W 20. tygodniu ciąży receptory pokrywają całą powierzchnię skóry i śluzówki dziecka. Równo-

częściej w rogach tylnych rdzenia kręgowego ma miejsce proces dojrzewania struktur synaptycznych, który osiąga swoją dojrzałość w 30. tygodniu ciąży. Całkowita mielinizacja włókien nerwowych przewodzących bodźce bólowe zostaje osiągnięta w 37. tygodniu życia płodowego. Rozwój pólkul mózgowych rozpoczyna się w 8. tygodniu ciąży, a od 20. tygodnia każda z nich posiada komplet komórek nerwowych. Oprócz dojrzałości strukturalnej i czynnościowej dróg przewodzenia ważną rolę odgrywają uwalniane neurotransmitery oraz endogenny układ opiodowy. Substancja P, której stężenie w komórkach nerwowych jak i swoista dla niej liczba receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym jest większa niż u osób dorosłych. W 20. tygodniu ciąży komórki przysadki mózgowej zaczynają produkować endorfiny. Po urodzeniu u noworodka stwierdza się 5-krotnie większe stężenie endorfin niż u dorosłego.

Ocena i pomiar natężenia bólu u dzieci

Prawidłowa ocena nasilenia bólu u dzieci jest podstawowym warunkiem postępowania przeciwbólowego adekwatnego do odczuwanych dolegliwości. Dzięki niej chory jest odpowiednio leczony, poprawia się jego komfort zarówno fizyczny jak psychiczny, zmniejsza się ryzyko powikłań, rekonwalescencja trwa krócej. Prowadzi to do skrócenia hospitalizacji, która staje się mniej kosztowna, a rezultaty lepsze. Niestety obecnie brak uniwersalnych narzędzi oceny bólu, które możliwe by były do zastosowania we wszystkich grupach wiekowych. Dotyczy to w szczególności noworodków i dzieci w okresie prewerbalnym, ale również dzieci z upośledzeniem psychoruchowym i zaintubowanych we

wszystkich grupach wiekowych. Większość wytycznych zaleca stosowanie skal oceny natężenia bólu (uwzględnia się parametry fizjologiczne i/lub behawioralne) odpowiednich dla wieku pacjenta i sytuacji klinicznej. U dzieci najczęściej są stosowane skale oparte na samoocenie (*self-report tools*) takie jak: FACES (Wong-Baker), numeryczna (NRS), wizualno-analogowa (VAS) lub oparte na zachowaniu dziecka lub zachowania i parametrów fizjologicznych np.: CRIES, COMFORT, PIPP, FLACC, CRIES, CHEOPS (tab. 5, 6).

Zalecenia ANZCA 2010 [89] z modyfikacjami.

Noworodki:

ból ostry i pooperacyjny – skale PIPP, NFCS, CRIES

intensywna terapia – COMFORT

Niemowlęta i małe dzieci:

ból ostry i pooperacyjny – skale FLACC, CHEOPS, PPPM

intensywna terapia – COMFORT

Dzieci od 4 do 12 roku życia:

ból ostry i pooperacyjny – skale *Faces Pain Score* – Revised, NRS, VAS

intensywna terapia – COMFORT

Tabela 5. Skale oparte na samoocenie (*self-report tools*) [72-74]:

Ból proceduralny	Ból pooperacyjny	Ból związany z chorobą
Skala FACES (Wong-Baker) przeznaczona od 3 do 18 r.ż. Skala <i>Faces Pain Score</i> – Revised – od 4 do 12 r.ż. Skala VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>) I NRS (<i>Numerical Rating Scale</i>) – od 8 r.ż. I wyżej Skala <i>Pieces of Hurt Tool</i> – od 3 do 8 r.ż. MSPCT (<i>The Multiple Size Poker Chip Tool</i>) – od 4 do 6 r.ż.	Skala FACES (Wong-Baker) przeznaczona od 3 do 18 r.ż. Skala <i>Faces Pain Score</i> – Revised – od 4 do 12 r.ż. Skala VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>) I NRS (<i>Numerical Rating Scale</i>) – od 8 r.ż. I wyżej Skala <i>Pieces of Hurt Tool</i> – od 3 do 8 r.ż.	Skala FACES (Wong-Baker) przeznaczona od 3 do 18 r.ż. Skala <i>Faces Pain Score</i> – Revised – od 4 do 12 r.ż. Skala VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>) I NRS (<i>Numerical Rating Scale</i>) – od 8 r.ż. I wyżej

Tabela 6. Skale oparte na zachowaniu dziecka lub zachowaniu i parametrach fizjologicznych [75-88]

	Ból proceduralny	Ból pooperacyjny	Intensywna terapia
Wcześnieiki i noworodki	Skala PIPP (<i>Premature Infant Pain Profile</i>) Skala CRIES Skala NFCS (<i>Neonatal Facial Coding Scale</i>)	Skala PIPP (<i>Premature Infant Pain Profile</i>) Skala CRIES Skala COMFORT	Skala COMFORT
Dzieci i młodzież bez zaburzeń poznawczych	Skala FLACC (<i>Face, Legs, Arms, Cry, and Consolability</i>) – od 1 do 18 r.ż. Skala CHEOPS (<i>Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale</i>) – od 1 do 18 r.ż.	Skala FLACC (<i>Face, Legs, Arms, Cry, and Consolability</i>) – od 1 do 18 r.ż. Skala PPPM (<i>Parents Postoperative Pain Measure</i>)	Skala COMFORT
Dzieci i młodzież z zaburzeniami poznawczymi	Skala NCCPC-R (<i>Non-Communicating Children's Pain Checklist</i>) – od 3 do 18 r.ż. Skala PPP (<i>The Pediatric Pain Profile</i>) – od 1 do 18 r.ż.	Skala NCCPC-PV (<i>Non-Communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version</i>) – od 3 do 18 r.ż. Skala PPP (<i>The Pediatric Pain Profile</i>) – od 1 do 18 r.ż. Skala FLACC – Revised (<i>Face, Legs, Arms, Cry, and Consolability</i>) – od 4 do 18 r.ż.	Skala COMFORT

Rekomendacje APA (Association of Paediatric Anaesthetists) [90]:

noworodki – dzieci do 3 r.ż. – COMFORT, FLACC

dzieci w wieku 4 lat – FPS-R + COMFORT, FLACC

dzieci w wieku 5-7 lat – FPS-R

dzieci powyżej 7 r.ż. – VAS, NRS, FPS-R.

Wadą wszystkich powyższych skal jest składowa zawierająca subiektywność i relatywizm oceny badacza [91]. Wyniki badań ostatnich lat wykazują możliwość obiektywnej oceny natężenia bólu (stresu bólowego) metodą pomiaru fluktuacji przewodnictwa skórnego SCA (*Skin Conductance Algesimeter*, SCA) jako miary pobudzenia układu współczulnego spowodowanego bodźcem bólowym. Aktywacja włókien współczulnych unerwiających gruczoły potowe indukuje uwolnienie zawartości tych gruczołów (tzw. pocenie emocjonalne) i jednocześnie zmniejszenie oporu oraz zwiększenie przewodnictwa skórnego. Szybkie wchłonięcie uwolnionego potu ponownie zmniejsza przewodnictwo. Bodźce bólowe indukują szybkie zwiększenie emocjonalnego pocenia i fluktuacje przewodnictwa skórnego. Kiedy bodziec bólowy ustaje, przewodnictwo skórne natychmiast zmniejsza się. Zmiany te rejestrowane są przez elektrody umieszczone na bogato zaopatrzonej w gruczoły potowe skórze powierzchni podeszwy stopy u noworodka lub niemowlęcia. Powstałe w ten sposób wahania przewodnictwa do-

cierają do jednostki centralnej, gdzie po przekształceniu poddawane są analizie. Przetworzony przez oprogramowanie sygnał wyrażony jest w postaci indeksu (oscylacji/sekundę), który odpowiada natężeniu stresu bólowego (tab. 7) [92].

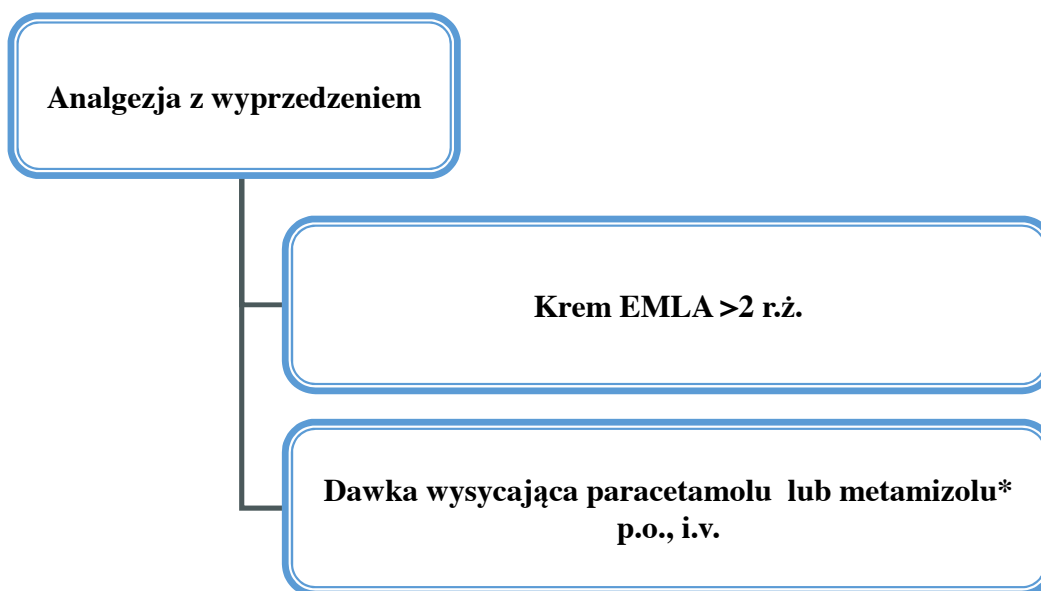
Tabela 7. Metoda pomiaru fluktuacji przewodnictwa skórnego SCA (*Skin Conductance Algesimeter*)

BIAŁY: 0,00 – 0,07 impuls s-1	Noworodek spokojny
JASNO ŻÓŁTY: 0,14 impuls s-1	Noworodek spokojny, niewielka aktywność ruchowa
ŻÓŁTY 0,21 – 0,27 impuls s-1	Noworodek aktywny, możliwość odczucia dyskomfortu
POMARAŃCZOWY: 0,33 impuls s-1	Noworodek prawdopodobnie odczuwa ból/dyskomfort, oceni sytuację
CZERWONY: 0,40-0,70 impuls s-1	Noworodek najpewniej odczuwa ból/dyskomfort

UŚMIERZANIE BÓLU OSTREGO U DZIECI W ZALEŻNOŚCI OD ROZLEGŁOŚCI URAZU OPERACYJNEGO

ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z NIEWIELKIM URAZEM TKANEK (PROCEDURY TZW. „CHIRURGII JEDNEGO DNIA”) – NATĘŻENIE BÓLU W OKRESIE POOPERACYJNYM < 4 PUNKTÓW WG NRS LUB VAS – KATEGORIA I

Farmakoterapia przed zabiegiem operacyjnym – analgezja z wyprzedzeniem



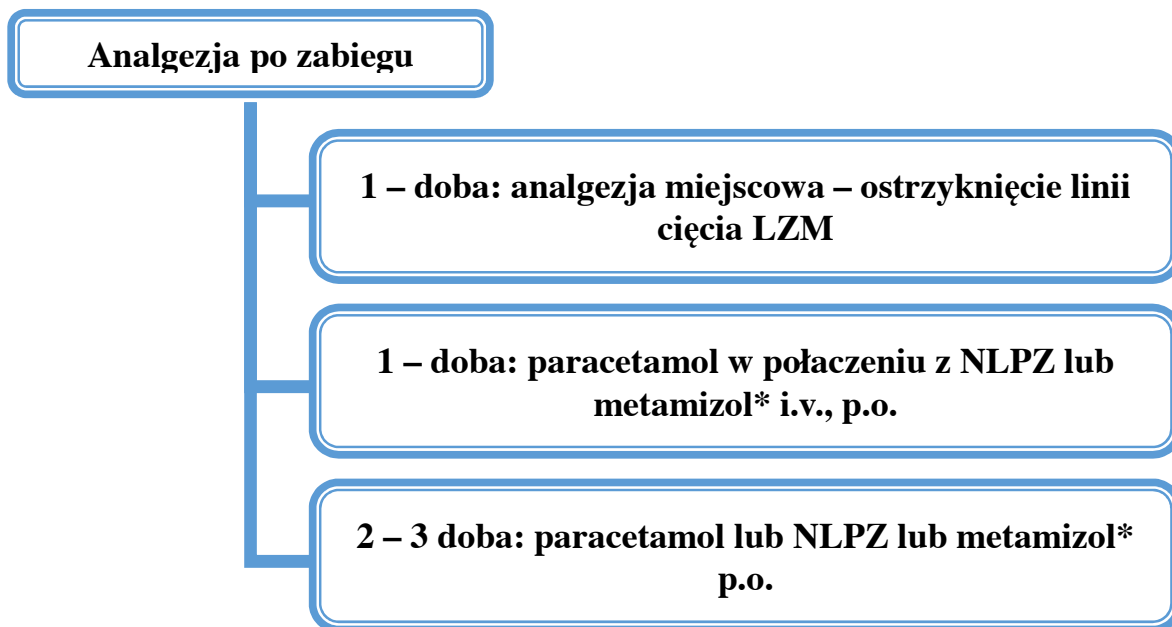
Krem EMLA – stosujemy u dzieci powyżej 2 r.ż., u których można zobaczyć jakąkolwiek żyłę oraz orientacyjnie przewidzieć czas rozpoczęcia znieczulenia. Nie zakładamy kremu EMLA u dzieci bez kontaktu, mających wkłucie, port lub cewnik donaczyniowy, u których nie widać żył.

Dawkowanie:

2 g na 20 cm² skóry przykryć opatrunkiem okluzyjnym na 1-2 godz.

* Metamizol ma rejestrację w zwalczaniu bólu u dzieci powyżej 15 r.ż.

Farmakoterapia po zabiegu operacyjnym



Analgezia miejscowa

Przed zabiegiem operacyjnym ostrzyknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem 1% lidokainy lub 0,25 – 0,5% bupiwakainy (5–10 ml) dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem – nie w przypadku znieczulenia przewodowego.

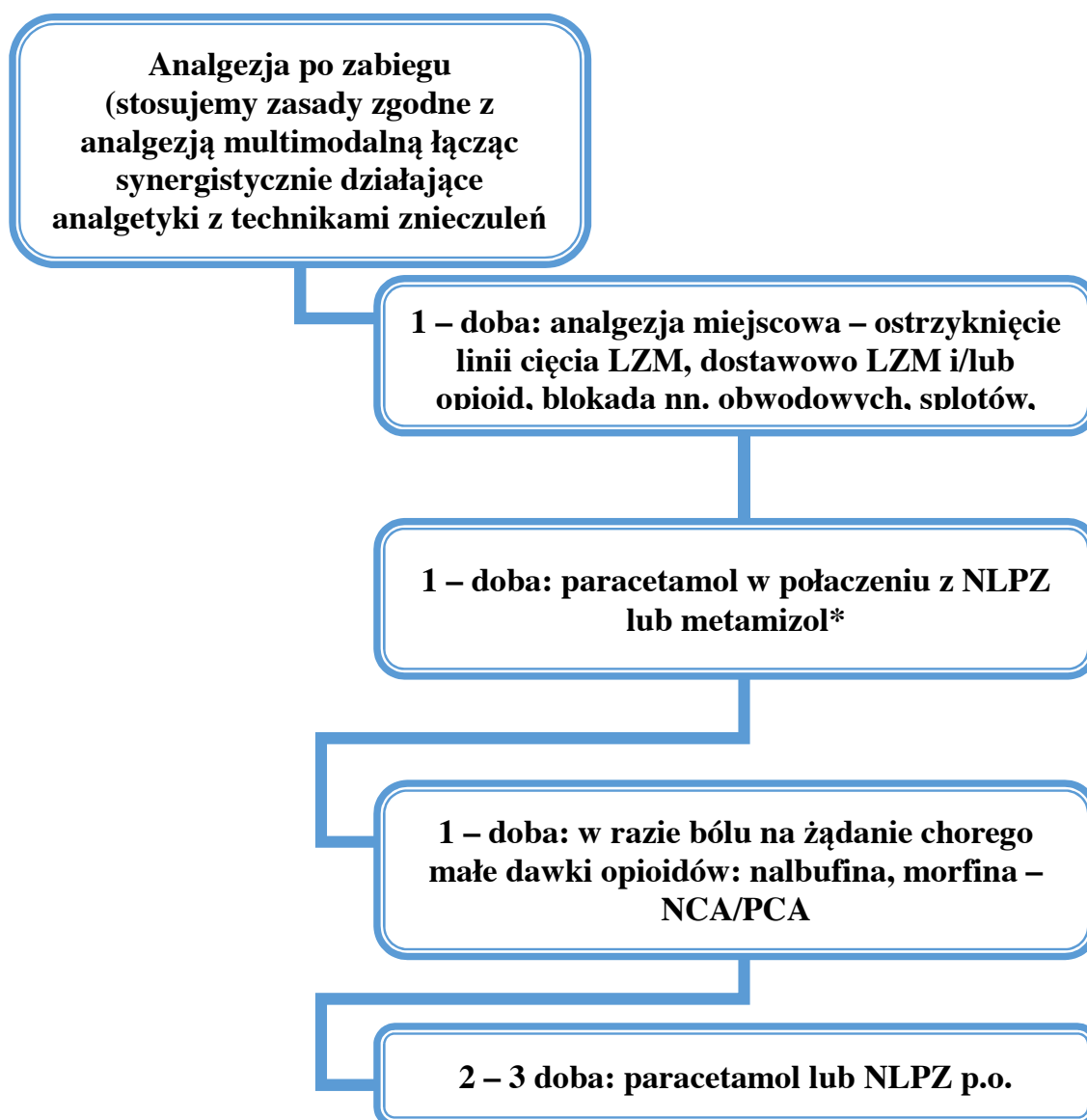
Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponowne ostrzyknięcie rany.

Podanie dostawowe LZM – 5-10 ml 0,25-05% bupiwakainy i/lub opiodu: morfina 1-2-mg lub fentanyl 20-25 mg.

ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z MIERNYM URAZEM TKANEK – NATĘŻENIE BÓLU W OKRESIE POOPERACYJNYM 4-6 PUNKTÓW WG NRS LUB VAS, ALE CZAS TRWANIA DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH W OKRESIE POOPERACYJNYM JEST ZAZWYCZAJ KRÓTSZY NIŻ 3 DNI – KATEGORIA II

Farmakoterapia – przed zabiegiem operacyjnym

postępowanie jak w kategorii I



W 2 – 3 dobie można zastosować leki przeciwbólowe drogą doustną/doodbytniczą w dawkach frakcjonowanych.

Dodatkowo w razie bólu, na żądanie chorego, należy podać małe dawki opioidów – metodą analgezji kontrolowanej przez pielęgniarkę – NCA, bądź przy dostępności odpowiedniego sprzętu metodą PCA z użyciem opioidów.

OBOWIĄZUJE BEZWZGLĘDNIIE STAŁE MONITOROWANIE PODSTAWOWYCH PARAMETRÓW ŻYCIOWYCH: TĘTNA, CZĘSTOŚCI ODDECHÓW, NATĘŻENIA BÓLU, GŁĘBOKOŚCI SEDACJI, DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH !!!

Terapia nudności i wymiotów pooperacyjnych

Metoklopramid: dożylnie $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ co 6-8 godz. do dawki 5 mg – (metoklopramidu nie wolno stosować u osób otrzymujących tramadol)

Ondansetron: dożylnie $0,05\text{-}0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ co 8-12 godz. do dawki 4 mg – (ondansetronu nie wolno stosować u osób otrzymujących tramadol)

Deksametazon: dożylnie $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$ co 8-12 godz. do dawki 5 mg

Analgezja miejscowa

Przed zabiegiem operacyjnym ostrzyknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem 1% lidokainy lub 0,25 – 0,5% bupiwakainy (5–10 ml) dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem – nie w przypadku znieczulenia przewodowego.

Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponowne ostrzyknięcie rany.

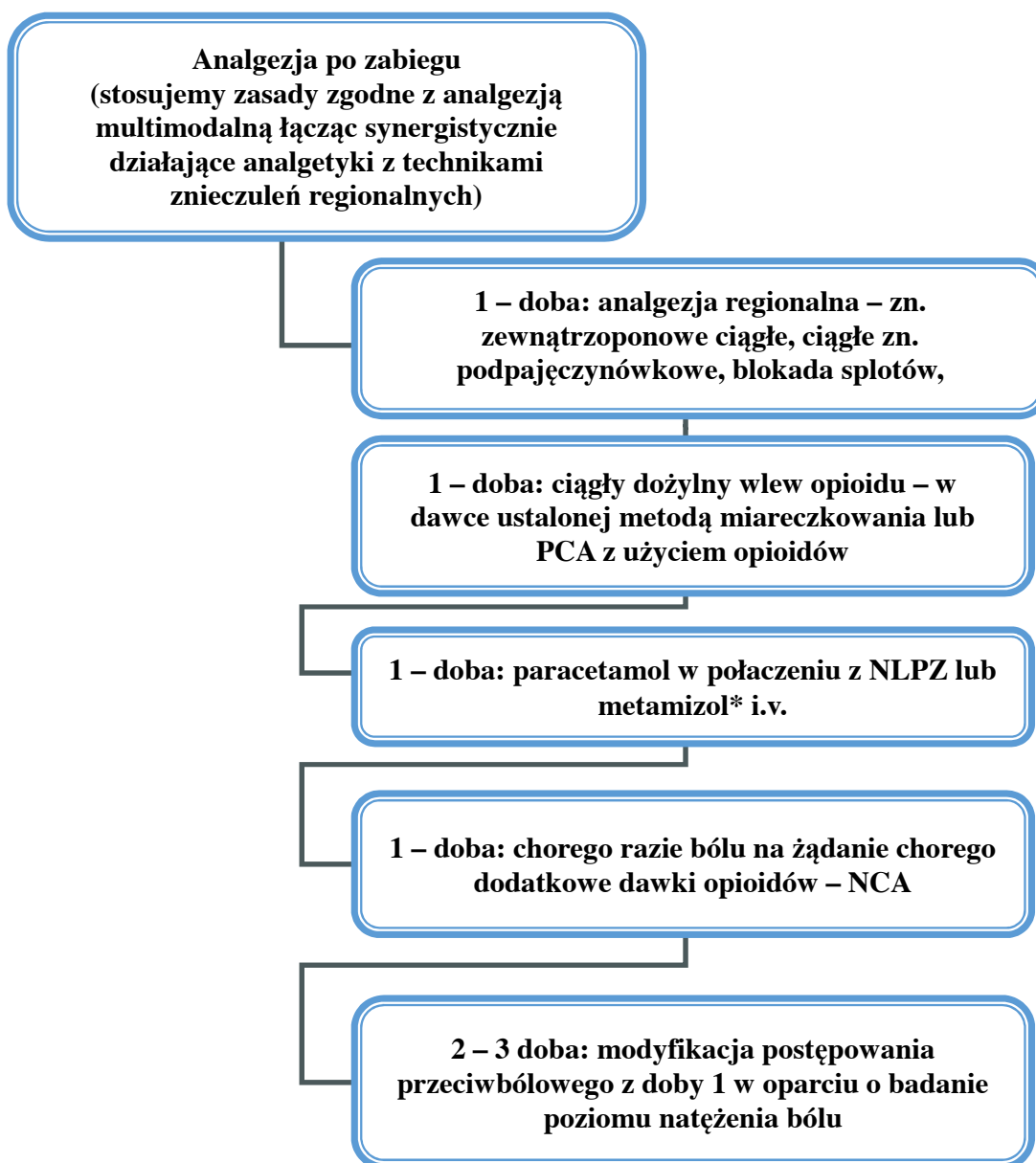
Podanie dostawowe LZM – 5-10 ml 0,25-05% bupiwakainy i/lub opiodu: morfina 1-2-mg lub fentanyl 20-25 mg.

ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z ZNACZNYM URAZEM TKANEK – NATĘŻENIE BÓLU W OKRESIE POOPERACYJNYM > 7 PUNKTÓW WG NRS LUB VAS, ALE CZAS TRWANIA DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH W OKRESIE POOPERACYJNYM JEST DŁUŻSZY NIŻ 3 DNI – KATEGORIA III

Farmakoterapia – przed zabiegiem operacyjnym

postępowanie jak w kategorii I

Farmakoterapia po zabiegu operacyjnym



Ciągły dożylny wlew opioidu (patrz tabela).

PODAWANIE W TEJ FORMIE LEKU TYLKO W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII DZIECI (OITD)

Przy dostępności odpowiedniego sprzętu można zastosować PCA z użyciem opioidów.

W przypadku braku dostępności odpowiednich pomp infuzyjnych można stosować powyższe leki metodą dawek frakcjonowanych, skojarzone z dożylnym wlewem paracetamolu

Terapia pooperacyjnych nudności i wymiotów

metoklopramid: dożylnie 0,1 mg kg⁻¹ co 6-8 godz. do dawki 5 mg – metoclopramidu nie wolno stosować u pacjentów otrzymujących tramadol

ondansetron: dożylnie 0,05-0,1 mg kg⁻¹ co 8-12 godz. do dawki 4 mg – ondansetronu nie wolno stosować u pacjentów otrzymujących tramadol

deksametazon: dożylnie 0,15 mg kg⁻¹ co 8-12 godz. do dawki 5 mg

Dawkowanie leków przeciwbólowych u dzieci w bólu pooperacyjnym

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbólowych wymaga dokładnego zapoznania się charakterystyką poszczególnych preparatów, ich przeciwwskazaniami i działaniami niepożądanymi. Dawkowanie powinno być zgodne z zaleceniami

producenta. W niektórych, szczególnych sytuacjach, należy się kierować zaleceniami towarzystw naukowych i danymi z piśmiennictwa. Dawkowanie leków przeciwbólowych u dzieci przedstawia tabela 8.

Tabela 8. Dawkowanie leków przeciwbólowych u dzieci

Paracetamol

Wiek	Droga podania	Dawka wysycająca (mg kg ⁻¹)	Dawka podtrzymująca (mg kg ⁻¹)	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową (mg kg ⁻¹)	Czas podawania maksymalnej dawki dobowej (godz.)
28-32 tyd.ż.	doustna	20	10 – 15	8 – 12	30	48
	doodbytnicza	20	15	12		
33-52 tyd.ż.	doustna	20	10 – 15	6 – 8	60	48
	doodbytnicza	30	20	8		
> 3 m.ż.	doustna	20 – 30	15	4 – 6	90	48 – 72
	doodbytnicza	30 – 40	15 – 20	6 – 8		

Masa ciała (kg)	Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową
< 5 (noworodki)	dożylna	7,5 mg kg ⁻¹	4 – 6	30 mg kg ⁻¹
5 – 10	dożylna	10 mg kg ⁻¹	4 – 6	40 mg kg ⁻¹
10 – 50	dożylna	15 mg kg ⁻¹	4 – 6	60 mg kg ⁻¹
> 50	dożylna	1,0 g	4 – 6	4,0 – 5,0 g

Metamizol

Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową	Uwagi
dożylna	10 – 15 mg kg ⁻¹	6 – 8	60 mg kg ⁻¹	Zarejestrowany > 15 r.ż.
doustna	5 – 20 mg kg ⁻¹			

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową	Uwagi
Ibuprofen	5 – 10 mg kg ⁻¹ po./pr.	6 – 8	30 mg kg ⁻¹	Zarejestrowany > 3 m.ż.
Ketoprofen	50 – 100 mg iv. 1 mg kg ⁻¹	6 – 8 – 12	200 mg 4 mg kg ⁻¹	Zarejestrowany > 15 r.ż.
Diclofenac	50 – 150 mg po./pr. 1 mg kg ⁻¹ pr.	8	150mg 3 mg kg ⁻¹	Zarejestrowany > 14 r.ż.
Naproxen	7,5 mg kg ⁻¹ po./pr.	12	15 mg kg ⁻¹	Zarejestrowany > 5 r.ż.
Deksketoprofen	25 mg p.o. 50 mg i.v.	8 godz p.o. 6-8-12 i.v.	75 mg p.o. 150 mg i.v.	Lek zarejestrowany u pacjentów dorosłych

Opioidy

Opioid	Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Wlew	Uwagi
Morfina	iv./sc.	Noworodki 0,025 mg kg ⁻¹ Dzieci 0,05-0,2 mg kg ⁻¹	3 – 4	10 – 40 mcg/kg/ godz.	Przygotowanie 1 mg MF/kg/50 ml = 20 mg kg ⁻¹ g/kg/ml. Dawkę pojedynczą podawać w 30 minutowym wlewie. Bezwzględne monitorowanie pacjenta.
	po.	Noworodki 0,08 mg kg ⁻¹ Dzieci 0,2-0,5 mg kg ⁻¹	4		
Fentanyl	iv.	1 – 5 mcg/kg		0,5 – 2,5 mcg/kg/ godz.	
Sufentanyl	iv.	0,05 – 0,5 mcg/kg		0,05 – 1 mcg/kg/ godz.	
Tramadol	iv.	1 – 2 mg kg ⁻¹	4 – 6	0,07 – 0,25 mg/kg/ godz.	
Oksykodon	iv./po.	0,05 – 0,15 mg kg ⁻¹	3 – 4		Zarejestrowany > 12 r.ż.
Nalbufina	iv.	0,1 – 0,2 mg kg ⁻¹	3 – 6	bolus 0,2 mg/kg wlew 0,1 mg/kg/ godz.	Zarejestrowany > 18 m.ż.

Analgezja kontrolowana przez pacjenta (PCA)

Lek	Dawka wstępna	Wlew	Bolus	Maksymalna dawka 4-godzinna	Czas blokady pompy
Morfina	50 – 100 mcg/kg	0 – 4 mcg/kg/godz	10 – 20 mcg/kg	300 mcg/kg	10 – 15 min
Fentanyl	0,5 – 1 mcg/kg	0,5 – 1 mcg/kg/godz	0,5 – 1 mcg/kg	4-8 mcg/kg	5 – 10 min

Lek	Dawka wstępna	Czas blokady pompy
oksykodon	0,03 mcg/kg	5 – 10 min

Analgezja kontrolowana przez pielęgniarkę (NCA)

Lek	Dawka wstępna	Wlew	Bolus	Czas blokady pompy
Morfina	50 – 100 mcg/kg	0 – 20 mcg/kg/godz	10 – 20 mcg/kg	20 – 30 min

Powyższe zalecenia szczegółowe opracowano na podstawie najnowszych danych z piśmiennictwa: [93-95].

Piśmiennictwo:

- [1] Oderda G. Challenges in the Management of Acute Postsurgical Pain, *Pharmacotherapy* 2012;32 (9 Pt 2):6S–11S
- [2] Allegri M., Grossi P., Management of postoperative pain: how accurate and successful is our acute pain management? *Minerva Anestesiologica* 2012 Vol. 78, No. 1
- [3] Mathiesen O, Thomsen BA, Kitter B, Dahl JB, Kehlet H. Need for improved treatment of postoperative pain *Dan Med J* 2012;59,4:A4401
- [4] Duncan F, Day R., Haigh C., Gill S., First Steps Toward Understanding the Variability in Acute Pain Service Provision and the Quality of Pain Relief in Everyday Practice Across the United Kingdom, *Pain Medicine* 2014; 15: 142–153
- [5] VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J. Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. *Clin J Pain*. 2013 Jan;29(1):2-8.
- [6] Wu CL., Raja SN., Treatment of acute postoperative pain *Lancet*, 377,215-25
- [7] Schwabe U. Paffrath D. *Arczneiverordnungs-Raport 2010*, Heidelberg Springer Medizin Verlag 2010
- [8] Pierre SC., Schmidt R., Brennels C. et al. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites *B J pharmacol* 2007, 151, 494-503
- [9] Edwards J., Meseguer F. Faura C. et al. Single dose of dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 (9)
- [10] Torres LM, Rodrigues MJ, Montero A. et al. Efficacy and safety of dipyron versus tramadol in the management after hysterectomy – a randomized, double-blind, multicenter study *Reg Anest Pain Med* 2011, 26, 118-24
- [11] Pontikoglou C. Papadaki HA. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Hemoglobin* 2010, 34, 291-304
- [12] Hadenmalm K., Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with Metamizol *Eur J Pharmacol*, 2002, 158, 265-274
- [13] Andrade SE., Martinez C., Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics *J Clin Epidemiol* 1998, 151, 857-65
- [14] Rogosch T. Novel bioactive metabolites of dipyron. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20, 1, 101-107
- [15] Barden J, Edwards J, Moore A & McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (1): CD004602.
- [16] Pickering G, Loriot MA, Libert F et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 79, 4: 371e378
- [17] Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Safety* 2005; 28, 3, 227e240
- [18] Schug SA, Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment; *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2008, Vol. 21, No. 1, pp. 15e30,
- [19] Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):20-5. doi: 10.1136/ard.2011.200087.
- [20] Gandhi K, Baratta JL, Heitz JW, Schwenk ES, Vaghari B, Viscusi ER. Acute pain management in the postanesthesia care unit. *Anesthesiol Clin*. 2012 Sep;30(3):e1-15.
- [21] Kokki H, Kokki M, Sjøvall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13, 7,1045–58
- [22] Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, noninferiority study. *Br J Anaesth*. 2011;106,6,865–72
- [23] Blumenthal S., Min K., Marquardt M., Borgeat A., Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled – release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2007, 105, 1, s.233–237
- [24] Elvir-Lazo O.L., White P.F., The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2010, nr 23, 697–703
- [25] Ginsberg B. Sinatra RS, Adler LJ, Crews JC, Hord AH, Laurito CE, Ashburn MA. Conversion to oral controlled – release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Medicine* 2003, nr 4, s. 31–38
- [26] Kalso E. Oxycodone. *J. Pain Symptom Manage*. 2005, nr 29, s. S47–S56
- [27] Kampe S., Wolter K., Warm M., Dagtekin O., Shaheen S., Landwehr S., Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and controlled-release tramadol 200 mg after surgery for breast cancer. *Pharmacology* 2009, nr 84, s. 276–281
- [28] Kehlet H., Wilkinson R.C., Fischer H.B., Camu F., Prospect Working Group. PROSPECT: evidence based, procedure specific postoperative pain management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*, 2007, 21, 149-159
- [29] Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, Makarova N, Fischer H, Rinoesl H, Goliashch
- [30] G, Sessler DJ, Koinig H. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth*. 2013 Dec 28. [Epub ahead of print]
- [31] Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid analgesics and antagonists[e-book]. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic and clinical pharmacology*. 12th edition. McGraw-Hill; 2012. Available at: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC>.
- [32] Grond S, Sablotzki A. *Clinical Pharmacology of Tramadol*, *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923
- [33] Rawal N, Macquaire V, Catalá E, Berti M et al. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial *J Pain Res*.2011; 4: 103–110.
- [34] Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, Single dose dihydrocodeine for acute postoperative pain, *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;(4):.
- [35] Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiology Clin* 28 (2010) 601–609
- [36] Guniona MW., Marchionne AM, Anderson CTM. Use of the mixed agonist–antagonist nalbuphine in opioid based analgesia, *Acute Pain* (2004) 6, 29–39
- [37] Bruce D. Nicholson, MD, Dual-Opioid Therapy: Changing the Paradigm, *Pain Medicine* 2012; 13: S1–S3
- [38] Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W, MoxDuo Study Team; Analgesic and adverse effects of a fixed-ratio morphine-oxycodone combination (MoxDuo) in the treatment of postoperative pain; *J Opioid Manag*. 2011 May-Jun;7(3):217-28
- [39] Beaulieu P, Lussier D., Porecca F. i wsp. *Pharmacology of Pain*. IASP Press, Seattle 2010
- [40] Dipiro J.T., Talbert R.L., Mee G.C. i wsp. *Pharmacotherapy*, McGrawHill, New York 2011
- [41] Mugabure Bujedo B. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:612145. Epub 2012 Jul 2.
- [42] Rawal N. Epidural Technique for Postoperative Pain, *Regional Anesthesia and Pain Medicine* Volume 37, Number 3, 310-317, May-June 2012
- [43] Macfarlane AJR, Prasad GA, Chan VWS, Brull R. Does regional anaesthesia improve outcome after total hip arthroplasty? A systematic review. *Br J Anaesth* 2009; 103: 335–45
- [44] O'Donnell BD, Iohom G. Regional anaesthesia techniques for ambulatory orthopedic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 723–8
- [45] Aveline C, Le Roux A, Le Hetet H, Vautier P, Cognet F, Bonnet F. Postoperative efficacies of femoral nerve catheters sited using ultrasound combined with neurostimulation compared to neurostimulation alone for total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 978–84
- [46] Ilfeld BM, Moeller LK, Mariano ER, et al. Continuous peripheral nerve blocks: is local anesthetic dose the only factor, or do concentration and volume influence infusion effects as well? *Anesthesiology* 2010; 112: 347–54

- [47] Becchi C, Al Malyan M, Coppini R, Campolo M, Magherini M, Boncinelli S. Opioid-free analgesia by continuous psoas compartment block after total hip arthroplasty. A randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 418–23
- [48] Touray ST, de Leeuw MA, Zuurmond WW, Perez RS. Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2008; 101: 750–60
- [49] Aveline C, Le Roux A, Le Hetet H, Vautier P, Cognet F, Bonnet F. Postoperative efficacies of femoral nerve catheters sited using ultrasound combined with neurostimulation compared to neurostimulation alone for total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 978–84
- [50] McLeod GA, Dale J, Robinson D, et al. Determination of the EC50 of levobupivacaine for femoral and sciatic perineural infusion after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2009; 102, 528–33
- [51] Le LT, Loland VJ, Mariano ER, et al. PAINFRE Investigators. Effects of local anesthetic concentration and dose on continuous interscalene nerve blocks: a dual-center, randomized, observermasked, controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33,518–25
- [52] Boezaart AP, Lucas SD, Elliott CE. Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22,637–43
- [53] Mariano ER, Afra R, Loland VJ, et al. Continuous interscalene brachial plexus block via an ultrasound-guided posterior approach: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009; 108, 1688–94
- [54] Ben-Ari AY, Moreno GM, Chelly JE, Bigeleisen PE. Ultrasound guided approach for a continuous interscostal approach to the paravertebral space. *Anesth Analg* 2009; 109, 1691–4
- [55] Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs. epidural blockade for thoracotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anesth* 2006; 96, 418–26
- [56] Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R, Hirschberg T, Reske A. Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg* 2007; 104, 1578–82
- [57] Hantler CB, Despotis GJ, Sinha R, Chelly JE. Guidelines and alternatives for neuraxial anaesthesia and venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2004; 19, 1004–16
- [58] Chelly JE, Schilling D. Thromboprophylaxis and peripheral nerve blocks in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23: 350–4
- [59] Gierl B, Alarcon L, Chelly JE. Safety associated with the removal of paravertebral catheters in trauma patients receiving enoxaparin for thromboprophylaxis. *ASRA* 2010
- [60] Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93:858-75
- [61] Luo Z, Yu M, Smith SD, et al. The effect of intravenous lidocaine on brain activation during non-noxious and acute noxious stimulation of the forepaw: a functional magnetic resonance imaging study in the rat. *Anesth Analg* 2009; 108:334-44
- [62] Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86:235-9
- [63] Lui F, Ng KF. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011, Feb; 12, 3, 363-85
- [64] Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246:192-200
- [65] Martin F, Cherif K, Gentili ME, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109:118-23
- [66] Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97:640-6
- [67] Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD003345
- [68] Eipe N, Penning J, Ansari M, Yazdi F, Ahmadzai N. A protocol for a systematic review for perioperative pregabalin use. *Systematic Reviews* 2012, 1, 40
- [69] Kotsovolis G, Karakoulas K, Grosomanidis V, Tziris N. Comparison between the Combination of Gabapentin, Ketamine, Lornoxicam, and Local Ropivacaine and Each of these Drugs Alone for Pain after Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Trial *Pain Practice*, 2014, DOI: 10.1111/papr.12183
- [70] Yao Z, Shen C, Zhong Y. Perioperative Pregabalin for Acute Pain After Gynecological Surgery: A Meta-analysis. *Clin Ther.* 2014, 6, 17
- [71] Panah Khahi M, Yaghoobi A A, Marashi S H, Nadjafi A., Effect of pre-emptive gabapentin on postoperative pain following lower extremity orthopaedic surgery under spinal anaesthesia. *Singapore Med J* 2011; 52,12,879-882
- [72] Lui F, Ng KF. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Feb; 12, 3, 363-85
- [73] Wong D, Baker C. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14, 9-17
- [74] Hicks C, von Baeyer C, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93:173-183
- [75] Hester NO, Foster R, Kristensen K. Measurement of Pain in Children – Generalizability and Validity of the Pain Ladder and the Poker Chip Tool. *Advances in Pain Research and Therapy* 1990; 15:79-84
- [76] Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clinical Journal of Pain* 1996; 12:13-22
- [77] Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anaesthesia* 1995; 5, 1, 53-61
- [78] Grunau R, Oberlander T, Holsti L, Whitfield M. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 76:277-286
- [79] Ambuel B, Hamlett K, Marx C, Blumer J. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17, 1, 95-109
- [80] Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23, 3, 293-297
- [81] Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23(3):293-297
- [82] Chambers CT, Finley GA, McGrath PJ, Walsh TM. The parents' postoperative pain measure: replication and extension to 2-6-year-old children. *Pain* 2003; 105, 3, 437-443
- [83] Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA. Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain* 1996; 68:307-313
- [84] Breau L, Finley G, McGrath P, Camfield C. Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version. *Anesthesiology* 2002; 96:528-535
- [85] Breau L, MacLaren J, McGrath P, Camfield C, Finley G. Caregivers' beliefs regarding pain in children with cognitive impairment: relation between pain sensation and reaction increases with severity of impairment. *Clin J Pain* 2003; 19, 6, 335-344
- [86] Breau L, McGrath P, Camfield C, Rosmus C, Finley G. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:609-616
- [87] Breau LM, Camfield C, McGrath PJ, Rosmus C, Finley GA. Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: Refinement of a caregiver scale. *Journal of Pediatrics* 2001; 138, 5, 721-727
- [88] Hunt A, Goldman A, Seers K, Crichton N, Mastroyannopoulou K, Moffat V, Oulton K, Brady M. Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46, 1, 9-18

- [89] Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: Improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatric Anaesthesia* 2006;16:258-265
- [90] Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne
- [91] Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth*. 2012 Jul;22 Suppl 1:1-79. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03838.x.
- [92] Eriksson M, Storm H, Fremming A, Schollin J. Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr* 2008;97:27-30
- [93] Karpe J, Misiólek A, Daszkiewicz A, Misiólek H. Obiektywna ocena stresu bólowego u noworodków wentylowanych mechanicznie mierzona metodą zmiany przewodnictwa skórniego. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2013, 45,134-137
- [94] Manowska M, Bartkowska-Śniatkowska A, Zielińska M, et al.: The consensus statement of the Paediatric Section of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy on general anaesthesia in children under 3 years of age. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45, 119–133
- [95] Kalbowski J. Leczenie bólu ostrego u dzieci w warunkach szpitalnych – część 1-3. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2013; 2014
- [96] Messerer B, Grögl G, Stromer W, Jaksch W. Perioperative systemisch schmerztherapie bei Kindern. *Schmerz* 2014 · 28,43–64

Wyjątkowo w tym opracowaniu pozycje literatury cytowane są w kolejności występowania w tekście, co nie jest zgodne z zasadami publikacji w kwartalniku Ból

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Hanna Misiólek
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. St. Szyszko
ul. 3 Maja 13-15
41-800 Zabrze
tel. +48 32 3704583
fax +48 32 3704596
e-mail: hanna.misiolek@gmail.com

Tables: 8

Figures: 4

References: 97

otrzymano/received: 03-08-2014

zaakceptowano/accepted: 06-08-2014