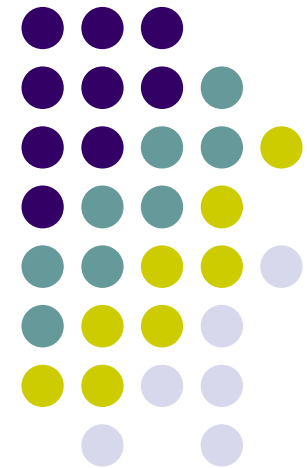
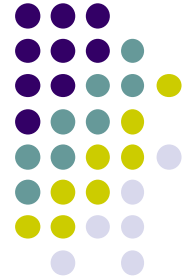


Opioidy – indukovaná hyperalgezie u pooperační bolesti

Boris Leštianský
Centrum pro léčbu bolesti
ARK LF MU a FN u sv. Anny v Brně





úvodem...

Dolin et al. concluded that 41% of all surgical patients still experience moderate to severe acute postoperative pain and that **24%** experience **inadequate pain relief.**

Hyperalgesia can occur in the early postoperative period as a result of surgical nociception as well as drug opioid use.

Terminologie

Subj. vnímání hyperalgezie :
pálení, píchání, zvýšená citlivost



Centrální senzitivace

- „spinální neuronální hyperexcitabilita“
- Expanze periferní oblasti v níž aplikované podněty aktivují míšní nociceptivní systém
- zvyšuje se intenzita odp.na nadprahové podněty
- podprahové podněty zdroj nocicepce !

Opioidy z hlediska vzniku pooperační hyperalgezie




1. μ , δ , κ , (subtypy) agonisti/antagonisti
2. „different receptor selectivity“ (receptor dimers.. μ/δ)
3. structural characteristics of opioids to produce an allodynic/hyperalgesic state (substituence - CH_3 , $-\text{OH}$, fenantrénová struktura...)
4. Interindividual variation :
similar pain conditions = different doses of opioids

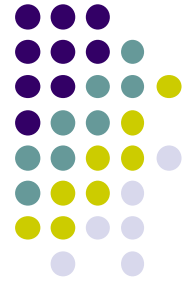
„Opponent process theory„

Koppert, W., Schmelz, M., The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain, Best practice and Research Clinical Anaesthesiology, 2007, Vol.21, No.1, p. 65-83



- interakce centrálního opioidního efektu \neq kontraregulační endogenní odpovědi organismu v časovém horizontu
- Analgezie  Hyperalgezie/alodynie

Antinociceptivní systém



Pronociceptivní systém



Pronociceptivní systém



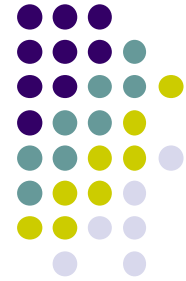
Morfin - indukovaná hyperalgezie



- vznik OIH při poop. aplikaci „days to week“
- intravenózní a intratékální aplikace = aktivace NMDA systému
- redukce OIH po podání antagonisty NMDA
- M-3-G (parciální μ -antagonista) = excitatory antiglycinergic effects = „new pain qualities“

Remifentanil

Xiaoping,G., et. al., Tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor 2B subunit in spinal cord to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine, *Molecular Pain*, 2009,5:76



- after short period significant hyperalgesia (for up to 2 days after application)
- produce intense opioid receptor activation
- snížený práh pro mechanické stimuly, indukce prolongované allodynies
- ↑ exprese a fosforylace spinální NR-B2(NMDA)
- v perOP dávkách 0.3µg/kg/min.pooperačně ↑ spotřeba Morfinu než při 0.1 µg/kg/min.
- ketamine to be effective in suppressing hyperalgesia shortly after cessation of remifentanil infusion

Fentanyl, Sufentanil

Auburn, F., et al. Predictive factors of severe postoperative pain in the PACU, *Anesth.Analg.*, 2008, 106, 5, p.1535-1541



- Relat. nejnižší vliv na vznik pooperační OIH
- **FNT**: intraOP dávky 10-15 µg/kg, signifikantně vyšší spotřeba Morfinu postOP!
- women undergoing total **abdominal hysterectomy** who receive a large dose of **intravenous fentanyl** during induction of anesthesia (**15 µg/kg**) have **greater pain** and **opioid requirements** in the first several hours after surgery **than** those receiving a smaller fentanyl dose (**5 µg/kg**).
- **SFNT**: dávky >0,6 µg/kg intraOP associated with severe postOP pain !

Neuraxiální analgezie

Lavand, P., De Kock, M., The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery, Acta Anaesth. Belg., 2006, 57,373-379



Colorectal and major abdominal surgery

(incidence chronic pain 18%)

3 skupiny pac. (1.CA, 2.EPI, 3.IT)

BPV 0.5%+SFNT+ **Clonidin** 1 µg/kg **EPI** event. 30µg **IT**

Incidence: hyperalgezie, “postsurgery persistent pain“

Výsledky výše uváděné studie:

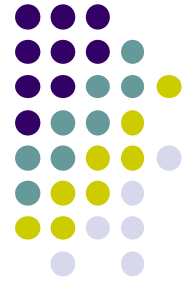
výskyt chronické bolesti po 6 měs./12měs.?

After **6m.** 1.sk. CA 38,5% 2.sk. EPI 13,5% 3.sk. IT 11%

After **12m.** - Neuraxial group **< 1%** general group **23%**

Ovlivnění rozsahu oblasti hyperalgezie pozit. korelovalo s incidencí chronické bolesti

Therapeutic implications „antihyperalgesic drugs“



Therapeutic implications „antihyperalgesic drugs“



Alarmující faktory vzniku OIH



- Neadekvátní intraoperační analgezie
- Narůstající spotřeba pooperačních opioidů
- Déletrvající kontinuální opioidní léčba
- Sekundárně hojící se operační rány (dehiscence...)
- Kvantitativně i kvalitativně zhoršující se bolest (abnormální až paradoxní bolesti)
- Subjektivní známky centrální senzitivace (allodynie, hypersenzitivita, dyzestezie)
- **Hlavní důsledky OIH :**
subsequent development of **postsurgical persistent pain (PSPP)**
resulting stress, negatively impacting the early postoperative course

Závěry, doporučení pro praxi...



1. **IntraOP analgezie** – racionální titrace (ne rutinní), přidání „antihyperalgesic drugs“ = speciální indikace (CHB předOP...?)
2. **Techniky regionální anestezie/analgezie** (pokračující)
3. **Multimodální (systémový) přístup** (+neopioidy, +NSAIDs....)
4. **Opioidní anamnéza** (onkochir.pacient) – zda užíval dříve opioidy? jak dlouho? s jakým efektem? známky senzitivace?
5. **Opioidní rotace** (pooperačně) fenantrén → piperidové deriváty
6. „**Antihyperalgesic drugs**“ (koanalgetika) pečlivé zhodnocení pac.

Důležité!

Short-term application of high opioid doses = potencionálně hrozí OIH

Individuální a racionální titrace opioidů ! (no rapid escalation)

CAVE : opioidní monoterapie pooperační bolesti !



Děkuji za pozornost