

Rad je saopšten na Međunarodnom simpozijumu "Peti anglo srpski dani anestezije", održanom 4-6. oktobra 2012., u Beogradu.

HRONIČNI POSTOPERATIVNI BOL

Dušica Stamenković¹, Katarina Mladenović¹,
Radmilo Janković^{2,3}

¹ Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju,
Vojnomedicinska akademija, Beograd

² Centar za anesteziju, Klinički centar, Niš

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš

PERSISTANT POSTOPERATIVE PAIN

Dušica Stamenković¹, Katarina Mladenović¹,
Radmilo Janković^{2,3}

¹ Department of anesthesiology and intensive care, Military
Medical Academy, Belgrade, Serbia

² Center for anesthesia, Clinical Center, Nis

³ School of Medicine, Nis, Nis

Sažetak. Hronični bol nakon hirurgije i traume je često neprepoznat problem, javlja se nakon amputacije ekstremiteta, ingvinalne hernioplastike, hirurgije dojke i torakalne hirurgije. Hronični postoperativni bol (HPB) je složen multifaktorijalni problem koji se javlja kao posledica brojnih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih faktora. Predložena terapija HPB podrazumeva multimodalnu analgeziju, primenu antihiperalgizika, antidepressiva, antagonista citokina, mikroglijalnih modulatora i kognitivne bihejvioralne terapije.

Ključne reči: bol, hronični bol; analgezija, terapija bola; bol, postoperativni terapija

Summary. Persistant postoperative pain (PPP) is serious, postoperative complication, unfortunately frequently unrecognized. Some surgeries like limb amputation, inguinal hernioplasty, mastectomy and thoracotomy are recognized as high risk for PPP. Multiple preoperative, intraoperative and postoperative risks are involved in PPP mechanism. PPP treatment studies suggest implementation of multimodal analgesia, medication with antihyperalgesic properties, antidepressants, cytokine antagonists, microglia modulators and cognitive behavioral therapy.

Key words: pain, chronic pain; analgesia, therapeutic use; pain postoperative, therapy

Uvod

Hirurgija i trauma predstavljaju značajan uzrok hroničnog postoperativnog bola (HPB). Akutni bol je praćen HPB u 10 do 50% slučajeva nakon operacija kao što su ingvinalna hernioplastika, hirurgija dojke i torakalna hirurgija¹. HPB je opisan kao snažan u 2 do 10% slučajeva, ali je na žalost najčešće neprepoznat klinički problem.

Prema definiciji, HPB poznat još i kao perzistentni postoperativni bol je bol koji traje tri meseca po završetku hirurškog zahvata². Prvi put je pojam HPB prikazan u literature 1998 od strane Crombie i sar., od tada pa do danas HPB predstavlja predmet mnogobrojnih kliničkih i laboratorijskih studija^{3,4,5}.

Učestalost HPB varira od vrste hirurškog zahvata (Tabela 1)¹.

Faktori rizika za pojavu HPB

Pojava HPB je uslovljena postojanjem faktora rizika koji mogu biti preoperativni, intraoperativni i postoperativni.

Preoperativni faktori rizika

Zabeleženo je postojanje većeg broja preoperativnih faktora rizika (Tabela 2)⁶.

Pacijenti koji imaju problem aktivnog suočavanja sa bolom su predisponirani za pojavu HPB⁷. Psihološku vulnerabilnost karakterišu strah, uznemirenost, depresija, somatska fokusiranost i poremećaj sna⁸. Značaj psihosocijalnih faktora je uočen kod operacija na kičmenom stubu, ugradnje proteza kolena i kuka, hirurgije dojke i carskog reza, sklonost katastrofizaciji, preuvilačavanju simptoma i pesimizam prema događajima vezanim za bol

Tabela 1. Učestalost pojave hroničnog postoperativnog bola nakon hirurških zahvata.

Vrsta hirurškog zahvata	Učestalost (%)
Amputacija	50-85
Torakotomija	30-50
Hirurška revaskularizacija miokarda	30-50
Mastektomija	20-50
Hernioplastika	5-35
Histerektomija	32
Artroplastika kuka	28
Kolektomija	28
Holecistektomija	26
Vazektomija	5-18
Carski rez	6-10

Tabela 2. Preoperativni faktori rizika za pojavu hroničnog postoperativnog bola.

Preoperativni faktori rizika
Demografski faktori
Psihosocijalni faktori
Nociceptivna funkcija
Bolni sindromi (preamputacioni bol, bol pre torakotomije)
Bol u predelu planiranog hirurškog reza
Genetski faktori

predstavlja potentni prediktor akutnog i hroničnog postoperativnog bola⁹.

Bol je složen proces najverovatnije poligeniski determinisan, uključujući i efekte spoljašnje sredine, koji udruženo utiču na kliničke efekte opioida. Genetska predispozicija za osetljivost na bol utiče sa 20 do 70%¹⁰. Varijabilnost OPRM1 gena za mi opidni receptor, utiče na varijabilno dejstvo opioidnih analgetika^{11,12}. Geni za citohrom 450 su poligeniska familija enzima odgovorna za metabolizam analgetika i adjuvanata^{13,14}.

Gen za catechol-O-methyltransferasa-u (COMT), enzim koji je odgovoran za metabolizam kateholamina (dopamin, adrenalin, noradrenalin), predstavlja ključni modulator dopaminergičke i adrenergičke neurotransmisije. Smatra se da COMT gen utiče na varijabilni efekat morfina u terapiji kancerskog bola¹⁵. Hronična aktivacija dopaminergičke neurotransmisije, dovodi do povećanja broja mi opioidnih receptora u različitim delovima mozga i na taj način snižava količinu enkefalina. Studije su pokazale da osobe sa određenim tipom COMT genotipa pokazuju sklonost ka depresiji i postoperativnom bolu koji zahvata širu regiju od očekivane i jači intenzitet postoperativnog bola^{16,17}.

GCH 1gen za GTP cyclohydrolase 1, je haplotip udružen sa redukovanim nivoom ekspresije bola takozvanim oblikovanjem odgovora na bol¹⁰.

Ovaj gen reguliše produkciju BH4, esencijalnog kofaktora u sintezi dopamina, serotonina i azot oksida¹⁸.

Još jedan od gena SCN 9A, određuje sintezu alfa subjedinice napon zavisnih natrijumskih jonskih kanala¹⁰.

U cilju ispitivanja nociceptivne funkcije koja je genetski određena koristi se standardizovana trauma koja se manifestuje kao heterogena kombinacija hipo- i hiperalgezije¹⁹. Evaluacija Z-skora senzorne funkcije može pomoći u otkrivanju subpopulacije podložne pojavi HPB, što se može koristiti u planiranju hirurške i/ili farmakološke terapijske strategije^{20,21,22}.

Kontrolni difuzni inhibitorni sistem bola (DNIC) je ključni mehanizam modulacije centralnog bola, bolje rečeno DNIC predstavlja sistem endogene analgezije. U stanjima kao što su idiopatski bolni poremećaji i fibromialgija utvrđeno je prisustvo DNIC nižeg stepena efikasnosti. Uloga DNIC je potvrđena kod pojave HPB nakon torakotomije²³.

Funkcionalnim neuroimidžingom je moguće registrovati postojanje bola. Funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) mapira delove ljudskog mozga koji odgovaraju na bolnu draž prilikom hirurškog reza kao što su kontralateralni somatosenzorni korteks, talamus, frontalni, insularni i cingularni korteks²⁴. Merenje regionalnog protoka "arterial spin labeling" (ASL) MRI ukazuje na postojanje

Tabela 3. Intraoperativni faktori rizika

Intraoperativni faktori rizika
Vid anestezije
Intraoperativni lekovi
Tip incizije
Nerv poštedne operativne tehnike
Povrede nerava
Lokalizacija nerva
Hirurške procedure (minimalno invazivne procedure)

ubrzanog protoka krvi i povećane aktivnosti u amigdali i insularnom korteksu²⁵.

Intraoperativni faktori rizika

Intraoperativni faktori takođe mogu uticati na pojavu HPB (Tabela 3).

Intraoperativna povreda nerva koji prolazi kroz operativno polje kod pojedinih procedura kao što su amputacija, torakotomija, hirurgija dojke, ingvinalna hernioplastika može uticati na pojavu HPB⁶. Takođe kao posledica hirurškog reza dolazi do disfunkcije nerva^{19,26,27}. Neispitano područje je neurofiziološka funkcija nerava u dubljim anatomskim regijama u odnosu na mesto incizije.

Sva ova znanja doprinela su razvoju hirurških tehnika koje štite nerve tzv. "nerve-sparing surgery".

Postoperativni faktori rizika

Određeni faktori u postoperativnom periodu takođe mogu imati uticaja na pojavu HPB (Tabela 4).

Intenzitet akutnog postoperativnog bola je najznačajniji faktor rizika pojave HPB^{28,29}. Dodatni faktori su primenjena anesteziološka tehnika, intraoperativna analgezija, gubitak krvi i nedostatak preporuka za terapiju subakutnog postoperativnog bola.

Adjuvantna terapija kod malignih bolesti,

Tabela 4. Postoperativni faktori rizika

Postoperativni faktori rizika
Akutni postoperativni bol
Terapija bola (tip, doza)
Hemioterapija i radioterapija
Recidiv bolesti (malignitet, hernija)

hemioterapija i radioterapija takođe ima značaja u pojavi HPB³⁰. Pacijenti sa postojanjem negativnog afekta, prisutnom insomnijom i sklonošću ka katastrofizaciji su visoko rizični za pojavu HPB. Kod ovih pacijenata se preporučuje primena vežbi i rehabilitacije, i eventualno primena antidepresiva³¹. Značajna je primena kognitivno-bihejvioralne terapije koja podrazumeva podučavanje pacijenata za aktivno nošenje sa bolom "pain-coping skills"³².

Specifičnosti procedura

Učestalost HPB kod amputacije ekstremiteta je 30-81%. I najčešće se manifestuje kao fantomski bol, čiji je prediktor trajanje bola u preostalom delu ekstremiteta nakon jedne nedelje od operacije i postojanje preoperativnog bola. Fantomski bol se tumači postojanjem matriksa u centralnom nervnom sistemu za svaki deo tela, pri čemu matriks ostaje i kada se deo tela ukloni, ovo je takozvana "teorija matriksa" koju je predložio Melzack⁵.

HPB je najznačajniji neželjeni efekat ingvinalne hernioplastike sa učestalošću od 5-8%, a glavni faktori rizika su preoperativna nociceptivna funkcija i intraoperativna povreda nerva³⁰. Promene u hirurškom pristupu su doprinele sniženju incidence HPB. Danas se preporučuje laparoskopski pristup, intraoperativna lokalizacija nerava, pošteda nerava i upotreba manje traumatskih metoda fiksacije mrežice.

HPB u hirurgiji dojke se javlja u kozmetičkoj hirurgiji dojke i kod maligne bolesti. "Postmastectomy pain syndrome" je posledica povrede interkostobrahijalnog nerva, preoperativne depresije i straha. Primena poštednih operacija sa uklanjanjem određenih limfnih čvorova snižava učestalost pojave HPB. Na pojavu HPB utiču tip bola, vid hirurgije i dodatne terapije³³. Bol može biti po tipu fantomskog i neuropatskog bola, kao i bol na mestu ožiljka.

Totalna proteza kolena je česta procedura, podaci govore da se u Sjedinjenim Američkim Državama

uradi po 500 000 operacija godišnje, a HPB se javlja u 13-18% i po intenzitetu je osrednji do snažan bol. Predisponirani su pacijenti skloni katastrofizaciji i hiperalgeziji kod postojanja osteoartritis³⁴.

Torakotomija može dovesti do pojave HPB u 5 do 54% što je označeno kao "postthoracotomy pain" sindrom, koji je u 12% pacijenata po tipu neuropatskog bola³⁵. Povlačenje ili resekcija rebra zbog velike incizije uz oštećenje nerava imaju značajnu ulogu u nastanku ovog sindroma^{36,37}. HPB nakon torakotomije ima u 35% slučajeva značajan uticaj na život pacijenata³⁸. Video asistirana torakoskopska hirurgija pluća (video assisted thoracoscopic lung surgery-VATS) je značajno uticala na sniženje incidence HPB, kao i primena kontinuirane intraoperativne i postoperativne epiduralne analgezije^{39,40}.

Ginekološke procedure kao što su histerektomija i Carski rez dovode do pojave HPB u 5 do 40%²⁹. Smatra se da katastrofizacija, distres, intraoperativni bol, osetljivost na bol i hiperalgezija predstavljaju glavni uzrok HPB u ginekologiji, a prema studijama rešenje je u multimodalnoj analgeziji uključujući subarahnoidalnu primenu analgetika⁴¹.

HPB nakon otvorene holecistektomije se javlja sa učestalošću od 3 do 56% kao posledica presecanja interkostalnih nerava. "Postcholecystectomy" sindrom se manifestuje abdominalnim bolom, postoperativnim somatskim incizionim bolom i bolom prouzrukovanim postoperativnom disfunkcijom Odijevog sfinktera. Rizik za pojavu HPB postoji kod dugotrajnih preoperativnih tegoba, psihološka vulnerabilnost i trajanje bola šest nedelja nakon operacije.

Zaključak

HPB je složen multifaktorijalni problem koji se javlja kao posledica povrede nerava, inflamacije, centralne senzitivizacije, psihosocijalnih i genetskih faktora. Savremeni tretman HPB podrazumeva multimodalnu analgeziju, primenu antihiperalgezika, antidepressiva, antagonista citokina, mikroglijalnih modulatora i kognitivne bihevioralne terapije.

Literatura

- Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:331-8.
- Mersky H. Classification of chronic pain. IASP Press 1994.
- Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain.* 1998;76:167-71.
- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87:88-98
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000;93:1123-33.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618-25.
- Wright CE, Bovbjerg DH, Montgomery GH, Weltz C, Goldfarb A, Pace B, Silverstein JH. Disrupted sleep the night before breast surgery is associated with increased postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:352-62.
- Smith MT, Quartana PJ. The riddle of the sphinx: Sleep, pain, and depression. *Sleep Med.* 2010;11:745-6.
- Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, Skapinakis P, Nihoyannopoulos L, Macleod K, Sevdalis N, Ashrafian H, Platt M, Darzi A, Athanasiou T. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg.* 2011;201:122-31
- Young EE, Lariviere WR, Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet.* 2012;49:1-9.
- Mague SD, Blendy JA. OPRM1 SNP (A118G): involvement in disease development, treatment response, and animal models. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108:172-82.
- Ochroch EA, Vachani A, Gottschalk A, Kanetsky PA. Natural variation in the μ -opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain.* 2012;28:747-54.
- Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology.* 2011;87:274-85.
- Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain.* 2011;27:824-38.
- Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain.* 2005;116:73-8.
- Fijal B, Perlis RH, Heinloth AN, Houston JP. The association of single nucleotide polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and pain scores in female patients with major depressive disorder. *J Pain.* 2010;11:910-5.
- Lee PJ, Delaney P, Keogh J, Sleeman D, Shorten GD. Catecholamine-o-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clin J Pain.* 2011;27:93-101.
- Campbell CM, Edwards RR, Carmona C, Uhart M, Wand G, Carteret A, Kim YK, Frost J, Campbell JN. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1)

are associated with ratings of capsaicin pain. *Pain*. 2009;141:114-8.

19. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, Gmaehle B, Forman JL, Schwarz J, Bittner R, Kehlet H. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology*. 2010;112:957-69.

20. Abrishami A, Chan J, Chung F, Wong J. Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2011;114:445-57.

21. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:425-30.

22. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010;112:1494-502.

23. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138:22-8.

24. Pogatzki-Zahn EM, Wagner C, Meinhardt-Renner A, Burgmer M, Beste C, Zahn PK, Pfeleiderer B. Coding of incisional pain in the brain: a functional magnetic resonance imaging study in human volunteers. *Anesthesiology*. 2010;112:406-17.

25. Howard MA, Krause K, Khawaja N, Massat N, Zelaya F, Schumann G, Huggins JP, Vennart W, Williams SC, Renton TF. Beyond patient reported pain: perfusion magnetic resonance imaging demonstrates reproducible cerebral representation of ongoing post-surgical pain. *PLoS One*. 2011;6:e17096.

26. Dualé C, Guastella V, Morand D, Cardot JM, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, Schoeffler P, Escande G, Dubray C. Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a 4-month follow-up study with psychophysical examination. *Clin J Pain*. 2011;27:471-80.

27. von Sperling ML, Høimyr H, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. *Eur J Pain*. 2011;15:328-32.

28. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24:331-8.

29. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J*. 2012;59:B4374.

30. Kehlet H. Chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg*. 2008;95:135-6.

31. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. 2010;26:381-5.

32. Riddle DL, Keefe FJ, Nay WT, McKee D, Attarian DE, Jensen MP. Pain coping skills training for patients with elevated pain catastrophizing who are scheduled for knee arthroplasty: a quasi-experimental study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:859-65.

33. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast

cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011; 12:725-46.

34. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ; National Joint Registry for England and Wales. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89:893-900.

35. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain*. 2011;27:677-81.

36. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:170-80.

37. Wildgaard K, Ringsted TK, Aasvang EK, Ravn J, Werner MU, Kehlet H. Neurophysiological characterization of persistent postthoracotomy pain. *Clin J Pain*. 2012;28:136-42.

38. van Gulik L, Janssen LI, Ahlers SJ, Bruins P, Driessen AH, van Boven WJ, van Dongen EP, Knibbe CA. Risk factors for chronic thoracic pain after cardiac surgery via sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1309-13.

39. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996;12:50-5.

40. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth*. 1999;46:1127-32.

41. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007;106:1003-12.