

Matija Krajnc^{1*}, Ines Žabkar^{2*}, Vita Stražišar^{3*}, Kristjan Dekleva^{4*},
Jasmina Markovič Božič⁵

Kronična pooperativna bolečina

Chronic Postoperative Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna bolečina, kronična bolečina, opioidi, pooperativni zapleti, večstopenjski pristop

Kronična pooperativna bolečina sodi med najpogostejše pooperativne zaplete in močno vpliva na bolnikovo kakovost življenja. Nastopi pri približno 10 % bolnikov po večji operaciji in predstavlja velik javnozdravstveni ter ekonomski izziv. Običajno se začne kot težko obvladljiva akutna pooperativna bolečina, ki se postopoma pretvori v vztrajajočo nevropatsko bolečino. Prepoznavanje in upoštevanje dejavnikov tveganja, ki so vezani na bolnika in operacijo, je ključno pri njenem preprečevanju. Z večstopenjskim pristopom lahko z uporabo različnih zdravil in metod ciljano delujemo na številna mesta na bolečinski poti, zmanjšamo akutno pooperativno bolečino in hkrati vplivamo na mehanizme, ki vodijo v nastanek kronične bolečine. Za obvladovanje kronične pooperativne bolečine je potreben multidisciplinaren in večstopenjski pristop, ki upošteva biopsihosocialni model bolečine ter vključuje farmakološke in nefarmakološke ukrepe.

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative pain, chronic pain, opioids, postoperative complications, multimodal analgesia

Chronic postoperative pain is one of the most common postoperative complications that severely affects the patients' quality of life. It occurs in approximately 10% of patients after major surgery, and is an important public health and economic problem. It typically begins as acute postoperative pain that is difficult to control and gradually transforms into a persistent neuropathic pain. Recognition and consideration of various risk factors related to the patient and the surgical procedure are crucial for its prevention. Multimodal analgesia targets multiple sites on the pain pathway, has the potential to reduce acute postoperative pain, and influences the mechanisms of pain chronification. The management of chronic postoperative pain requires a multidisciplinary and multimodal approach that considers the biopsychosocial model of pain, and includes pharmacologic and nonpharmacologic modalities.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

¹ Matija Krajnc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

² Ines Žabkar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Vita Stražišar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Kristjan Dekleva, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; jasmina.markovic1@kclj.si

UVOD

Enajsta revizija mednarodne razdelitve bolezni (International Classification of Diseases, 11th revision, ICD-11) opredeljuje kronično pooperativno bolečino (KPB) kot kronično bolečino, ki se razvije ali stopnjuje po operativnem posegu oz. poškodbi tkiva in presega čas okrevanja – traja torej več kot tri mesece (1). Na prehod akutne bolečine v kronično vplivajo prebivalstveni, genetski, psihološki, družbeni, klinični in z operacijo povezani dejavniki tveganja. Vzroki za nastanek in vztrajanje bolečine so raznoliki, od mišično-skeletnega izvora v sklopu biomehanskih bolezni in skrčitev (kontraktur), nevrološkega izvora pri nevroimih, nevralgijah in fantomski bolečini, do manj raziskanih sindromov, kot je kompleksni regionalni bolečinski sindrom. Poseben je nevropatični izvor bolečine, saj so operacije, ki vključujejo poškodbe živcev, povezane z višjim tveganjem za razvoj KPB. Področna in splošna anestezija lahko pomembno vplivata na mehanizme nastanka KPB in jo preprečujeta. Novejše raziskave osvetljujejo težave, ki nastanejo pri z opioidi sproženi hiperalgeziji in raziskujejo uporabo neopioidnih protibolečinskih pristopov za obvladovanje bolečine (1–3).

V preglednem članku bomo predstavili nekatera nova odkritja s področja obravnave KPB in epidemiologijo, dejavnike tveganja, mehanizme nastanka ter več stoječinski pristop k zdravljenju.

EPIDEMIOLOGIJA

Na svetovni ravni je letno operiranih približno 320 milijonov bolnikov. KPB se pojavlja pri približno 10 % bolnikov po večjih operativnih posegih, glede na mesto operacije pa nekatere raziskave navajajo razpon v prevalenci med 5 in 85 %. Nevzdržno bolečinsko stanje se razvije pri 1 % operiranih bolnikov. Mediana pojavnosti kronične bolečine od 6 do 12 mesecev po operaciji je med 20 in 30 %, z manjšim upadom skozi čas (2, 4, 5). Ocenjuje se,

da je KPB prisotna pri 20 % otrok eno leto po operaciji (6).

KPB lahko nastane po vseh vrstah posegov. Nižja incidenca (10 %) je značilna za operacije dimeljske kile in carski rez, višja (med 30 in 50 %) pa za amputacije, operacije prsnega koša, dojki in ledvene hrbtenice ter artroplastiko kolena ali kolka. Vztrajajoča bolečina je pogosta tudi po operativni oskrbi opeklin in travmatoloških operacijah. Po eni strani so povezane z večjim tveganjem za poškodbo živcev, po drugi pa lahko že prej obstoječa bolečina na mestu operacije vodi v osrednjo senzitivizacijo (7, 8).

KPB se pojavlja tudi po manj invazivnih posegih, kljub razvoju in napredku operativnih tehnik. Z uporabo laparoskopске tehnike, ki velja za manj invazivno, je prevalenca KPB upadla le minimalno (9, 10).

ETIOPATOGENEZA Patofiziologija – mehanizmi prehoda iz akutne v kronično pooperativno bolečino

Bolečinski dražljaji se pretvorijo v akcijski potencial in po živčnih vlaknih tipa A δ in C potujejo do zadajšnjih rogov hrbtenjače, kjer jih sprejmejo sekundarne ascendentne živčne celice in jih preko talamusa preneso v skorjo velikih možganov. Modulacija prenosa in zaznavanja bolečine poteka na vsaki od teh ravni, še posebej pomembne pa so descendentne bolečinske poti (11).

Pri operativno povzročeni bolečini so vpleteni nociceptivni, vnetni in nevropatični mehanizmi nastanka bolečine. Daljša operacija in odprti tip operacije (v nasprotju z manj invazivnim endoskopskim) sta dejavnika tveganja za pojav KPB (12).

Če je nociceptivno draženje stalno ali ponavljajoče, pride do spremembe v zaznavanju bolečine na periferni in osrednji ravni (hrbtenjača, možgani).

Na ravni perifernega živčevja se z aktivacijo limfocitov, sproščanjem dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in interleukinov podaljša

vnetni proces. Posledice kroničnega vnetja so (13):

- znižanje praga za zaznavanje bolečine,
- fosforilacija beljakovinskih kinaz A in C,
- aktivacija prehodnega receptorskega kanalčka kationskega signala V1 (angl. *transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV1),
- povečano izražanje od napetosti odvisnih natrijevih kanalčkov in TRPV1 v zadajšnjem rogu hrbtenjače in
- povečan nastanek snovi P in peptida, povezanega z genom za calcitonin (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) na periferiji in v hrbtenjači (periferna senzitivizacija).

V zadajšnjem rogu hrbtenjače se spremeni izražanje genov, zato pride do spremembe v nastajanju številnih receptorjev (npr. že prej omenjenih TRPV1) in ionskih kanalčkov. Posledica je pretirano vzdraženo (hiperekscitabilno) stanje. Pomembno vlogo imajo receptorji za N-metil-D-aspartat (NMDA), ki med akutnimi bolečinskimi signali ostanejo neaktivni, neprestano nociptivno draženje pa omogoči vezavo glutamata nanje. To vodi v alodinijo, v končni stopnji pa v spremembo strukture živčnih celic in okrepitev signalne transdukcije. Ob podaljšanem nociptivnem draženju pride tudi do sproščanja kemokinov, nevrotransmiterjev in nevromodulatorjev, s čimer je spodbujena aktivacija glialnih celic, ki so pomembne za mielinizacijo. Njihova aktivacija s številnimi mehanizmi vpliva na osrednjo senzitivizacijo (11, 13).

Spremembe na ravni možganov kažejo na povezanost kronične bolečine z duševnim stanjem. Pomemben vpliv na zaznavanje bolečine imajo tesnoba, depresija in zloraba psihoaktivnih snovi (13).

Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za razvoj KPB so prebivalstveni, genetski, klinični, povezani

z operacijo in psihološki ter so medsebojno povezani (11, 14).

Visoko stopnjo tveganja predstavljajo nižja starost (mlajši odrasli), pridružene bolezni, nižja stopnja izobrazbe in kajenje. Med dejavnike tveganja z nižjo stopnjo dokazov uvrščamo povišan indeks telesne mase, ženski spol, življenje v enoosebnem gospodinjstvu in brezposelnost (14). Med možne dejavnike tveganja spadajo tudi mutacije genov, povezanih z večjo občutljivostjo na bolečino. Taki geni so npr. COMT (angl. *catechol-O-methyltransferase*), OPRM1 (angl. *opioid receptor μ 1*) in GCH1 (angl. *guanosine-5'-triphosphate cyclohydrolase 1*) (11).

Hujša akutna pooperativna bolečina in trajanje bolečine več kot pet dni sta pomembna dejavnika tveganja. Prav tako obstaja močna povezava med nevropatskimi simptomi v prvih dneh po operaciji in razvojem nevropatske KPB. Večje možnosti za razvoj KPB imajo bolniki s predoperativno bolečino, posebno na mestu operacije, ter tisti s predhodnim bolečinskim stanjem, kot so fibromialgija, migrena in bolečina v spodnjem delu hrbta. Temu verjetno botrujejo psihosocialni dejavniki tveganja, pridružene bolezni in dolgotrajna uporaba opioidov (14).

Pomemben dejavnik tveganja je tudi vrsta operacije. Operacije z večjim tveganjem razvoja KPB so: amputacija, mastektomija, torakotomija, sternotomija, kraniotomija, artroplastika kolka in kolena, dimeljska herniotomija in carski rez. Poleg vrste operacije spadajo med dejavnike tveganja še obseg operativne rane, trajanje operacije in vrsta poškodovanega tkiva, kar pomeni, da manj invaziven poseg ni vedno povezan z nižjim tveganjem za razvoj KPB. Ostali dejavniki tveganja, povezani z operacijo, so pooperativni zapleti, ponovna operacija, okužba in dodatno zdravljenje, kot sta kemoterapija in radioterapija (14).

Med psihološke dejavnike tveganja spadajo psihološki stres, tesnoba,

katastrofiziranje, zmanjšana sposobnost spopadanja z bolečino, motnje spanja, pričakovanja in pretirana opreznost (12, 14). Izmed naštetih je najpomembnejši psihološki dejavnik tesnoba (14).

DIAGNOSTIKA

KPB je multidisciplinarni bolečinski sindrom. Ocenjevanje bolečine je pomembno orodje pri iskanju vzroka za bolečino in odločanju glede protibolečinskega zdravljenja. Standardna anamneza in klinični status vključujeta še značilno bolečinsko anamnezo in oceno prizadetosti delovanja. Ocenjujemo moč in vrsto bolečine.

Za ocenjevanje moči najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice. S fizičnim pregledom iščemo vzrok za bolečino. Z orientacijskim nevrološkim pregledom ugotavljamo prisotnost nevropatske bolečine. Z RTG, scintigrafijo, UZ in MR iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. S testi za prevodnost živcev ugotavljamo prizadetost mišic in živcev. Psihološki testi pomagajo pri določitvi psiholoških lastnosti, ki sooblikujejo zaznavanje in doživljanje bolečine. Pomembni so tudi biopsihosocialni dejavniki. Ocena bolečine je vedno prilagojena posamezniku in njegovemu doživljanju bolečine (1, 3).

Pri bolniku se pojavijo spremembe v kakovosti življenja, vedenjskih vzorcih in spanju (15).

PREVENTIVA

Preventivo lahko izvajamo na več ravneh. Vplivamo lahko na nekatere dejavnike tveganja, prilagajamo anesteziološke metode in farmakološko zdravljenje (11).

Področna anestezija

Področna anestezija se je v večini raziskav izkazala kot učinkovita pri zmanjševanju KPB. Z blokado nociceptivnega vnosa zmanjšuje osrednjo senzitivizacijo in modulira signale glijalnih celic. Področni anestetiki imajo tudi protivnetno sestavino, ki bi

prav tako lahko zmanjševala senzitivizacijo. Uporaba večstopenjskega pristopa pri lažšanju perioperativne bolečine zmanjšuje uporabo opioidov in s tem tudi z opioidi povzročeno hiperalgizijo. Nevroaksialna analgezija se je izkazala kot učinkovita za zmanjševanje KPB po torakotomijah in carskih rezih, pri nekaterih drugih posegih (srčnih operacijah, laparotomijah, prostektomijah in histerektomijah) pa ne (12, 14).

Farmakološka preventiva

Veliko raziskav je bilo na tem področju že izvedenih, vendar z zelo malo ugotovitvami. Raziskani so bili ketamin, lidokain v infuziji in zmanjševanje uporabe opioidov (14).

Ketamin lahko zmanjša akutno pooperativno bolečino in hkrati zmanjša uporabo opioidov. Najbolj opazno je zmanjšal pooperativno kronično bolečino pri pacientih, ki so pred operacijo prejeli visoke odmerke opioidov. Možen mehanizem je aktivacija mikroglije z receptorji NMDA (14).

Lidokain v infuziji se je izkazal kot učinkovit pri operacijah dojke. Področne anestetike lahko uporabimo tudi v kontinuirani infiltraciji rane, kar je učinkovito pri zmanjševanju bolečine pri carskem rezu (14).

Predoperativno in pooperativno zmanjšana uporaba opioidov pomembno zmanjša pojav KPB. Visoko incidenco kronične bolečine so zasledili po uporabi remifentanila. Mehanizmi obsegajo sprožitev opioidne tolerance, spremembe v središču za nagrajevanje, olajšano osrednjo senzitivizacijo in spremenjeno descendentno zaviranje (14).

Uporaba gabapentinoidov, glukokortikoidov, nesteroidnih antirevmatikov (NSAR) in antidepresivov se je izkazala za neučinkovito (14, 15).

VEČSTOPENJSKI PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Pred začetkom zdravljenja je ključna opredelitev izvora in vrste bolnikove bolečine z natančno anamnezo in kliničnim statusom (16). Obravnavana bolečina mora biti

v skladu z obstoječo opredelitvijo, preden se jo lahko diagnosticira kot KPB (1, 16).

Farmakološko zdravljenje

Podatki o učinkovitosti farmakološkega zdravljenja KPB, pridobljeni iz randomiziranih nadziranih kliničnih raziskav, so omejeni, zato je veliko priporočil povzetih iz podatkov za obravnavo drugih stanj, predvsem kronične nevropatske bolečine (16).

Široko uporabljeni pri kronični nevropatski bolečini so adjuvantni analgetiki, kot sta gabapentin in pregabalin, ki delujeta na podenoti α_2 in δ -1 kalcijevih kanalčkov, in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, npr. duloksetin in venlafaksin, ki delujejo na monoaminske prenašalce. Kljub široki uporabi adjuvantnih analgetikov pri zdravljenju kronične nevropatske bolečine njihova učinkovitost pri zdravljenju KPB ni vedno enaka (11).

V nekaterih raziskavah se je za učinkovitega izkazal nanos zdravil na omejen in določen predel. Kapsaicin v nizkih odmerkih je bil učinkovit pri kronični bolečini po mastektomiji, 5-% lidokain pri lokalizirani nevropatski bolečini z alodinijo, obliži z nitroglicerinom, ki se dajejo na kožo, pa pri bolečini po torakotomiji. Uporaba kombinacije 2-% amitriptilina in 1-% ketamina v kremi je pri bolnikih olajšala bolečino (16).

Zikonotid, zaviralec kalcijevih kanalčkov tipa N Cav2.2, se je izkazal za učinkovitega, vendar je njegova uporaba omejena, saj se ga odmerja v subarahnoidni prostor in ima ozko okno zdravljenja. Ostale učinkovine, npr. natrijev valproat, novi opioidi, agonisti adrenergičnih receptorjev α , oksitocin in kanabinoidi, ter bolj usmerjene učinkovine, kot so tarčni toksini, zaviralci sinteze beljakovin in drugi, so še predmet raziskav (11).

V uporabi so še paracetamol, NSAR, šibki in močni opioidi, ketamin in mišični relaksanti. Pri uporabi močnih opioidov je treba pretehtati tveganja in koristi (16).

Nefarmakološko zdravljenje

Pri zdravljenju KPB je zaradi njene zapletenosti in psiholoških ter družbenih dejavnikov tveganja potreben multidisciplinaren pristop (11). Bolnik mora biti seznanjen z napovedjo izida bolezni, načrtom zdravljenja in rehabilitacijo (16).

Fizioterapija, masaža in akupunktura olajšajo bolečino, vendar le začasno. Kognitivno-vedenjska terapija se osredotoča na izboljšanje fizičnega in čustvenega delovanja bolnika. Ne teži k zmanjšanju bolečine, temveč k telesni pripravljenosti, dobremu počutju in spremembi pogleda na svoje stanje, tako da lahko bolniki delujejo kljub stalni bolečini (16).

Intervencijske metode, kot so radiofrekvenčna ablacija področnih živcev, krionevroliza in nevromodulacija, veliko obljublajo pri zdravljenju KPB z močno nevropatsko sestavino, vendar so podatki o priporočljivosti v klinični praksi za zdaj še omejeni. V obvladovanju kronične bolečine so uporabni predvsem v kombinaciji z blokadami in kot del večstopenjske analgezije (17).

Prehodna bolečinska obravnava (angl. *transitional pain service*, TPS) lahko služi kot most med lajšanjem akutne pooperativne bolečine v bolnišnicah in izvenbolnišničnim zdravljenjem KPB (11). Gre za obravnavo na treh ravneh: predoperativno, kjer se prepozna bolnike z večjim tveganjem, pooperativno bolnišnično in pooperativno izvenbolnišnično s sledenjem bolnikov do šest mesecev po operaciji. To je celosten pristop, kjer se bolniku prilagodi farmakološko zdravljenje, nudi psihoterapevtsko pomoč in uvede druge nefarmakološke ukrepe (18). Tako obravnavo izvaja interdisciplinarna skupina in stremi k najboljši podpori bolniku, njegovemu osebnemu zdravniku in njegovi družini (11, 18). Pri vsakem bolniku se priporoča individualen načrt zdravljenja z rednimi pregledi (11).

ZAKLJUČEK

KPB predstavlja velik zdravstveni izziv. Vzrok za njen nastanek so spremembe v zaznavanju bolečine, ki nastanejo zaradi neprestanega oz. ponavljajočega se nociptivnega draženja. Dejavniki tveganja so številni, zdravljenje pa zahteva multidisciplinarno obravnavo. V okviru farmakološkega zdravljenja so pristopi podobni kot pri zdravljenju nevropatske bolečine.

Mnogo učinkovin je še predmet raziskav. Kot nefarmakološko zdravljenje lahko bolniku ponudimo fizioterapijo, masažo, akupunkturo in različne psihoterapevtske tehnike. Veliko obljublja tudi intervencijske metode. Pri bolnikih s KPB je poudarek na večstopenjski in celostni obravnavi, oblikovanju posameznemu bolniku prilagojenega načrta zdravljenja in rednem spremljanju.

LITERATURA

1. Clark JD. Chronic postoperative pain: Preventable or inevitable? *Anesthesiology*. 2021; 135 (2): 215–7.
2. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367 (9522): 1618–25.
3. Correll D: Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Res*. 2017; 6: 1054.
4. Brevik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! *PAIN*. 2008; 137 (2): 233–4.
5. De Kock M. Expanding our horizons: Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology*. 2009; 111 (3): 461–3.
6. Williams G, Howard RF, Liossi C. Persistent postsurgical pain in children and young people: Prediction, prevention, and management. *Pain Reports*. 2017; 2 (5): e616.
7. Admiraal M, Hermanides J, Meinsma SL, et al. Current multidisciplinary approaches to preventing chronic postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2021; 127 (3): 331–5.
8. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, et al. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*. 2013; 154 (1): 95–102.
9. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017; 158 (1): 50–4.
10. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain – From mechanisms to treatment. *Pain Reports*. 2017; 2 (2): e588.
11. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019; 393 (10180): 1537–46.
12. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: A narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76 (1): 8–17.
13. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. 2015; 15 (2): 98–102.
14. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022; 22 (5): 190–6.
15. Lopes A, Seligman Menezes M, Moreira de Barros AG. Chronic postoperative pain: Ubiquitous and scarcely appraised: Narrative review. *Braz J Anesthesiol*. 2021; 71 (6): 649–55.
16. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: Current evidence for prevention and management. *Korean J Pain*. 2018; 31 (3): 155–73.
17. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013; 154 (11): 2249–61.
18. Mikhaeil J, Ayoo K, Clarke H, et al. Review of the Transitional Pain Service as a method of postoperative opioid weaning and a service aimed at minimizing the risk of chronic post-surgical pain. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020; 52 (2): 148–53.

Prispelo 17. 2. 2023